

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

На правах рукописи

ОРЛОВА ВЕРОНИКА ВИКТОРОВНА

АЛГОРИТМ И СКРИНИНГ ЛУЧЕВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ ОБЩУЮ НЕИНВАЗИВНУЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ
ГИПОТЕРМИЮ, В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Воротынцева Наталия Сергеевна

Курск – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИЕЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Понятие гипоксии плода, асфиксии новорожденного.....	14
1.2. Лучевая диагностика осложнений тяжелой перинатальной асфиксии в неонатальном периоде.....	17
1.2.1 Лучевая диагностика поражений ЦНС.....	17
1.2.2. Лучевая диагностика патологии легких.....	23
1.2.3. Лучевая диагностика патологических изменений паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства.....	29
1.3. Понятие терапевтической гипотермии новорожденных.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Материалы исследования.....	33
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1 Клинические методики исследования.....	36
2.2.2 Методика проведения терапевтической гипотермии.....	38
2.2.3 Ультразвуковые методики исследования.....	39
2.2.4 Рентгеновские методики исследования.....	43
2.2.5 Методики статистической обработки результатов.....	43
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ИСХОДНЫХ КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫХ ДАННЫХ В ГРУППАХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	45
3.1 Сравнительная характеристика групп новорожденных.....	45
3.1.1 Сравнительная характеристика течения беременности у матерей новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией.....	45
3.1.2 Сравнительная оценка исходных качественных и количественных характеристик новорожденных.....	53

ГЛАВА 4. ДИНАМИЧЕСКАЯ КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ КАРТИНА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ НОВОРОЖДЕННЫХ...	58
4.1 Динамическая клинико-лучевая картина головного мозга новорожденных.....	58
4.2 Результаты динамического ультразвукового обследования внутренних органов.....	68
4.3 Результаты динамического лучевого обследования органов грудной клетки новорожденных первой и второй групп.....	77
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А (ТАБЛИЦЫ)	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Наиболее чувствительным показателем социально-экономического развития страны являются показатели здоровья женщин фертильного возраста и детей. За последнее десятилетие показатель младенческой смертности в России уменьшился на 42%, составив 5,1‰ [66, 73]. В 36% случаев причиной смерти стали состояния, возникшие в перинатальном периоде. На долю последствий тяжелой перинатальной гипоксии приходилось 19% случаев неонатальных смертей [72, 94, 110, 111].

С началом пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 ситуация значительно ухудшилась. Так, по данным методических рекомендаций Минздрава РФ по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19, у детей, рожденных инфицированными матерями, наиболее часто регистрируются дистресс плода (26,5-30,0%), низкая масса тела при рождении (25,0%), асфиксия новорожденных (1,4%). Госпитализация младенцев в отделение интенсивной терапии требуется в 43% случаев, а перинатальная смертность составляет 0,35-2,2% [85].

Тяжелая перинатальная асфиксия встречается у 0,5-1,5% доношенных новорожденных и является одной из значимых проблем неонатологии [100].

При отсутствии своевременной эффективной терапии до 15% таких пациентов умирают в первые недели жизни, а у 80% выживших возникают неврологические последствия [75, 91, 100]. В настоящее время 40-60% заболеваний центральной нервной системы детского возраста и, прежде всего, тяжелая гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), являются результатом перенесенной тяжелой перинатальной асфиксии. Частота тяжелой

ГИЭ среди детей раннего возраста в мире составляет от 0,37 до 3 случаев на 1000 новорожденных [3, 43, 69, 104, 107].

Одним из критериев степени тяжести перенесенной асфиксии в родах является полиорганность поражений. От недостатка кислорода страдает не только ЦНС, но и другие системы и органы младенца: сердечно-сосудистая система, легкие, почки и надпочечники, органы пищеварения, система гемостаза, метаболизм и иммунитет. Сопутствующая патология усугубляет неврологические расстройства новорожденных и ухудшает их прогноз [8, 45, 51, 57, 110, 173].

По современным представлениям проведение терапевтической гипотермии (ТГ) в сочетании со стандартным консервативным лечением тяжелой ГИЭ имеет наилучший нейропротективный результат у детей, рожденных с тяжелой асфиксией. Однако данная процедура имеет множество нежелательных эффектов, таких как нарушения в системе гемостаза, сбои сердечного ритма, снижение резистентности организма к инфекционным агентам и др. [28, 42, 48, 129, 133-136, 144,]. Следовательно, в настоящее время нет четкого разграничения между осложнениями, возникшими в неонатальном периоде у детей в результате перенесенной тяжелой перинатальной асфиксии, и побочными явлениями ТГ.

Внедрение в клиническую практику новых методов терапии последствий перинатальной асфиксии требует формирования нового алгоритма лучевого обследования новорожденного, перенесшего асфиксию и гипотермию [45,46, 84].

Оснащение неонатальных реанимационных отделений современной диагностической аппаратурой позволяет проводить полноценное динамическое рентгенологическое и ультразвуковое обследование и своевременно диагностировать изменения в организме новорожденного, связанные как с последствиями перинатальной асфиксии, так и с проведением терапевтической гипотермии. Усовершенствованный динамический рентгенологический и

ультразвуковой контроль позволяет объективно оценить результаты различных вариантов терапии ГИЭ: с применением терапевтической гипотермии и без неё.

Степень разработанности темы исследования

Современным безопасным, доступным и информативным лучевым методом выявления структурной патологии головного мозга новорожденных с ГИЭ является УЗИ [14, 15, 35].

Наиболее частое осложнение тяжелой асфиксии в раннем неонатальном периоде - перивентрикулярный или диффузный отек вещества головного мозга [62, 102]. В позднем неонатальном периоде (после 7 суток жизни) возможно развитие кистозной дегенерации головного мозга, гидроцефалии, очаговых ишемических инсультов [8, 96]. Для уточнения характера патологического процесса может применяться рентгеновская компьютерная томография (РКТ) головного мозга [62, 77]. Однако значительная лучевая нагрузка на организм ребенка (в среднем 2,5-7,5 мЗв) накладывает ограничения на кратность проведения повторных РКТ [99].

«Золотым стандартом» нейровизуализации в неонатологии. является МРТ. Метод безопасен и обладает более обширными диагностическими возможностями по сравнению с УЗИ [127]. Выполнение МРТ головного мозга показано всем новорожденным, перенесшим ТГ [100]. Необходимость анестезиологического сопровождения в виде медикаментозной седации и транспортировки пациента в другие учреждения ограничивает использование данного метода [68].

Лучевая семиотика гипоксически-ишемических поражений ЦНС новорожденных представлена в литературе достаточно подробно, тем не менее отсутствуют данные о сравнительной лучевой картине головного мозга пациентов, подвергшихся ТГ, и детей, не получавших данную терапию.

Основным методом лучевой диагностики патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства детей, связанной с тяжелой гипоксией в родах, является УЗИ. По данным библиографических источников, после перенесенной асфиксии умеренно повышается эхогенность паренхимы почек при обедненном сосудистом рисунке. Также могут развиваться кровоизлияния в надпочечники [37]. Данные об особенностях УЗ картины органов брюшной полости и забрюшинного пространства на фоне перенесенной ТГ отсутствуют. Кроме того, до настоящего времени четко не определены сроки контрольных УЗ исследований у таких пациентов.

Легочным осложнением тяжелой перинатальной асфиксии у детей может стать острый респираторный дистресс-синдром новорожденных [80, 143]. Снижение иммунитета и дефицит сурфактанта могут способствовать реализации внутриутробной инфекции с развитием пневмонии [100]. Частота пневмоний у новорожденных реанимационных отделений достигает 40% [98]. В литературе не приведен сравнительный анализ заболеваемости пневмониями у детей на фоне ТГ и без нее.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) остается методом выбора для диагностики легочной патологии новорожденных [97]. Сонография легких и плевры позволяет выявить такие состояния, как пневмо- и гидроторакс, альвеолярная консолидация, интерстициальный синдром [1, 70, 125]. Данная методика предполагает обследование из 10-14 точек, расположенных на передней, боковых и задней поверхностях грудной клетки, что технически невозможно у ребенка в условиях инвазивной ИВЛ и ТГ. Существующие количественные критерии интерстициального синдрома при УЗИ требуют математических расчетов или подходят только для взрослых пациентов.

Цель: Оптимизация тактики лучевого обследования новорожденных, перенесших общую неинвазивную терапевтическую гипотермию в неонатальном периоде.

Задачи:

1. Определить влияние общей терапевтической гипотермии на состояния головного мозга у детей с тяжелой перинатальной асфиксией.
2. Определить влияние общей терапевтической гипотермии на состояние внутренних органов у детей с тяжелой перинатальной асфиксией.
3. Изучить возможность использования УЗИ легких и плевры у новорожденных в качестве экспресс-метода оценки динамики отечных изменений в легких с целью снижения лучевой нагрузки на организм новорожденного.
4. Разработать алгоритм лучевого исследования детей, перенесших терапевтическую гипотермию

Научная новизна

Полученные результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными Пыкова М.И (2016), Ольховой Е.Б. (2016), Быковой Ю.К. (2020), Бурова А.А. (2019), Бадаляна Л.О. (2021), Jacobs S.E. (2012) и других. Научная новизна настоящего исследования состоит в том, что:

- впервые выявлены побочные эффекты ТГ, не описанные ранее в литературе, в виде отечно-геморрагического синдрома в легких и полисерозитов;

- впервые представлена сравнительная лучевая картина головного мозга и внутренних органов детей, перенесших ТГ, и пациентов, не подвергшихся данной процедуре. На основании сопоставленных УЗ данных впервые показан нейропротективный эффект гипотермии на уровне лучевой морфологии, зависящий от исходного состояния новорожденного;

- оптимизирована поэтапная схема лучевого мониторинга состояния новорожденных, перенесших терапевтическую гипотермию, позволяющая

диагностировать патологические состояния, ассоциированные с ТГ и тяжелой асфиксией;

- впервые предложена УЗ методика экспресс-оценки динамики интерстициального синдрома в легких у новорожденных, позволяющая быстро определить эффективность терапии отечных изменений, не прибегая к использованию ионизирующего рентгеновского излучения.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана новая научная идея оптимизации тактики лучевого обследования новорожденных, перенесших ТГ в неонатальном периоде, с использованием комплексного подхода, четко установленных сроков контрольных обследований и снижением лучевой нагрузки на пациента на 0,5-0,8 мЗв. путем замены повторных рентгенографических исследований органов грудной клетки на УЗИ легких и плевры при отечно-геморрагическом синдроме (заявка № 2022102464 на патент на изобретение от 02.02.2022).

Результаты исследования расширили представление о влиянии ТГ на головной мозг и паренхиматозные органы новорожденных. Показан нейропротективный эффект ТГ, зависящий от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, позволяющий прогнозировать результаты гипотермии и своевременно корректировать терапию.

Оптимизированный алгоритм лучевого обследования детей с 2021 года применяется в клинической работе отделений лучевой диагностики, реанимации и интенсивной терапии новорожденных, патологии новорожденных ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска (акт внедрения от 17.05.2021), ОБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Курска (акт внедрения от 05.07.2021). Практическая значимость работы подтверждается также тем, что ее результаты получили более широкое применение в клинико-диагностической работе: разработанный

алгоритм используется не только для пациентов, подвергшихся ТГ, но и для новорожденных с тяжелой асфиксией, имеющих противопоказания к данной процедуре, в том числе, недоношенных.

Полученные результаты включены в программы дополнительного профессионального образования (переподготовка и повышение квалификации) по специальностям «Ультразвуковая диагностика» и «Рентгенология» на кафедре лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России с сентября 2020 года (акт внедрения от 04.03.2021).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что применение терапевтической гипотермии в 2 раза снижает вероятность развития в конце неонатального периода структурных постгипоксических изменений головного мозга, таких как постгипоксические прогрессирующие дилатации ликворных пространств и кистозная дегенерация паренхимы. Нейропротективный эффект зависит от исходного состояния новорожденных: у детей с оценкой по шкале Апгар на 5 минуте жизни 1-3 балла в 3,6 раз чаще развиваются структурные поражения головного мозга по сравнению с детьми с более высокой оценкой, что позволяет на основании исходного состояния новорожденного прогнозировать результаты гипотермии и своевременно корректировать терапию.

2. Предложен алгоритм лучевого обследования новорожденных, перенесших терапевтическую гипотермию, сутью которого является поэтапное использование в декретируемые сроки (первые 6 часов жизни, 4, 7 сутки жизни и каждые последующие 7 дней стационарного лечения) комплекса лучевых методов и методик, таких как рентгенография органов грудной клетки, УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, легких и плевры, с целью динамического контроля

эффективности проводимой терапии. Предложенная методика УЗИ легких и плевры, основанная на оценке 4 параметров (толщины плевры, суммарной ширины В-линий, наличия А- и Z-линий) в 2 точках сканирования, позволяет за 3-5 минут оценить динамику отечных изменений и минимизировать использование рентгеновского излучения, сократив суммарную эффективную дозу, получаемую ребенком, на 0,5-0,8 мЗв.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, а именно пункту №1 «Лучевая диагностика: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Проведение диссертационного исследования одобрено региональным этическим Комитетом (протокол №3 от 12.02.2018).

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки (n=116), четко сформулированной идеей и методологическим подходом, включающим комплексное динамическое клинико-лучевое обследование пациентов, применением современной диагностической аппаратуры, статистическим анализом данных, широким обсуждением результатов на научно-практических мероприятиях разного уровня (VII Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, М., 2015; Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология», М., 2018, с присуждением автору премии молодым

ученым им. Ю.Н. Соколова I степени за лучшую научную работу; VI Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», СПб., 2019; конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, М., 2019, 87 международная научная конференция студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность», Курск, 2022), 14 публикациями в отечественных журналах.

Личный вклад автора

Тема, план и основные идеи диссертации были разработаны совместно с руководителем. Диссертант самостоятельного изучал литературную базу, формулировал цель и задачи научной работы, занимался архивным поиском, проводил УЗИ 84 пациентам, интерпретировал данные рентгенографических и клиничко-лабораторных исследований, разработал методику УЗ экспресс-оценки отечных изменений легких у новорожденных, проводил статистический анализ данных и реализовывал результаты в практической деятельности. По результатам работы подготовлены к публикациям статьи, материалы для выступлений на научно-практических конференциях и съездах.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, 3 из них - в изданиях, индексируемых международных базах данных и системах цитирования – Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 листах машинописного текста. Содержит введение; 5 глав: обзор литературы, материалы и методы, оценка исходных

клинико-лучевых данных в группах новорожденных, результаты собственных исследований, клинические примеры; заключение; список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Работа иллюстрирована 37 рисунками и 32 таблицами. Список литературы состоит из 177 источников, 63 из которых относятся к зарубежным.

Методология и методы исследования

Объект исследования – новорожденные дети с последствиями тяжелой перинатальной асфиксии, перенесшие терапевтическую гипотермию, и новорожденные дети с последствиями перинатальной асфиксии, которым гипотермия была показана, но не проводилась по объективным причинам.

Предмет исследования – технологии лучевой диагностики, способствующие ранней диагностике осложнений перинатальной асфиксии и гипотермии; совершенствование комплексного применения этих технологий; оптимизация алгоритма лучевого обследования детей, перенесших терапевтическую гипотермию.

Методологической особенностью исследования является комплексный подход к лучевой диагностике осложнений тяжелой перинатальной асфиксии и терапевтической гипотермии. Были использованы методы общеклинического обследования (осмотр), лабораторные методы: показатели общего развернутого анализа крови и коагулограммы, инструментальные методы: ультразвуковые и рентгенологические исследования головного мозга и внутренних органов. Для количественного подтверждения разницы в результатах лечения с применением гипотермии и без нее использовались методы параметрической статистики. Вычисления выполнены в программе MicrosoftOfficeExcel 2012 .

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИЕЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Понятие гипоксии плода, асфиксии новорожденного

В структуре причин перинатальной смертности гипоксия плода занимает второе место после недоношенности. Наиболее частой причиной перинатальной смертности является гипоксия, испытываемая плодом внутриутробно. Недостаточная оксигенация крови плода, возникшая в результате нарушения плацентарной перфузии, оказывает повреждающее действие на его ткани и органы и в ряде случаев может приводить к антенатальной гибели [7, 26, 57, 132, 157, 164].

Выделяют 4 основные группы факторов, приводящих к развитию гипоксии плода. Это процессы, связанные с внешней средой, с материнским организмом, патологией плаценты и заболеваниями плода. К факторам внешней среды относится концентрация кислорода во вдыхаемом беременной женщиной воздухе.

Факторами развития перинатальной гипоксии, связанным с материнским организмом, являются: гемические факторы (концентрация гемоглобина в материнской крови, его сродство к кислороду и способность эритроцитов переносить кислород); работа сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обеспечивающих адекватный газообмен и транспорт кислорода к тканям и клеткам.

К плацентарным факторам относятся механизмы, обеспечивающие достаточную маточно-плацентарную перфузию, такие как: характер плацентарного кровотока; площадь и толщина диффузионной поверхности мембран ворсин хориона; наличие шунтов, "обкрадывающих" маточно-плацентарный кровоток.

Характеристиками плода, влияющими на достаточное поступление к его тканям и клеткам кислорода, являются: процент содержания в крови плода гемоглобина и особенности структуры данного белка; состояние сердечно-сосудистой системы плода [57, 110, 152].

Существует 4 основных уровня развития гипоксии. На первом уровне – гипоксическом - плод получает недостаточно кислорода от материнского организма по причине гипоксии беременной женщины или же нарушения маточно-плацентарной перфузии ввиду патологических изменений данного звена, то есть источник проблемы возникает "выше" уровня плода. Вторым уровнем гипоксии (гемическая гипоксия) связан с нарушением сродства гемоглобина плода к кислороду, с анемией плода, с неспособностью эритроцитов к транспорту кислорода. Циркуляторная гипоксия (третий уровень) вызвана нарушениями гемодинамики "ниже" уровня плаценты, к которым может привести компрессия или аномалии развития сосудов пуповины, врожденные пороки сердца. На четвертом, тканевом, уровне гипоксии материнский организм отдает достаточно кислорода плоду, маточно-плацентарная перфузия нормальная, концентрацию кислорода в крови плода адекватна, но кислород не усваивается тканями. Такое может происходить в результате различных ферментопатий. По течению выделяют острую и хроническую гипоксию плода. Отдельно также выделяется обострение хронической гипоксии [2, 26, 128, 172].

Острая гипоксия плода возникает в результате резкого снижения или прекращения поступления к нему кислорода. Острая антенатальная гипоксии чаще всего развивается в результате нарушения маточно-плацентарной перфузии, возникающей при отслойке плаценты или тромбозе ее сосудов. Диагностика острой антенатальной гипоксии плода базируется на данных УЗИ с доплерометрией, кардиотокографии (КТГ) и определении биофизического профиля плода. Интранатальная гипоксия выявляется при аускультативной или кардиотокографической регистрации сердечного ритма [2, 43, 47].

Асфиксия новорожденных характеризуется отсутствием эффективного дыхания сразу после рождения в сочетании с наличием сердцебиений. Данное состояние развивается в результате ряда причин, таких как снижение гемоперфузии материнской части плаценты, гипоксемия и гипоксия матери, недостаточный трансплацентарный газообмен, прерывание кровотока через пупочную вену, нарушение функции внешнего дыхания новорожденного [45, 57, 69, 91, 110, 111].

При умеренной гипоксии, воздействующей на плод в течении короткого времени, активируются механизмы, направленные на поддержание адекватной оксигенации тканей плода. Происходит активация симпатoadреналовой системы, приводящая к учащению сердцебиения, увеличению объема циркулирующей крови преимущественно за счет выброса депонированных эритроцитов, повышению систолического артериального давления, увеличению двигательной активности плода. В условиях дефицита кислорода «включается» система анаэробного гликолиза. Наблюдается повышение синтеза эндогенных эндорфинов, аденозина и тормозного медиатора –ГАМК [2, 110, 111, 139, 157, 160].

При длительном и/или тяжелом дефиците кислорода компенсаторные механизмы истощаются. Снижается активность симпатoadреналовой системы и выработка гормонов коры надпочечников, развивается брадикардия, артериальная гипотензия, централизация кровообращения. Усиливаются процессы анаэробного гликолиза, в результате чего в крови накапливается большое количество лактата и развивается тканевой метаболический ацидоз, приводящий к увеличению проницаемости стенок сосудов и клеточных мембран, вызывая нарушение электролитного баланса, гемоконцентрацию и сладжирование эритроцитов, образование внутрисосудистых тромбов. В результате выхода жидкой части крови в интерстициальное пространство возникает гиповолемия. Описанные механизмы приводят к развитию шока и могут спровоцировать ДВС-синдром [57, 75, 110, 153].

Таким образом, тяжелая перинатальная асфиксия вызывает полиорганные поражения, так или иначе затрагивая все системы организма [88, 110].

В настоящее время определение тяжести перинатальной асфиксии основывается на выявлении выраженного метаболического или смешанного ацидоз (рН <7,0; ВЕ < -16ммоль/л.) в крови пуповинной артерии; персистировании более 5 мин оценки по шкале Апгар менее 4 баллов; наличии полиорганной недостаточности. Окончательно тяжесть асфиксии определяется в конце первой недели жизни ребенка с учетом ответа на терапию и глубины повреждения жизненно-важных функций [58, 86, 89, 91, 110].

Таким образом, тяжелая асфиксия при рождении – это состояние, характеризующееся комплексом клинико-лабораторных признаков нарушения состояния ребенка, включающих, в том числе, низкую динамическую оценку по шкале Апгар, сопровождающееся полиорганной недостаточностью, требующее повышенного внимания со стороны медицинского персонала и влекущее за собой тяжелые витальные расстройства вплоть до глубокой инвалидизации или смерти детей.

1.2 Лучевая диагностика осложнений тяжелой перинатальной асфиксии в неонатальном периоде

1.2.1 Лучевая диагностика поражений ЦНС

Современным безопасным, доступным, и в то же время информативным скрининговым лучевым методом для выявления структурной патологии ЦНС является ультразвуковое исследование с доплеровской оценкой церебрального кровотока. Данный метод не требует подготовки пациента, исследование может проводиться с помощью передвижного аппарата в реанимационном отделении в первые часы жизни после стабилизации состояния или в условиях аппаратной

поддержки витальных функций новорожденного и повторяться неограниченное количество раз [34, 50, 62, 63, 65, 101].

Наиболее частым осложнением перинатальной асфиксии у новорожденных в раннем неонатальном периоде является перивентрикулярный отек или диффузный отек вещества головного мозга. Основной соноскопический признак перивентрикулярного отека –повышение эхогенности соответствующих областей. Диффузный отек характеризуется отсутствием визуализации внутренних и /или наружных ликворных пространств и снижением дифференцировки структур, сглаженностью борозд и извилин. При оценке церебральной гемодинамики чаще выявляется снижение перфузии головного мозга с повышением IR в ПМА более 0,72, реже наблюдаются явления гиперперфузии (IR в ПМА менее 0,68). Неблагоприятные в прогностическом плане доплеровские показатели церебрального кровотока - повышение IR в ПМА более 1,0 и появление реверсного диастолического кровотока [36, 62, 63, 101, 102].

В позднем неонатальном периоде возможны такие эхографические варианты постгипоксических изменений головного мозга, как кистозная дегенерация, диффузное гипоксически-ишемическое поражение, ишемия базальных ганглиев и зрительных бугров, очаговые ишемические поражения [36, 101, 158].

Кистозная дегенерация характеризуется появлением множественных разнокалиберных кист в местах наиболее выраженного повышения эхогенности и стойким повышением периферического сопротивления сосудов головного мозга. Исход данного состояния зависит от обширности поражения: при небольших кистах на ограниченном участке развивается глиоз, при обширных поражениях – атрофия с заместительной гидроцефалией [15, 18, 36, 63].

При обширных некротических процессах на фоне длительной гипоперфузии развивается атрофия паренхимы мозга, характеризующаяся стойким диффузным повышением эхогенности паренхимы головного мозга и

снижением дифференцировки его структур с развитием впоследствии кистозной дегенерации и заместительной гидроцефалии [15, 62, 63, 75].

По данным литературы повреждение базальных ганглиев и ядер таламусов наблюдается у 35–65 % доношенных новорожденных с неонатальным нарушением мозгового кровообращения [63, 119, 150]. Ишемическое поражение базальных ганглиев и зрительных бугров эхографически характеризуется стойким повышением эхогенности данных структур с последующим разрешением в кальциноз или кистозную трансформацию [15, 36, 62].

Очаговые ишемические поражения головного мозга характеризуются появлением очага повышенной эхогенности в бассейне одной из мозговых артерий [36, 63, 101].

Результатом перенесенной тяжелой асфиксии в родах могут быть так же внутрижелудочковые кровоизлияния I-III степеней и паренхиматозные кровоизлияния, а так как острая асфиксия в родах нередко сопряжена с механической натальной травмой, то возможно выявление и различных вариантов подбололочечных кровоизлияний [17-19, 144].

Дальнейшая клиничко-лучевая картина внутричерепных кровоизлияний, их прогноз и последствия зависят от обширности геморрагии, а также от сопутствующих гипоксически-ишемических и травматических поражений ЦНС и внутренних органов [36, 62].

Роль краниографии в современной неонатологии значительно сократилась, что обусловлено не только ионизирующим облучением, но и невозможностью непосредственно визуализировать внутричерепные структуры [63]. Тем не менее, многие гипоксически-ишемические энцефалопатии являются результатом нарушений мозгового кровообращения вследствие действия механических факторов в родах, поэтому для исключения переломов костей черепа производится рентгенография в обзорных и специальных для предполагаемой локализации травмы проекциях. Рентгенографически перелом

выглядит как линейный участок просветления, либо зона деформации кости [62].

В случае перелома костей свода черепа ультразвуковой метод стал достойной и безопасной альтернативой краниографии, позволяя визуализировать линию перелома, расхождение отломков, и, в отличие от классической рентгенографии, оценить травматические и гипоксические повреждения головного мозга [4, 9, 10, 33, 50].

Ультразвуковой метод постепенно замещает классический рентгеновский метод и в диагностике натальной спинальной травмы. При УЗИ доступны оценке мягкие ткани и сосуды шеи, тела позвонков, остистые отростки, межостистые пространства, межпозвонковые диски, спинномозговой канал, спинной мозг и перимедуллярные пространства. Ограничены возможности УЗИ в диагностике переломов позвонков. В этом случае целесообразно выполнение классических рентгеновских снимков в прямой и боковой проекциях [4, 22, 53].

Рентгеновская компьютерная томография может применяться у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией по результатам УЗИ головного мозга с целью уточнения локализации, распространенности и характера патологического процесса. Проведение обследования возможно при полной неподвижности ребенка. Новорожденным можно проводить исследования без наркоза и премедикации, но в присутствии анестезиолога [20, 56, 77, 138, 150].

На ранних стадиях ГИЭ при РКТ выявляется характерное для явления отека головного мозга равномерное диффузное снижение рентгеновской плотности вещества мозга, сужение боковых желудочков [59].

В дальнейшем развивается атрофия вещества мозга, которая характеризуется развитием заместительной гидроцефалии как наружного (расширение межполушарной щели, субарахноидальных конвексимальных пространств), так и внутреннего (расширения элементов желудочковой

системы) характера. При развитии субкортикальной и парасагиттальной лейкомаляции выявляются гиподенсивные очаги (ликворные кисты) в зонах, расположенных на границе белого вещества и коры больших полушарий головного мозга. Одним из возможных исходов ГИЭ по результатам РКТ может быть значительное снижение плотности коры больших полушарий на участках конвекситальной поверхности с развитием в последствии корковой атрофии с пассивной внутренней гидроцефалией. Ишемическое поражение базальных ганглиев и таламусов могут сочетаться с общей симптоматикой ГИЭ или оставаться изолированными. В отдаленные сроки выявляются кисты или кальцинаты [17, 20, 123, 138].

В целом последствия диффузных гипоксически-ишемических поражений при РКТ имеют узнаваемую картину, характеризующуюся расширением желудочковой системы с волнистыми краями тел боковых желудочков, конвекситального субарахноидального пространства, силвиевых борозд и межполушарной щели преимущественно в лобных отделах [20, 33, 77].

Таким образом, компьютерная томография – метод эффективной ранней диагностики структурных изменений ЦНС, развившихся на фоне перенесенной тяжелой асфиксии. Однако значительная лучевая нагрузка на организм новорожденного (в среднем 2,5-7,5 мЗв), сопряженная с выполнением данного исследования, накладывает ограничения на кратность проведения повторных РКТ [62, 99, 114, 127].

МРТ является «золотым стандартом» нейровизуализации в неонатологии. Данный метод безопасен (не связан с использованием ионизирующего излучения), не является инвазивным, но обладает более обширными диагностическими возможностями по сравнению с ультразвуковым исследованием. МР-исследование новорожденным проводится во время физиологического сна. Однако в большинстве случаев приходится прибегать к анестезиологическому сопровождению в виде медикаментозной седации [6, 50, 68, 115].

В 90 % у доношенных новорожденных с ГИЭ выявляются МР-признаки церебральных повреждений [115, 144]. МРТ выявляет ишемически-гипоксические поражения головного мозга на различных стадиях. Однако проведение данного исследования наиболее целесообразно в первые 3–5 суток жизни [68, 166, 174].

На 3-7 сутки при проведении данного исследования выявляются гипоксически-ишемические поражения базальных ганглиев, зрительного бугра, кортикоспинального тракта, задних отделов внутренней капсулы и, реже, перивентрикулярного белого вещества в виде гиперинтенсивного T1-сигнала. Возможно сохранение патологических изменений T1-сигнала длительное время (до нескольких месяцев), что объясняется наличием большого количества белоксодержащего субстрата и свободных жиров в очаге повреждения, процессами кальцификации кровоизлияний в поврежденных участках, организацией повреждений с формированием глиоза [6, 115, 144].

В острую стадию повреждения определяется исчезновение МР-сигнала от коры больших полушарий и нарушение дифференцировки между серым и белым веществом [68, 144].

На поздних стадиях ГИЭ при магнитно-резонансной томографии определяются такие изменения, как порэнцефалия, дилатация ликворных пространств, кистозная дегенерация паренхимы больших полушарий головного мозга с последующим глиозом и формированием кальцинатов [23, 68]. Ядерная магнитно-резонансная томография эффективна также и в диагностике геморрагических инфарктов головного мозга, в том числе и постгипоксических [119, 148].

Таким образом, выполнение МРТ мозга в оптимальные сроки новорожденным детям с тяжелой ГИЭ позволяет диагностировать патологию, определить тактику лечения и прогноз развития осложнений [68].

Следовательно, комплексный подход к лучевой диагностике перинатальных поражений ЦНС позволяет в короткие сроки выявлять

патологию и осуществлять динамический контроль эффективности лечения. Несомненно, каждый метод лучевого исследования имеет ряд недостатков: УЗИ является оператор-зависимым исследованием; рентгеновский метод сопряжен с воздействием ионизирующего излучения на пациента; МРТ требует седации и не всегда совместим с реанимационным оборудованием. Однако использование различных методов и методик на разных этапах терапии позволяет получить максимально полную информацию, минимизируя недостатки каждого из них.

1.2.2 Лучевая диагностика патологии легких

Рентгенография органов грудной клетки остается методом выбора для диагностики легочной патологии новорожденных. Использование мобильного рентгендиагностического оборудования позволяет выполнять снимки прямо в реанимационной палате в первые часы жизни [9-11, 16, 23, 32, 40, 41, 43].

После перенесенной тяжелой перинатальной асфиксии у доношенных новорожденных может развиваться острый респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), который в редких случаях может заканчиваться развитием бронхолегочной дисплазии [80, 81]. Респираторный дистресс-синдром новорожденных – термин, часто используемый в качестве синонима синдрома дыхательных расстройств, является собирательным понятием, обозначающим ряд клиничко-рентгенологических симптомов, обусловленных, в конечном счете, незрелостью легочной ткани и дефицитом сурфактанта [16, 25, 32]. Следует подчеркнуть, что в данную группу заболеваний отнесена неинфекционная и невоспалительная легочная патология. В основе острого РДСН доношенных лежит вторичный дефицит сурфактанта, возникший в результате его разрушения веществами, появляющимися в крови в результате повреждающего воздействия асфиксии (протеинами плазмы, медиаторами воспаления и продуктами распада клеток) [143]. В отечественной классической

рентгенологии для обозначения данного заболевания часто используется термин «пневмопатия новорожденных» [55]. Однако рентгенологическое понятие «пневмопатия новорожденных» несколько шире клинического термина РДСН. Это касается, во-первых, времени развития патологии: РДСН – острое состояние первых нескольких суток жизни новорожденного, а рентгенологическая картина пневмопатий может выявляться и в позднем неонатальном периоде; во-вторых, - спектра структурных изменений легких. РДСН включает 3 последовательных стадии развития: стадия рассеянных ателектазов, стадия отечно-геморрагического синдрома, стадия гиалиновых мембран.

Однако ряд исследователей выделяет еще несколько рентгенологических вариантов пневмопатий, помимо вышеназванных, - синдром задержки фетальной жидкости, фетальный гидроторакс, синдром Вильсона-Микити и синдром Жена [9, 16, 82, 83].

На рентгенограммах ОГК крупные ателектазы выглядят как участки затемнения легочной ткани, соответствующие одному или нескольким сегментам, доле или целому легкому с компенсаторным вздутием вентилируемых участков, смещением средостения в сторону ателектаза и нередким симптомом «воздушного бронха». Рассеянные ателектазы создают пеструю рентгенологическую картину, характеризующуюся сетчатым рисунком отечного интерстиция, мелкими очаговоподобными рассыпными участками апневматозов, чередующихся с гиперпневматозами [9, 25, 32].

Стадия отечно-геморрагического синдрома рентгенологически проявляется признаками интерстициального отека (снижение прозрачности легочных полей, сетчатость и обогащение сосудистого рисунка, утолщение плевры), расширением теней корней легких и появлением очаговоподобных теней в прикорневых зонах вследствие полнокровия сосудов. Если процесс прогрессирует, то развивается альвеолярный отек с типичной рентгенологической картиной «крыльев бабочки» и появлением

диссеминированных очаговоподобных теней с тенденцией к слиянию даже на периферии [9, 40, 110, 111].

Стадия гиалиновых мембран с классической рентгенологической картиной «белых легких» и воздушной бронхограммой в настоящее время выявляется редко в связи с активным лечением РДСН препаратами экзогенного сурфактанта [16].

Одним из осложнений перинатальной асфиксии со стороны дыхательной системы может быть фетальный гидроторакс, характеризующийся однородным затемнением пораженной стороны, низким стоянием диафрагмы и смещением сердечно-сосудистой тени в противоположную сторону [8].

Еще одной легочной патологией, ассоциированной с перинатальной тяжелой гипоксией, является аспирационный синдром. На долю синдрома массивной аспирации приходится 2,5% младенческих смертей [72]. Одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов аспирационного синдрома является мекониальная аспирация. В патогенезе данной патологии ведущая роль принадлежит внутриутробной асфиксии, приводящей к спазму периферических сосудов, в том числе брыжейки, что, в свою очередь, сопровождается усилением перистальтики кишечника и релаксацией анального сфинктера, в результате акта дефекации меконий попадает в околоплодные воды [1, 54, 57, 107].

Ключевую роль в диагностике синдрома аспирации мекония играют комплексная оценка анамнестических данных о примеси мекония в околоплодных водах и аспирированном содержимом трахеи, наличие клиники дыхательной недостаточности и характерной рентгенологической картины [54].

На рентгенограммах легких в прямой и боковой проекциях отмечают сочетание участков апневматоза, отходящих от корней легких, с вкраплениями эмфизематозных областей. Легкие вначале выглядят эмфизематозными, диафрагма уплощена, тень средостения расширена за счет сердечно-сосудистого компонента. При массивной аспирации характерно тотальное

неоднородное снижение прозрачности за счет инфильтративных изменений по типу «снежной бури». Нередко аспирационные пневмонии осложняются развитием деструктивных изменений, приводящих к пневмотораксу. Плевральный выпот отмечается примерно у 30% новорождённых с синдромом аспирации мекония [75, 110, 111].

Особую роль в структуре неонатальной заболеваемости играют пневмонии. У новорождённых реанимационных отделений, находящихся на ИВЛ, частота пневмоний достигает 40% [46, 98, 140]. Летальность при данном заболевании составляет от 5 до 10% [75]. Пневмония, возникшая у плода пренатально или в течение первых 3-х суток жизни, называется врожденной [25]. Но обнаружение в стационаре пневмонии у ребенка в возрасте старше 3-х суток не позволяет однозначно подтвердить нозокомиальный ее характер, поскольку клинические проявления не имеют специфических отличий, а также не всегда удается четко определить время манифестации воспалительных поражений легких [41]. Убедительным основанием для постановки диагноза аспирационной пневмонии при выявлении очаговых и/или инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной полости является выявление при эндоскопическом исследовании гортани следов мекония, крови или молока [75]. У детей, рожденных в тяжелой асфиксии, на фоне нейрогенно-обусловленных нарушений дыхания легко присоединяется инфекция и развиваются нозокомиальные пневмонии [46]. Некоторые исследователи объединяют врожденную, аспирационную и приобретенную пневмонии в группу неонатальных пневмоний [26, 75, 109].

Рентгенологическая картина пневмоний определяется типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспаления [140]. При динамическом рентгенологическом обследовании выявляются классические стадии развития пневмонии: инфильтрации, рассасывания и остаточных интерстициальных изменений. Характерными симптомами первой стадии являются инфильтративные тени, местами сливные, или очаговые тени на фоне

усиленного легочного рисунка и компенсаторной эмфиземы [9, 110]. Через неделю, как правило, протяженность и интенсивность теней уменьшается, а к концу второй недели инфильтраты рассасываются, и на их месте выявляются интерстициальные изменения в виде сетчатой деформации легочного рисунка, его возможной тяжистости. Рентгенография необходима и для раннего выявления осложнений пневмонии, таких как ателектазы, абсцессы, пневмоторакс [9, 27, 41, 140].

За последнее десятилетие во всем мире отмечается широкое развитие и распространение ургентной сонографии. Количество публикаций по всем направлениям ургентной сонографии отличается большим изобилием. Это недорогой и технически несложный метод дает возможность в максимально короткие сроки определить причину острой респираторной недостаточности у постели пациента, используя ультразвуковой датчик по аналогии со стетоскопом. В настоящее время утверждение о невозможности ультразвуковой диагностики патологии легких показывает свою несостоятельность. Несомненно, существуют некоторые ограничения по визуализации глубинных структур при условии их окруженности воздухосодержащими участками легочной паренхимы. Присутствует некоторая специфика работы с ультразвуковыми изображениями легких, связанная с необходимостью оценки, в большей степени, не морфологической структуры, а артефактов. Однако с усовершенствованием ультразвукового оборудования при должном знании особенностей интерпретации сонографической картины легких и определенном опыте диагностика острой патологии легких стала не только возможна, но и приблизилась по своей чувствительности и специфичности к КТ-исследованию (таблица 1) [125].

Таблица 1 - Сравнение диагностических методов при острой респираторной патологии по данным BLUE-протокола (2008 г.)

	Аускультация, %	Радиография, %	Ультрасонография, %
Плевральный выпот			
Чувствительность	42	39	92
Специфичность	90	85	93
Диагностическая точность	61	47	93
Альвеолярная консолидация			
Чувствительность	8	68	93
Специфичность	100	95	100
Диагностическая точность	36	75	97
Интерстициальный синдром			
Чувствительность	34	60	98
Специфичность	90	100	88
Диагностическая точность	55	72	95

УЗИ легких у постели пациента может уменьшить количество рентгенологических исследований легких (обзорная рентгенография, рентгеновская компьютерная томография) с целью динамической оценки изменений при заболеваниях легких. Это, в конечном итоге, приведет к снижению эффективной дозы, получаемой пациентом при динамическом радиологическом обследовании, а также может избавить от необходимости транспортировки для проведения КТ.

Исследование передних зон грудной клетки позволяет быстро исключить или выявить такие патологические состояния, как пневмоторакс и отек легких.

Ультразвуковым профилем пневмоторакса является, так называемый, А-профиль без скольжения легкого, но с наличием "точки легкого". Ультразвуковая картина в В-режиме представляет собой множественные А-линии без В-линий и без феномена скольжения легкого. В М-режиме для пневмоторакса характерна картина, напоминающая штрих-код [103].

Отечным изменениям легочной ткани, или, так называемому, "интерстициальному синдрому" соответствует В-профиль - диффузные передние билатеральные множественные В-линии со скольжением легкого.

Ультразвуковой профиль пневмонии отличается большой вариабельностью признаков, для него характерны следующие ультразвуковые симптомы в различных сочетаниях: неравномерность и/или утолщение, и/или прерывистость или отсутствие линии плевры; появление или увеличение количества и ширины В-линий; консолидации легочной ткани (кортикальные локальные, кортикальные распространенные, сегментарные и долевые), на фоне которых могут определяться воздушные эхобронхограммы; плевральный выпот. На этапе реконвалесценции начинают четче прослеживаться А-линии [1].

Однако результаты любого УЗИ легких, как и любого визуального метода лучевых исследований, должны быть согласованы с клинико-лабораторной картиной. Ультразвуковое исследование легких не может полностью заменить рентгенологические исследования в диагностике и в динамическом наблюдении заболеваний легких, но может быть включено в алгоритм диагностики и динамического наблюдения с условием достаточной технической оснащенности, и опыта специалистов [70, 125].

1.2.3 Лучевая диагностика патологических изменений паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Основным методом лучевой диагностики патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства, связанной с тяжелой гипоксией в родах, является УЗИ [34-38, 62, 75, 79, 100, 101].

После перенесенной асфиксии почки эхографически остаются относительно сохранными, умеренно повышается эхогенность паренхимы, а сосудистый рисунок может быть несколько обеднен. Количественные параметры кровотока при этом вариабельны: чаще всего повышается периферическое сопротивление почечных артерий, а венозный кровоток приобретает маятникообразный характер [62].

В период ранней адаптации у младенцев, перенесших тяжелую гипоксию в родах, эхографически могут выявляться неспецифические изменений надпочечников в виде умеренного увеличения их размеров и подчеркнутой дифференцировки структуры. Кроме того, на фоне перинатальной асфиксии могут развиваться кровоизлияния в надпочечники, соноскопически выявляемые как гетерогенные образования без кровотока с последующим лизисом в течении 2-8 недель или организацией и кальцификацией в редких случаях [34, 62, 101].

Следовательно, лучевые методы занимают ведущие позиции в диагностике множества разнообразных состояний новорожденных, связанных с перенесенной тяжелой перинатальной асфиксией. Первоочередными, так называемыми, скрининговыми, методами выявления осложнений тяжелой асфиксии у детей служат ультразвуковой и классический рентгенологический методы, позволяющие решить вопрос о наличии или отсутствии патологии прямо «у постели больного». РКТ и МРТ, имея, несомненно, более широкие возможности визуализации, являются уточняющими обследованиями, дающими более полную информацию о характере и локализации выявленных структурных изменений. Лучевая диагностика способствует раннему выявлению патологии, что, в свою очередь, является залогом своевременной адекватной успешной терапии.

1.3 Понятие терапевтической гипотермии новорожденных

Терапевтическая гипотермия является самым эффективным и безопасным методом нейропротекции у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию [28, 31, 42, 100, 149]. Понижение температуры на 2-3°C способствует снижению энергетических потребностей организма,

блокированию синтеза глутамата и свободных радикалов, уменьшению воспалительных процессов и предотвращению апоптоза [96, 116, 120 - 122, 126]. Кохрановский обзор (2013 г.), включивший в себя 11 клинических исследований с участием 1505 пациентов, демонстрирует, что после проведения процедуры ТГ значительно снижается летальность и частота грубых неврологических последствий тяжелой и умеренной перинатальной асфиксии в 18-22 месяца жизни и в более старшем возрасте (до 7 лет жизни) [143]. Shankaran, S (2012 г.) указывает, что после ТГ риск развития выраженных неврологических дефицитов снижается на 20-25% [165]. Проведение терапевтической гипотермии включено в современные национальные рекомендации многих стран мира, в том числе, и Российской Федерации [28, 100, 124, 126, 129, 147, 156].

Существует две основные методики проведения аппаратной терапевтической гипотермии: селективная и общая. Суть селективной (краниocereбральной) гипотермии заключается в охлаждении только области головы. Общая терапевтическая гипотермия подразумевает понижение температуры всего тела. Современные литературные источники указывают на более высокую эффективность общей ТГ по сравнению с селективной при сопоставимой частоте возникновения нежелательных эффектов [100, 137, 147].

Побочными эффектами ТГ по данным литературы являются аритмии, сопровождающиеся артериальной гипотензией, повышение сопротивление легочных сосудов с возможным развитием легочной гипертензии, снижение продукции сурфактанта, нарушение свертываемости крови на уровне тромбоцитарного и плазменного звеньев, изменение содержания глюкозы в крови, повышение концентрации билирубина, некроз подкожной жировой клетчатки, нарушения со стороны иммунной системы [100].

Существуют также методики неаппаратной терапевтической гипотермии: пассивная ТГ с использованием охлаждающих термоэлементов. В систематическом обзоре и мета-анализе эффективности данных методик

показано, что применение неаппаратной ТГ достоверно снижает смертность и риск тяжелых неврологических последствий перенесенной асфиксии у новорожденных. Однако все исследователи предупреждают о высоком риске чрезмерной гипотермии, поэтому аппаратный метод является приоритетным [124, 136, 147, 165].

В отношении объема и сроков необходимого лучевого мониторинга состояния новорожденных до и после процедуры терапевтической гипотермии, в современных клинических рекомендациях указано, что до начала понижения температуры тела необходимо выполнить нейросонографию, рентгенографию органов грудной и брюшной полости и эхокардиографию. Другие лучевые обследования выполняются по показаниям. Также отмечено, что при подозрении на субдуральные кровоизлияния необходимо провести РКТ или МРТ головного мозга [100].

Таким образом, за годы применения терапевтической гипотермии в лечении новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, собрана внушительная доказательная база высокой нейропротективной эффективности данного метода, проработаны алгоритмы отбора детей и проведения процедуры. Однако побочные эффекты ТГ изучены еще недостаточно полно, и открытым остается вопрос об особенностях лучевой семиотики головного мозга и внутренних органов у детей, перенесших терапевтическую гипотермию.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 116 новорожденных, появившихся на свет в период с 2011 по 2019 годы в акушерских стационарах г. Курска и Курской области (ОБУЗ «Областной перинатальный центр г. Курска и родильный дом ОБУЗ КГБ СМП).

Критерии включения в группу исследования:

- гестационный возраст более 35 недель;
- масса тела при рождении более 1800 граммов;

новорожденные, имеющие по одному критерию из групп «А», «В» и «С» согласно критериям отбора для проведения ТГ Клинических рекомендаций (Буров А.А. и др., 2019);

- проведение ТГ.

Критерии включения в контрольную группу:

- гестационный возраст более 35 недель;
- масса тела при рождении более 1800 граммов;

новорожденные, имеющие хотя бы по одному критерию из групп «А», «В» и «С» согласно критериям отбора для проведения ТГ Клинических рекомендаций (Буров А.А. и др., 2019);

- отсутствие ТГ.

Критерии невключения в исследование:

- гестационный возраст менее 35 недель;
- масса тела при рождении менее 1800 граммов;
- дети с врожденными пороками развития (ВПР);

- новорожденные, не имеющие ни одного критерия из групп «А», «В» и «С» согласно критериям отбора для проведения ТГ Клинических рекомендаций (Буров А.А. и др., 2019);

- начало ТГ позднее 6 суток жизни;

- длительность ТГ менее 72 часов;

- летальный исход в неонатальном периоде.

Условия отбора пациентов для исследования были следующие: соответствие критериям включения, отсутствие критериев исключения, добровольное информированное согласие законного представителя ребенка на проведение лечения и обследования.

Все анамнестические данные, использованные в данном исследовании были взяты из историй болезни новорожденных

Таблица 2 - Критерии выбора новорожденных для проведения терапевтической гипотермии¹

Критерии группы «А»	Критерии группы «В»	Критерии группы «С» ²
Оценка по шкале Апгар ≤ 5 на 10 минуте	Клинически выраженные судороги	Паттерн с нормальной амплитудой в сочетании повторными судорогами
Сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10-й минуте жизни	Мышечная гипотония и гипорефлексия	Прерывистый паттерн. Циклическая вариабельность отсутствует
В первом анализе крови, взятом в течение первых 60 минут жизни, рН < 7.0	Выраженный гипертонус и гипорефлексия	Постоянный низкоамплитудный паттерн. Циклическая вариабельность отсутствует
В первом анализе крови, взятом в течение 60 минут жизни, дефицит оснований (ВЕ) ≥ 16 моль/л.	Нарушения зрачкового рефлекса	Судорожный статус на фоне любого из перечисленных паттернов

Примечания - ¹ согласно клиническим рекомендациям по проведению терапевтической гипотермии у новорожденных детей (2019 г.) [98]; ² основываются на результатах амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ); оценка критериев группы «С» проводится до введения противосудорожных и седативных препаратов.

В родильном зале всем 116 новорожденным по результатам оценки показателей жизнедеятельности была оказана первая помощь с последующим переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН). В условиях ОРИТН дети получали стандартную терапию: режим открытой реанимационной системы, ИВЛ, иннотропная поддержка, медикаментозная анальгезия и седация, противосудорожная терапия (по показаниям), антибактериальная терапия.

В дальнейшем 72 из 116 новорожденных в первые 6 часов жизни была начата терапевтическая гипотермия, а 44 детям, несмотря на наличие критериев из групп «А», «В», «С», терапевтическая гипотермия не проводилась ввиду невозможности начать процедуру в течение первых 6 часов жизни ребенка, что является противопоказанием для выполнения ТГ. На втором этапе стационарного лечения всем детям продолжалась антибиотикотерапия, проводилась терапия ноотропами и осуществлялся индивидуальный подбор лечения неврологических расстройств. Новорожденные (n=72), которым была проведена ТГ, составили основную группу наблюдений (**группа 1**). Летальных исходов в данной группе не было. Преобладали младенцы мужского пола – 44 ребенка (61,1%), девочек было 28 (38,9%). Масса тела детей при рождении была от 2000 до 4400 г, длина тела была от 45 до 57 см.

Новорожденные(n=44), которым ТГ не проводилась, вошли в контрольную группу (**группа 2**). В данной группе был 1 (2,3%) летальный исход в возрасте 31 суток. Преобладали младенцы мужского пола – 27 детей (61,4%), девочек было 17 (38,6%). Масса тела детей при рождении была от 2000 до 4400 г, длина тела была от 43 до 58 см.

Мы провели анализ динамической оценки жизнедеятельности новорожденных, получавших терапевтическую гипотермию, по шкале Апгар. Оценка на первой минуте жизни у обследованных нами детей существенно не отличалась и отражала в полной мере тяжесть перенесенной перинатальной асфиксии, оценка же на 5-й минуте жизни показывала эффективность

оказанных первичных реанимационных мероприятий и «глубину» поражения витальных систем организма. На 10-й минуте жизни, как правило, дети уже получали респираторную поддержку в родильном зале, либо были транспортированы в ОРИТН, где им проводилась стандартная интенсивная терапия. Поэтому мы считаем, что оценка на 10-й минуте жизни могла быть наиболее субъективной. Руководствуясь данными заключениями, в главе, посвященной описанию динамической ультразвуковой картины головного мозга, мы сравнивали показатели жизнедеятельности детей именно на 5-й минуте жизни.

Таким образом, в зависимости от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни мы разбили группы детей на следующие подгруппы:

- подгруппа А - дети, имевшие 4-5 баллов;
- подгруппа Б - дети, имевшие 2-3 балла.

В 1А подгруппу вошли 49 (68%) детей, в 1Б подгруппу – 23 (32%) ребенка.

В 2А подгруппу вошли – 36 (82%) детей, в 2Б подгруппу - 8 (18%) детей.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методики исследования

В родильном зале в первую минуту после рождения всем 116 детям проводилась стандартная клиническая оценка состояния с использованием 10-балльной шкалы Апгар (таблица 3). На основании полученных данных проводились первичные реанимационные мероприятия. Для определения эффективности реанимационных мероприятий использовалась динамическая оценка клинических параметров жизнедеятельности по Апгар на 5-й и 10-й минутах жизни. После проведения первичной реанимации новорожденные в транспортном кувете переводились в ОРИТН.

Таблица 3 - Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар [86]

Оцениваемый параметр	Шкала оценки		
	0 баллов	1 балл	2 балла
Окраска кожи	Практически весь кожный покров имеет бледный или синюшный цвет	Поверхность тела имеет преимущественно розовую окраску, конечности - синюшную	Вся поверхность тела и конечности имеют розовую окраску
Пульс	Отсутствует	< 100	≥ 100
Рефлекторная возбудимость	Отсутствие реакции на введение носового катетера	Слабовыраженная реакция на введение носового катетера (grimаса)	Четкая реакция на введение носового катетера (движение, кашель, чихание)
Тонус мышц	Отсутствует, конечности свисают	Тонус понижен, однако наблюдается слабовыраженное сгибание конечностей	Выражены активные движения
Дыхание	Отсутствует	Прерывистое дыхание, слабый крик	Нормальное дыхание, громкий крик

Клиническая оценка состояния всех детей, рожденных в тяжелой асфиксии, во время пребывания в ОРИТН включала в себя определение динамики массы и температуры тела, оценку неврологического статуса, состояния ЖКТ, статус внешнего дыхания с регулярными отметками параметров ИВЛ или методик оксигенотерапии, учет объема и состава получаемой жидкости и всех выделений. Стандартное лабораторное обследование включало общий развернутый анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови, определение газового состава крови, кислотно-щелочного равновесия и электролитов крови, определение содержания глюкозы в венозной крови, коагулограмму, общий анализ мочи, бактериологическое исследование крови, посевов из слухового прохода и из интубационной трубки.

Постоянный аппаратный мониторинг включал измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, оксигенации тканей. Помимо вышеназванных стандартных исследований, всем 116 детям с тяжелой асфиксией в первые часы жизни выполнялась оценка электрической активности головного мозга посредством аЭЭГ, а также проводилось ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства и рентгенография органов грудной клетки.

2.2.2 Методика проведения терапевтической гипотермии

При выявлении в родильном зале у новорожденного признаков из групп «А» и «В» параллельно с выполнением реанимационных мероприятий начиналось проведение пассивной гипотермии до достижения за 60 минут целевых значений ректальной температуры 33,5-34°C с контролем каждые 15 минут. В реанимационном отделении после проведения аЭЭГ с оценкой критериев группы С в первые 6 часов жизни начиналось проведение аппаратной терапевтической гипотермии.

При рождении ребенка, соответствующего критериям проведения терапевтической гипотермии, в акушерском стационаре г. Курска или Курской области реаниматолог срочно сообщал об этом в областной перинатальный центр (ОПЦ) не позднее 30-60 минут после рождения. На время организации неотложного перевода пациента в ОПЦ проводилась пассивная гипотермия с использованием охлаждающих термоэлементов до целевых значений температуры тела 33,5-34° С под контролем ректальной температуры каждые 15 минут.

В ОРИТН перинатального центра в первые часы жизни новорожденного осуществлялась управляемая терапевтическая гипотермия при помощи аппарата Allon 2001 (рисунок 1). Диапазон ректальной температуры поддерживался между 33,5-34°C. Продолжительность терапевтической гипотермии с установленной целевой температурой составляла 72 часа.



Рисунок 1 - Методика проведения терапевтической гипотермии при помощи аппарата Allon 2001 (Израиль).

После окончания ТГ осуществлялось согревание младенца с повышением температуры не более $0,3-0,5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{час}$ под контролем ректальной температуры до достижения целевых значений $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Длительность фазы согревания составляла 7-9 часов.

Во время процедуры ТГ проводился стандартный мониторинг основных витальных функций (определение ЧСС, сатурации, артериального давления, регистрация электрокардиограммы), контроль кожной и ректальной температуры, аЭЭГ во время гипотермии, согревания и в течение суток после завершения процедуры.

2.2.3 Ультразвуковые методики исследования

Всем новорожденным в первые часы жизни в реанимационной палате было проведено комплексное ультразвуковое исследование головного мозга, сердца и органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В условиях ОРИТН эхография выполнялась при помощи портативного аппарата Toshiba Viamo SSA-640A (Япония) с микроконвексным (частотой до 7 МГц) и

линейным (частотой до 7,5 МГц) датчиками. После перевода пациентов из ОРИТН в отделение патологии новорожденных ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате Toshiba Xario SSA-660A (Япония) с микроконвексным (частотой до 7 МГц), секторным фазированным (частотой до 7 МГц) и линейным (частотой до 7,5 МГц) датчиками.

Новорожденным из 1 группы первичное УЗ-обследование проводилось до начала терапевтической гипотермии. Новорожденным из второй группы (группа контроля) – в первые 12 часов жизни. Весь соноскопический комплекс детям двух групп, независимо от способа терапии, повторялся на 4-5-е, 7-10 -е сутки жизни, и далее – каждые 7-10 дней стационарного лечения.

Стандартное УЗИ головного мозга проводилось в положении ребенка лежа на спине через большой родничок или через малый родничок (при невозможности доступа к большому) секторным и линейным датчиками. Визуальная и морфометрическая оценка стандартных сканов в коронарных и сагиттальных плоскостях в В-режиме была дополнена доплерографией церебральных сосудов в режиме ЦДК и импульсноволнового доплера. Для уточнения локализации и характера патологических процессов оценивались также аксиальные сканы, полученные через дополнительные передний и задний височные доступы, а также сканы полученные через большое затылочное отверстие. Визуально оценивались особенности морфологии головного мозга, эхогенность перенхимы, рисунок борозд и извилин, пульсация церебральных артерий. Измерялись такие параметры, как ширина субарахноидального пространства (норма 1-2 мм), межполушарной щели (норма до 4 мм), косой размер передних рогов боковых желудочков (норма до 4 мм), ширина полости прозрачной перегородки (норма до 5 мм), ширина III желудочка (норма до 4 мм), глубина задних (норма до 16 мм) и нижних (в норме сомкнуты) рогов боковых желудочков, индекс Эванса (норма до 0,27), ширина сосудистых сплетений (норма до 12мм), вертикальный размер большой цистерны головного

мозга (норма до 10 мм), IR ПМА (норма для первых суток жизни 0.68-0.81, на 4 и последующие сутки неонатального периода 0.68-0.73).

Эхокардиография проводилась трансторакально в положении ребенка лежа на спине с фиксированными вдоль туловища руками в стандартных позициях парастернального, апикального, супрастернального и субкостального доступов. При невозможности использования всех 4 доступов из-за повышенной пневматизации легких или особенностей расположения частей реанимационного оборудования (датчиков, термоэлементов и т.д.) осмотр производился из «свободных» или нестандартных доступов. В В- и М- режимах проводились стандартные измерения линейных размеров полостей, стенок, клапанного аппарата сердца, рассчитывалась фракция выброса по Тейхольцу (норма более 55%). Качественная и количественная оценка параметров кровотока в камерах сердца и магистральных сосудах осуществлялась в режимах ЦДК, импульсно волнового и постоянно волнового доплера.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводилось трансабдоминально в положении пациента на спине в В-режиме и режиме ЦДК по стандартной методике. Оценивались расположение, форма, размеры, эхогенность и эхоструктура паренхиматозных органов брюшной полости (печени, селезенки, поджелудочной железы), желчного пузыря, органов забрюшинного пространства (почек и надпочечников), мочевого пузыря. Измерялись размеры воротной вены и ее долевых ветвей. Качественная оценка печеночного и почечного кровотока производилась в режиме ЦДК. При проведении УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства также оценивалось состояние видимых петель кишечника, отлогих мест брюшной полости и таза, задних косто-диафрагмальных плевральных синусов.

С целью снижения лучевой нагрузки на пациентов мы проводили УЗИ легких детям с отечно-геморрагическим синдромом, установленным по данным рентгенографии органов грудной клетки. Исследование проводилось в положении новорожденного лежа на спине линейным датчиком частотой

7,5МГц и более при продольном сканировании по межреберьям по задним аксиллярным линиям (место наиболее выраженных изменений из доступных для исследования у пациента, находящегося на инвазивной ИВЛ) с двух сторон в В-режиме. Оценивали: 1) изображение гиперэхогенной линии плевры и ее толщину (ТП); 2) наличие гиперэхогенных В-линий и их суммарную ширину (ШВ) в сравнении с шириной межреберья (между двумя соседними акустическими тенями от ребер) с градацией: В-линии занимают менее 1/3 ширины межреберья, от 1/3 до 2/3, более 2/3, целое межреберье; 3) наличие гипозоногенных (по отношению к линиям В) - Z – линий; 4) визуализацию гиперэхогенных А-линий. УЗИ легких и плевры у пациентов с заболеваниями легких производилось после выполнения рентгенографии органов грудной клетки.

Определение эталонной (нормальной) ультразвуковой картины легких и плевры проводились у новорожденных детей, не имевших клинических признаков легочной патологии.

Оценка ультразвуковой картины легких и плевры при интерстициальном синдроме проводилась у новорожденных детей, у которых при рентгенографии органов грудной полости были выявлены признаки отечно-геморрагического синдрома в легких и/ или у новорожденных, у которых при эхокардиографии был констатирован гемодинамически значимый дефект межпредсердной (в том числе открытое овальное окно) перегородки.

Определение ультразвуковой картины отека легких и плевры с оценкой ультразвуковых элементов проводилось у новорожденных детей, имевших клинические признаки тяжелой степени синдрома дыхательных расстройств, и у которых рентгенологически были выявлены признаки отека легких.

Всего было выполнено 580 УЗИ головного мозга, 540 эхокардиографических исследований с доплерографией, 580 УЗИ внутренних органов, 30 УЗИ легких и плевральных полостей.

2.2.4 Рентгеновские методики исследования

Рентгеновское исследование ОГК производилось рентгенодиагностическими аппаратами: передвижным МобиРен-МТ МР 098-05, Россия (эффективная доза – 0,1 мЗв) и стационарным УнивеРС-МТ, Россия (эффективная доза – 0,03 мЗв) по стандартным протоколам в горизонтальном или вертикальном положении [7, 12, 26, 42, 56].

В первые часы жизни всем новорожденным проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в прямой проекции. Рентгенография ОГК в боковой проекции новорожденным не производилась, так как тень средостения, занимая более половины объема грудной клетки у новорожденных, не позволяет на рентгенограмме, выполненной в боковой проекции, провести оценку состояния легочных полей. Первичное лучевое обследование ОГК детям из первой группы проводилось до начала ТГ, новорожденным второй группы – в первые 12 часов жизни. Кратность последующих рентгенологических исследований из-за лучевой нагрузки определялась в индивидуальном порядке на основе клинических показаний. Всего было выполнено 495 рентгенографий ОГК в прямой проекции. Суммарная эффективная доза – 28,85 мЗв.

2.2.5 Методики статистической обработки результатов

Статистический анализ данных производился при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2012.

Для статистического анализа качественные характеристики были ранжированы: отсутствие признака обозначалось как «0», а его наличие – как «1». Для проверки однородности групп по качественным признакам использовался параметрический метод оценки достоверности разности

относительных величин. Достоверность разности относительных показателей определялась по формуле:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где t – критерий достоверности, P_1 и P_2 – относительные величины, полученные в независимых выборочных совокупностях, m_1 и m_2 – ошибки репрезентативности. Критическим считалось значение t -критерия Стьюдента=1,984 при уровне значимости $\alpha=0,05$.

Для проверки однородности между группами по количественным признакам с учетом того, что исследуемые группы новорожденных были достаточно малочисленны (объем выборок меньше 100 единиц), было принято решение о применении непараметрических методов статистики. Для описания центра распределения и показателей вариации использовали моду (M_0), медиану (M_e), 1-й и 3-й квартили (Q_1, Q_3), а также диапазон значений.

Для проверки влияния метода лечения на выделенные группы был выбран непараметрический дисперсионный анализ качественных признаков (критерий Фридмана). Для статистического анализа качественные признаки были кодированы следующим образом: отсутствие признака обозначалось как «0», а его наличие – как «1». Неврологическим исходам присваивались следующие ранги: ухудшение состояния обозначалось как «0», отсутствие динамики как «1», положительная динамика, как «2». Пороговое значение $p=0,05$. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. При анализе четырехпольных таблиц при ожидаемом числе наблюдений хотя бы в одной ячейке менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа. Если предполагаемое явление в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученное значение $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, значение $p < 0,05$ – об их наличии.

ГЛАВА 3. ОЦЕНА ИСХОДНЫХ КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫХ ДАННЫХ В ГРУППАХ НОВОРОЖДЕННЫХ

3.1 Сравнительная характеристика групп новорожденных

3.1.1 Сравнительная характеристика течения беременности у матерей новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией

Беременность-особенное физиологическое состояния, включающее в себя огромное количество сложных механизмов, как хорошо известных, так и малоизученных. Однако для статистического анализа полученных в ходе исследования данных была применена идея функционализма П.К. Анохина (1939г.) [1, 2], представляющая беременную женщину как функциональную систему, состоящую из трех ключевых звеньев: I-мать; II - связующий механизм (плацента); III - плод.

Поскольку в данном исследовании принимали участие новорожденные без врожденных пороков развития и генетических заболеваний, рассматривая особенности течения беременности, мы исключили влияние самого плода на последующее развитие тяжелой перинатальной асфиксии и рассматривали патологические изменения первых двух звеньев:

I. Заболевания матерей новорождённых, вошедших в исследование, были разделены на 3 категории состояний: инфекционно-воспалительные, реактивные и другие.

К инфекционно-воспалительным состояниям были отнесены: инфекции, передающиеся половым путем; воспалительные заболевания половых органов; экстрагенитальные острые воспалительные заболевания и обострения хронических воспалительных заболеваний.

В категорию реактивных состояний вошли следующие патологические изменения: анемия беременных; патологическая прибавка массы тела.

В категорию «другие состояния» были включены: осложненный акушерско-гинекологический анамнез; хронические соматические заболевания матери; возрастная или юная первородящая.

II. К признакам, характеризующим патологические взаимодействия организма матери и плода, были отнесены: аномалии расположения плаценты; преждевременное созревание/старение плаценты; гипоплазия плаценты; аномалии расположения и строения пуповины; преэклампсия; угроза прерывания беременности; маркеры внутриутробного инфицирования (ВУИ), выявленные лабораторными и инструментальными методами; хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода; хроническая внутриутробная гипоксия (ХВУГ) плода.

Результаты расчетов данных, характеризующих течение беременности у матерей новорожденных обеих групп по выделенным категориям признаков представлены в таблицах 4, 5 и 6.

Таблица 4 - Инфекционно-воспалительные заболевания, перенесенные во время беременности матерями детей обеих групп (n=116/348) *

Нозология	Группа 1 (n=72/216)		Группа 2 (n=44/132)		Всего (n=116/348)	
	n	%	n	%	n	%
Воспалительные заболевания половых органов	9	12,50	9	20,45	18	15,52
Экстрагенитальные острые воспалительные заболевания и обострения хронических воспалительных заболеваний	13	18,06	6	13,64	19	16,38
ИППП	32	44,44	18	40,91	50	43,10
Итого	54	25,0	33	25,0	87	25,0

*Примечание - здесь и далее в таблицах данные представлены в формате n= число пациентов/число случаев.

Как видно из таблицы 4, инфекционно-воспалительные заболевания были диагностированы в 87 (25%) случаях. Обращает на себя внимание тот факт, что 50 (43%) беременных имели инфекции, передающиеся половым путем (ИППП).

Таблица 5 - Реактивные изменения организма во время беременности матерей детей обеих групп (n=116/232)

Нозология	Группа 1 (n=72/144)		Группа 2 (n=44/88)		Всего (n=116/232)	
	n	%	n	%	n	%
Анемия беременных	8	11,11	3	6,82	11	9,48
Патологическая прибавка массы	7	9,72	0	0,00	7	6,03
Итого	15	10,42	3	3,41	18	7,76

Из данных таблицы 5 видно, что в 18 (8%) случаев организм матерей патологически реагировал на дополнительную физиологическую нагрузку.

Таблица 6 - Другие состояния, перенесенные во время беременности матерями детей обеих групп (n=116/348)

Нозология	Группа 1 (n=72/216)		Группа 2 (n=44/132)		Всего (n=116/348)	
	n	%	n	%	n	%
Осложненный акушерско-гинекологический анамнез	16	22,22	6	13,64	22	18,97
Хронические соматические заболевания матери	26	36,11	16	36,36	42	36,21
Возрастная/юная первородящая	4	5,56	2	4,55	6	5,17
Итого	46	21,30	24	18,18	70	20,12

Как следует из таблицы 6, существенная доля других состояний беременных женщин приходилась на хронические соматические заболевания матери – 42 (36%) человека.

Ниже представлены выявленные нарушения механизма взаимодействия между матерью и плодом (таблица 7).

Таблица 7 - Нарушения механизма взаимодействия между матерью и плодом в обеих группах (n=116/928)

Нозология	Группа 1 (n=72/576)		Группа 2 (n=44/352)		Всего (n=116/928)	
	n	%	n	%	n	%
Аномалии расположения плаценты	4	5,56	0	0,00	4	3,45
Преждевременное созревание/старение плаценты	4	5,56	5	11,36	9	7,76
Гипоплазия плаценты	1	1,39	1	2,37	2	1,72
Маркеры ВУИ	9	12,5	3	6,82	12	10,34
Угроза прерывания беременности	19	26,39	15	34,09	34	29,31
Преэклампсия	23	31,94	15	34,09	38	32,76
ХФПН, ЗВУР плода	8	11,11	10	22,73	18	15,52
ХВУГ плода	8	11,11	4	9,09	12	10,34
Итого	76	13,19	53	15,06	129	13,90

Из таблицы 7 следует, что данная категория патологических состояний беременности встречалась в 14% случаев. При этом у 38 (33%) пациенток развилась преэклампсия.

Был проведен сравнительный анализ двух групп по отдельным патологическим состояниям, возникшим во время беременности (рисунок 2), и в целом по выделенным группам патологий (рисунок 3).

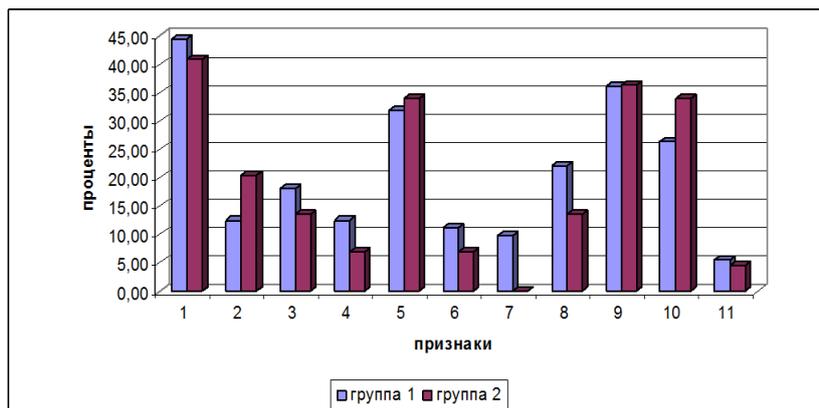


Рисунок 2 - Сравнительный анализ групп новорожденных по отдельным состояниям, перенесенным их матерями во время беременности. Цифрами обозначены следующие признаки: 1 – ИППП; 2 - воспалительные заболевания половых органов; 3 – экстрагенитальные острые воспалительные заболевания и обострения хронических воспалительных заболеваний; 4 - пренатальные признаки ВУИ; 5 – преэклампсия; 6 - анемия беременных; 7 - патологическая прибавка массы; 8 - осложненный акушерско-гинекологический анамнез; 9 - хронические соматические заболевания матери; 10 - угроза прерывания беременности; 11 - возрастная/юная первородящая.

Анализ рисунка 2 говорит о возможном наличии неоднородности групп по показателям, характеризующим течение беременности.

Однако по укрупненным показателям, представленным на рисунке 3, группы новорожденных отличаются мало.

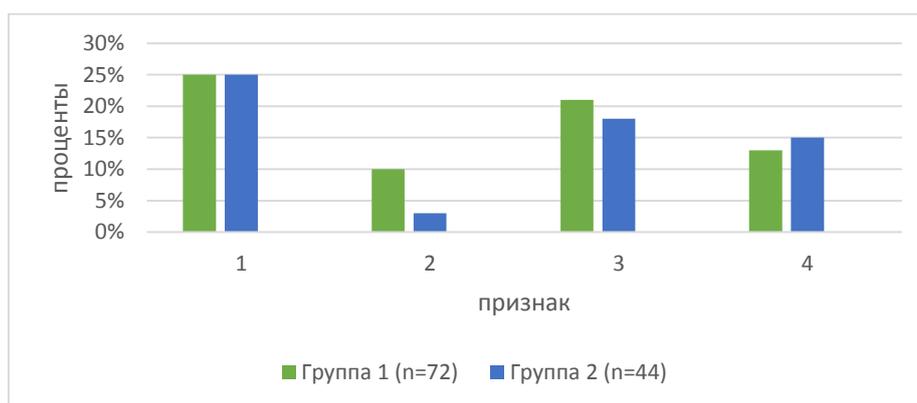


Рисунок 3 – Распределение особенностей беременности у матерей новорожденных первой и второй групп. Цифрами обозначены следующие группы признаков: 1 – инфекционно-воспалительные заболевания; 2 – реактивные состояния; 3 – другие состояния; 4 – нарушение механизмов взаимодействия между матерью и плодом.

Был проведен расчет однородности данных групп методом оценки достоверности разности относительных величин (таблица 8).

Таблица 8 - Оценка достоверности разности относительных показателей, характеризующих течение беременности у матерей новорожденных обеих групп

Показатели	P ₁	P ₂	m ₁	m ₂	t
Инфекционно-воспалительные заболевания	25,0	25,0	2,95	3,77	0,0
Реактивные состояния	10,42	4,55	2,55	2,22	1,74
Другие состояния	21,30	18,18	2,79	3,36	0,71
Нарушение механизмов взаимодействия между матерью и плодом	13,19	15,06	1,41	1,91	0,79

Так как все значения $t < 1,984$, то с надежностью 0,95 можно считать расхождение относительных показателей статистически незначимым. Выборочные совокупности по данным показателям считаются однородными.

Особенности течения родов у матерей новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией также были разделены на категории (таблица А1, стр. 127):

I. Патология первого периода родов, к которой были отнесены следующие состояния: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; длительный безводный период; раннее излитие околоплодных вод; дискоординация родовой деятельности; затылочное предлежание; быстрые, стремительные роды.

II. Патология второго периода родов: тугое обвитие пуповины; дистоция плечиков; массивная кровопотеря у матери; вторичная слабость родовой деятельности, слабость потуг; клинически суженный таз.

III. Родоразрешающие операции: вакуум-экстракция; кесарево сечение; выходные акушерские щипцы.

IV. Интранатальная патология плода: аспирация мекония; острая внутриутробная гипоксия.

Из таблицы А1 следует, что преобладающей категорией была интранатальная патология плода с преобладанием острой внутриутробной асфиксии – 40 (35%) пациентов обеих групп страдали данной патологией.

Был проведен сравнительный анализ матерей новорожденных обеих групп по отдельным патологическим состояниям, возникшим во время беременности (рисунок 4), и в целом по выделенным группам патологий (рисунок 5).

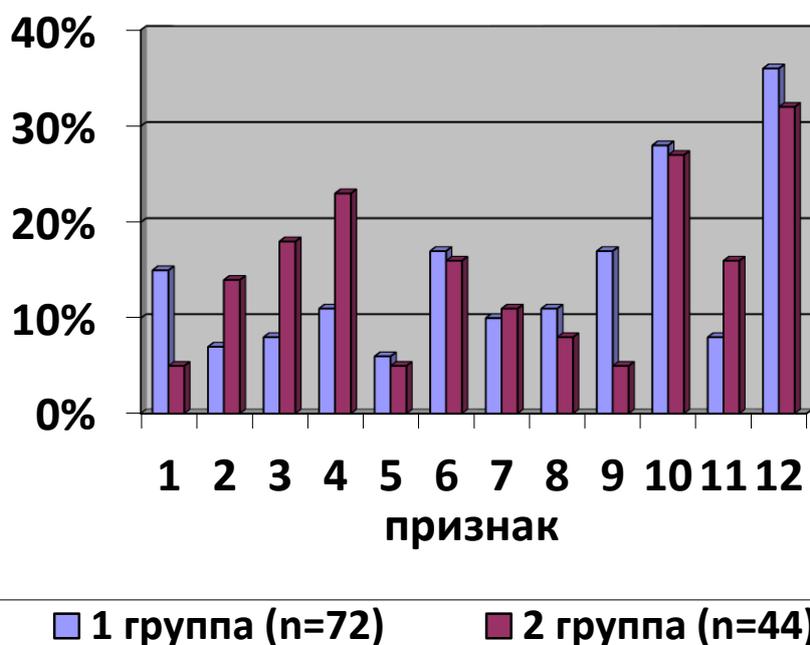


Рисунок 4 - Сравнительный анализ групп новорожденных по признакам, характеризующим течение родов у их матерей. Цифрами обозначены следующие признаки: 1 - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; 2 - длительный безводный период; 3 - раннее излитие околоплодных вод; 4 - дискоординация родовой деятельности; 5 - быстрые, стремительные роды; 6 - тугое обвитие пуповины; 7 - дистоция плечиков; 8 - вторичная слабость родовой деятельности, слабость потуг; 9 - вакуум-экстракция; 10 - кесарево сечение; 11 – аспирация мекония; 12 – острая внутриутробная гипоксия плода.

Анализ рисунка 4 говорит о возможном наличии неоднородности групп по показателям, характеризующим течение родов. Однако по укрупненным показателям (рисунок 5) группы новорожденных отличаются мало.

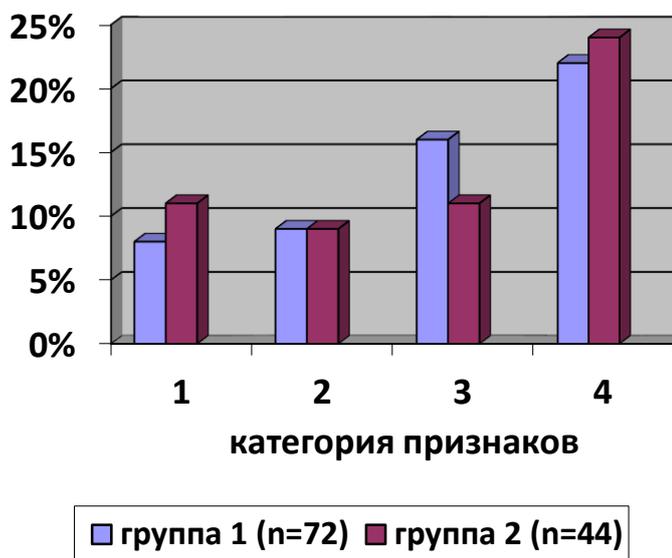


Рисунок 5 – Распределение осложнений родов у матерей новорожденных первой и второй групп. Цифрами обозначены следующие категории признаков: 1 – патология первого периода родов; 2- патология второго периода родов; 3 – применение родоразрешающих операций; 4- интранатальная патология плода.

В таблице 9 представлены результаты расчета однородности данных групп методом оценки достоверности разности относительных величин.

Таблица 9 - Оценка достоверности разности относительных показателей особенностей течения родов у матерей новорожденных обеих групп

Показатели	P ₁	P ₂	m ₁	m ₂	t
Патология первого периода родов	7,87	11,36	1,30	1,95	1,49
Патология второго периода родов	8,89	9,09	1,5	1,95	0,08
Родоразрешающие операции	16,20	10,61	2,51	2,68	1,53
Интранатальная патология плода	22,22	23,86	3,46	4,54	0,29

Как следует из таблицы 9 расхождение относительных показателей по данным категориям признаков можно считать статистически незначимым с надежностью вывода 0,95.

Таким образом, пре-, анте- и интранатальные факторы в обеих группах отличались несущественно. Из этого следует, что они не могли повлиять на возникновение отличий между группами, выявленных в неонатальном периоде.

3.1.2 Сравнительная оценка исходных качественных и количественных характеристик новорожденных

Имеющиеся характеристики состояния новорожденных были разделены на две категории: количественные и качественные. Рассмотрим количественные характеристики, такие как масса тела и рост при рождении.

Для проверки однородности между группами по количественным признакам с учетом того, что исследуемые группы новорожденных были достаточно малочисленны (объем выборок меньше 100 единиц), было принято решение о применении непараметрических методов статистики. Использовались непараметрические методы: определялись мода (M_o), медиана (M_e), 1-й и 3-й квартили (Q_1 , Q_3). В таблице 10 представлены сравнительные показатели количественных характеристик новорожденных обеих групп.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика исходных количественных показателей новорожденных обеих групп (n=116)

показатель	Группа	M_o	M_e	Q_1	Q_3
Масса тела	Группа 1 (n=72)	3300	3400	3145	3690
	Группа 2 (n=44)	3445	3400	2960	3805
Длина тела	Группа 1(n=72)	53	53	50	55
	Группа 2 (n=44)	54	52,5	49	55,5

Как видно из таблицы 10 новорожденные двух групп имели сходные количественные параметры.

К качественным характеристикам новорожденным были отнесены все патологические состояния, выявленные при помощи лучевых методов

диагностики, а также факт транспортировки детей в перинатальный центр из других учреждений, который также мог повлиять на различия динамических клинико-лучевых данных между группами новорожденных.

В группе 1 подверглись транспортировке в другой стационар 8 (11,11%) детей, все они относились к подгруппе 1 А. В группе 2 были транспортированы всего 5 (11,36%) детей, относившиеся к подгруппе 2А. Длительность транспортировки в обеих группах составляла не более 2 часов. При оценке достоверности разности относительных показателей при помощи критерия Стьюдента было выявлено, что различия между группами по данному признаку статистически незначимы: $P_1=11,11$, $P_2=11,36$, $m_1=\pm 3,70$, $m_2=\pm 4,78$, $t=0,04$.

Все признаки патологических изменений внутренних органов, выявленные лучевыми методами при первичном обследовании новорожденных, нами были разделены на категории (таблица А2, стр. 128):

I. Патологические изменения головного мозга (ГМ) в виде:

-признаков диффузных гипоксически-ишемических изменений паренхимы (диффузное повышение эхогенности вещества головного мозга, «смазанность» дифференцировки борозд и извилин, перфузионные нарушения, определяемые по изменению индекса резистентности передней мозговой артерии (RI ПМА));

-перивентрикулярных кровоизлияний.

II. Патологические изменения органов брюшной полости и забрюшинного пространства (ОБПиЗП):

- реактивные постгипоксические изменения печени и желчного пузыря в виде усиления сосудистого рисунка печени и утолщения стенок сосудов (за счет перивазальной инфильтрации), утолщения стенок желчного пузыря;

-постгипоксические изменения почек в виде повышения эхогенности почечной паренхимы, нечеткости кортико-медуллярной дифференцировки, «обеднения» сосудистого рисунка в режиме «ЦДК»;

-кровоизлияния в надпочечники.

III. Пневмонии.

IV. Патологические изменения легких невоспалительного характера – пневмопатии:

- отечно-геморрагический синдром (ОГС);
- неполное расправление легких;
- парциальный пневмоторакс;
- гиалиновые мембраны.

Из данных таблицы А2 следует, что у всех новорожденных в первые часы жизни были выявлены патологические постгипоксические изменения головного мозга и паренхиматозных органов живота.

Структура патологических изменений органов грудной клетки, выявленных при первичном рентгенологическом обследовании пациентов (в первые часы после рождения) представлена на рисунке 6.

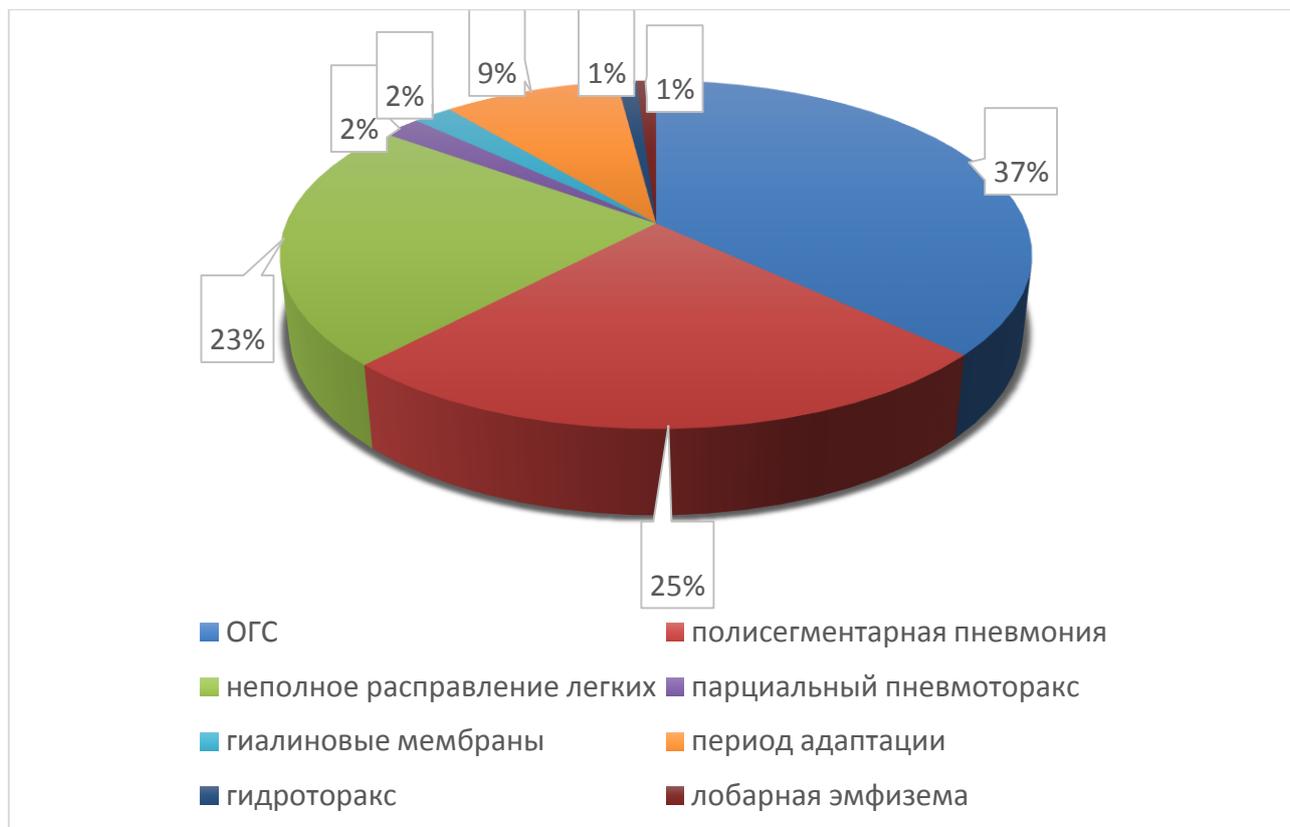


Рисунок 6 - Структура патологических изменений органов грудной клетки, выявленных при первичном рентгенологическом обследовании.

Как видно на рисунке 6, наиболее частой патологией ОГК в первые часы жизни новорожденных был отечно-геморрагический синдром – 70 (37%) случаев. На втором месте по частоте была полисегментарная пневмония -48 (25%) случаев, на третьем – неполное расправление лёгких – 43 (23%) случая.

При сравнительном анализе групп новорожденных по отдельным признакам (рисунок 7) можно предположить их неоднородность, однако по выделенным категориям группы не имеют существенных отличий (рисунок 8).

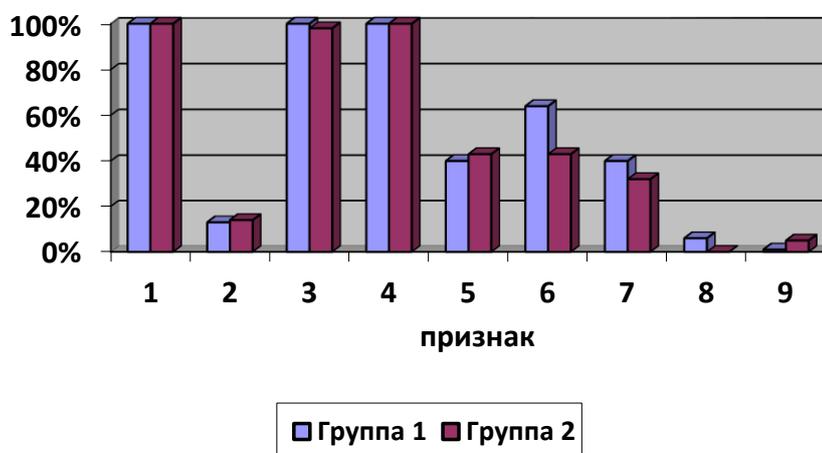


Рисунок 7 - Сравнительный анализ групп новорожденных по признакам, характеризующим первичную лучевую картину внутренних органов. Цифрами обозначены следующие признаки: 1 - диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга; 2 - перивентрикулярные кровоизлияния; 3 - реактивные постгипоксические изменения печени и желчного пузыря; 4 - постгипоксические изменения почек; 5 - пневмонии; 6 – ОГК; 7 - неполное расправление легких; 8 - парциальный пневмоторакс; 9 - гиалиновые мембраны.

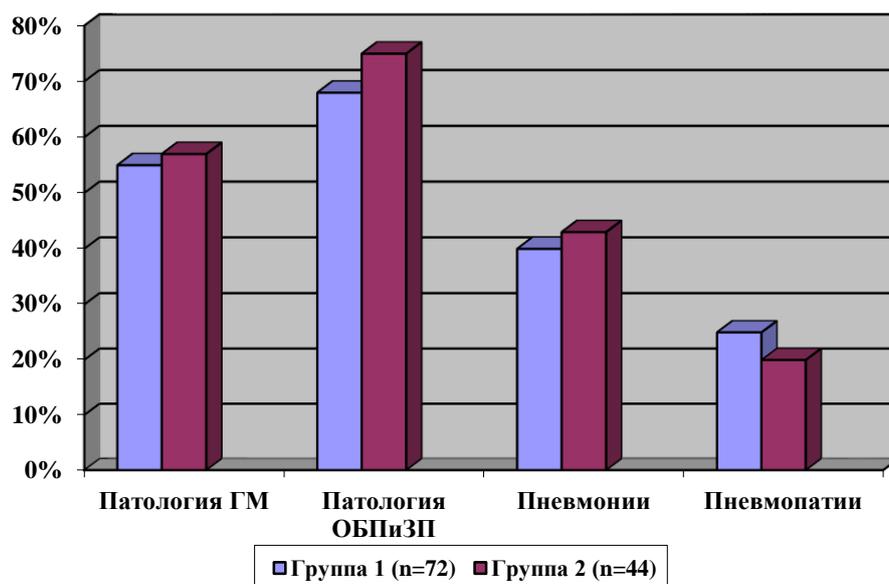


Рисунок 8 - Сравнительный анализ групп новорожденных по категориям признаков, характеризующих первичную лучевую картину внутренних органов.

В качестве подтверждения сопоставимости групп по качественным признакам, характеризующим первичную лучевую картину внутренних органов новорожденных, представлены результаты расчета однородности данных групп методом оценки достоверности разности относительных величин (таблица 11).

Таблица 11 - Оценка достоверности разности относительных показателей, характеризующих первичную лучевую картину внутренних органов новорожденных

Показатели	P ₁	P ₂	m ₁	m ₂	t
Постгипоксические изменения головного мозга	54,86	56,82	4,15	5,28	0,29
Патология ОБПиЗП	67,59	75,00	3,18	3,77	1,5
Пневмонии	40,28	43,18	5,78	7,47	0,31
Пневмопатии	27,78	22,73	2,64	3,16	1,23

Из таблицы 11 следует, что можно считать расхождение относительных показателей статистически незначимым с надежностью вывода 0,95.

ГЛАВА 4. ДИНАМИЧЕСКАЯ КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ КАРТИНА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ НОВОРОЖДЕННЫХ

4.1 Динамическая клиничко-лучевая картина головного мозга новорожденных

Исходная УЗ картина головного мозга у пациентов обеих групп не имела существенных отличий (таблица А2, стр. 128). На фоне перенесенной асфиксии в родах у всех 116 новорожденных наблюдались явления дисциркуляторных расстройств (изменение периферического сопротивления ПМА) и диффузные ишемически-гипоксические изменения головного мозга различной выраженности, определяемого при УЗИ как диффузное или перивентрикулярное повышение эхогенности паренхимы, нарушение дифференцировки структур, "сдавленность" боковых желудочков (рисунок 9).

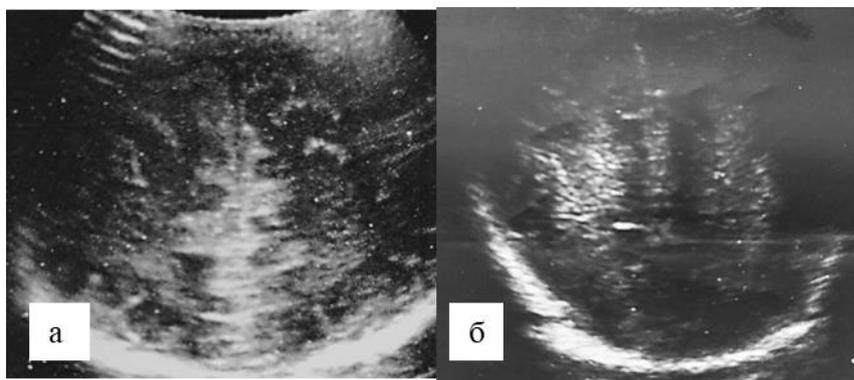


Рисунок 9 - Ребенок Е., асфиксия в родах, оценка по шкале Апгар 2-4-5 баллов; 1-е сутки жизни, перивентрикулярный отек головного мозга; а – коронарное сечение через лобные доли; б -коронарное сечение через заднетеменные и затылочные области.

Сравнительные данные УЗ контрольных исследований головного мозга, проведенных на 4-5, 7-10, 14-17 и 21-28 сутки жизни представлены в таблицах А3, А4, А5 и А6 соответственно.

Из таблицы А3 (стр. 129) следует, что на 4-5 сутки жизни наиболее частым эхографическим заключением у пациентов обеих групп были постипоксические диффузные изменения паренхимы полушарий головного

мозга в виде повышения эхогенности перивентрикулярных зон, таламусов, областей базальных ядер, диагностированные у 72 (100%) пациентов группы 1 и у 43 (98%) новорожденных контрольной группы. Один (1%) ребенок из первой группы имел в таламусах очаговые гиперэхогенные включения, ярко выделявшиеся на фоне диффузного перивентрикулярного повышения эхогенности, расцененные как ишемические очаги (рисунок 10). У двух (5%) пациентов группы контроля на 4 сутки жизни развилась постгипоксическая дилатация ликворных пространств по внутреннему типу.

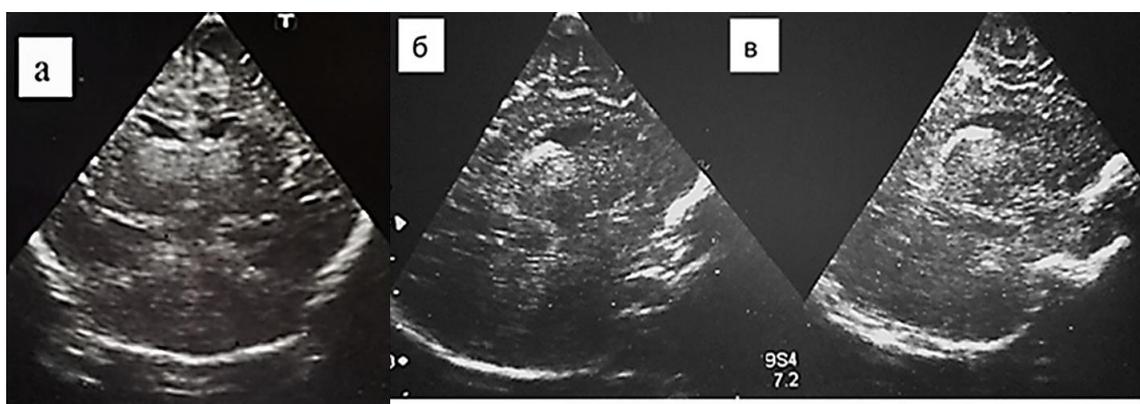


Рисунок 10 - Ребенок С., асфиксия в родах. Оценки по шкале Апгар 3-4-4 балла, 4 сутки жизни. Ишемические изменения таламусов; а- коронарное сечение через передние рога боковых желудочков; б, в – парасагитальные сечения через боковые желудочки.

При анализе данных второго контрольного УЗИ головного мозга, проведенного на 7-10 сутки жизни (таблица А4, стр. 130), очевидны две наметившиеся общие для обеих групп тенденции: на фоне устранения отечных изменений наблюдалось увеличение количества случаев постгипоксического расширения ликворных пространств. Прогностически неблагоприятные дисциркуляторные расстройства, выявленные при доплерографии, преобладали в контрольной группе.

В таблице А5 (стр. 131) представлены результаты третьего УЗ-контроля, проведенного на 14-17-е сутки жизни пациентов. На 14-17 сутки жизни у детей, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию, преобладали случаи постгипоксических изменений паренхимы головного мозга в виде повышения

эхогенности перивентрикулярных зон, таламусов, областей подкорковых ядер. У пациентов обеих групп продолжало увеличиваться количество постгипоксических дилатаций ликворных пространств со значительным их преобладанием в контрольной группе пациентов (n=11, 25%) по сравнению с новорожденными, перенесшими терапевтическую гипотермию (n=5, 7%).

В группе 1 у двух (3%) пациентов имелись ишемические очаговые изменения таламусов, соноскопически выглядевшие как гиперэхогенные, резко выделяющиеся на фоне паренхимы головного мозга, крупные «белые» участки без акустической тени (рисунок 10). Еще у двоих (3%) детей на фоне выраженного повышения эхогенности в перивентрикулярных отделах головного мозга определялись анэхогенные мелкие участки, соответствовавшие кистозной дегенерации паренхимы. В контрольной группе у одного пациента была диагностирована лейкомаляция (рисунок 11).

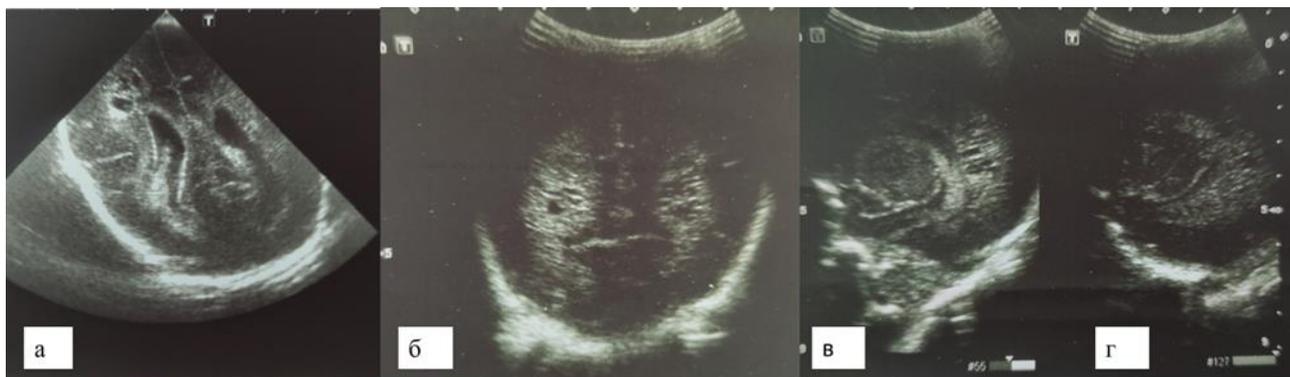


Рисунок 11 - Ребенок Е. Тяжелая асфиксия в родах, оценка по шкале Апгар 2-4-5 баллов; а, б - 28-е сутки жизни, на фоне перивентрикулярного повышения эхогенности определяются анэхогенные участки, соответствующие зонам кистозной дегенерации паренхимы головного мозга; а – коронарное сечение через тела боковых желудочков; б – коронарное сечение через заднетеменные и затылочные области; в, г – парасагиттальные сечения через тела боковых желудочков.

Как видно из таблицы А6 (стр. 132), к концу неонатального периода у новорожденных обеих групп преобладали неспецифические постгипоксические изменения паренхимы головного мозга.

Структурные постгипоксические поражения головного мозга (выделены жирным шрифтом в таблице А6) и клиническую картину ГИЭ 2-3 степеней имели 15 (21%) детей из первой группы и 19 (43%) – из второй. Таким образом, в контрольной группе к концу неонатального периода постгипоксические органические поражения головного мозга выявлялись чаще, чем у детей первой групп.

В структуре органических поражений в обеих группах преобладали постгипоксические дилатации внутренних ликворных пространств при значении индекса Эванса больше 0,3. В первой группе данных изменений было в 4 раза меньше, чем во второй ($p=0,001$). В первой группе у 7 пациентов вентрикулодилатация была с положительной динамикой, у 1 человека – стабильная (рисунок 12). В контрольной группе только у 3 новорожденных наблюдалась положительная динамика, у 8 детей вентрикулодилатация была стабильной, у 5 – прогрессирующей (рисунок 13).

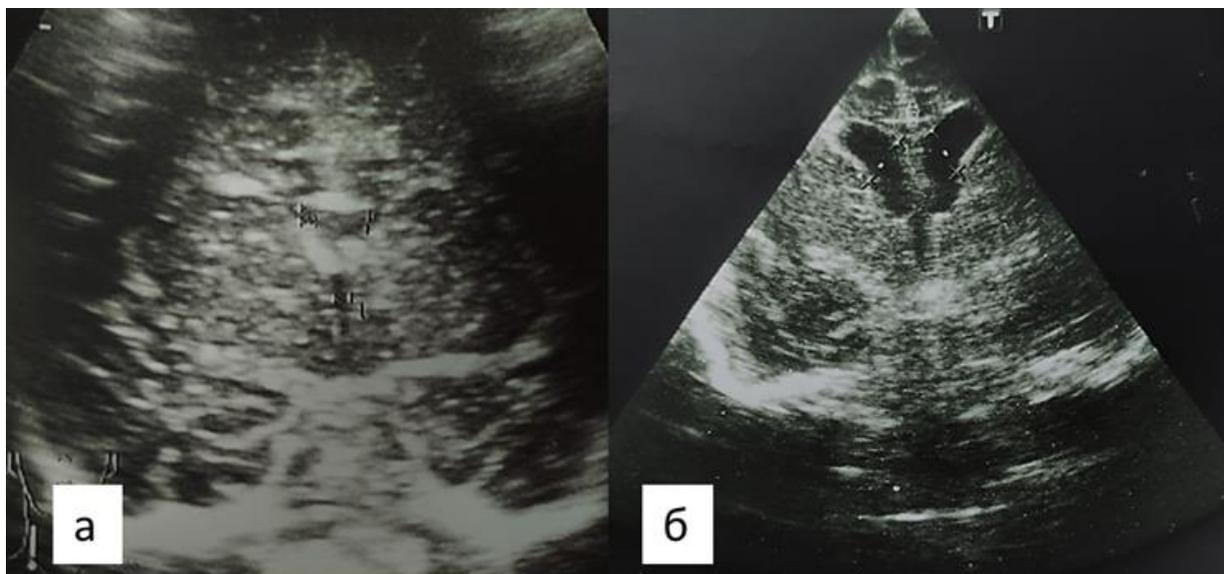


Рисунок 12 - Нейросонограммы пациентки А., 1 группа, 2-3-4 балла по шкале Апгар: а – 1-е сутки жизни – диффузные постгипоксические изменения паренхимы головного мозга; б – 28 сутки: стабильная вентрикулодилатация.

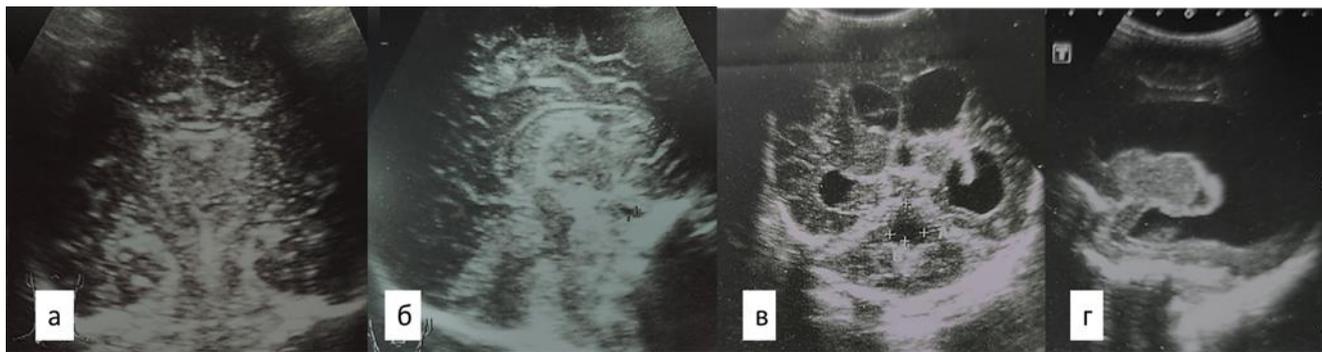


Рисунок 13 - Нейросонограммы пациентки М., контрольная группа, 2-4-5 баллов по шкале Апгар: а,б – 1-е сутки: диффузные постгипоксические изменения паренхимы головного мозга; в,г – 28 сутки: прогрессирующая вентрикулодилатация.

Для оценки статистической значимости различий между группами по количеству структурных постгипоксических изменений головного мозга в конце неонатального периода был проведен однофакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа групп новорожденных по признакам, относящимся к тяжелым органическим поражениям головного мозга (n=116/580)

Группы	Число наблюдений	Кол-во выявленных случаев	Среднее	Дисперсия		
Группа 1	360	16	0,0445682	0,0427008		
Группа 2	220	20	0,0909090	0,0830220		
Дисперсионный анализ						
Источник вариации	SS	df	MS	F	P-Значение	F крит
Между группами	0,29293177	1	0,2929317	5,0501363	0,0250010	3,8576254
Внутри групп	33,4687262	577	0,0580047			
Итого	33,7616580	578				

Результаты расчетов таблицы 12 показывают, что количество случаев структурных изменений головного мозга в первой группе в 2 раза ниже, чем в группе контроля.

Дети с ГИЭ 2-3 степеней нуждались в более длительной госпитализации, чем пациенты с гипоксически-ишемической энцефалопатией легкой степени, поэтому мы имели возможность и далее наблюдать динамику выявленных нами изменений.

К концу неонатального периода в первой группе из 15 детей (один ребенок имел паренхиматозное кровоизлияние и кистозную дегенерацию головного мозга) с органическими постгипоксическими поражениями головного мозга у двоих пациентов наблюдалось ухудшение УЗ картины головного мозга в виде развития мультикистозной дегенерации паренхимы ГМ с прогрессирующей заместительной гидроцефалией. У 6 детей за время наблюдения УЗ картина была стабильна. Еще у 7 человек определялась отчетливая положительная динамика в виде уменьшения размеров дилатированных желудочков головного мозга.

В контрольной группе из 19 пациентов (один ребенок имел прогрессирующую вентрикулодилатацию и очаговое ишемическое поражение паренхимы головного мозга) с органическими постгипоксическими поражениями головного мозга к концу неонатального периода 8 детей имели ухудшения по данным динамического УЗИ ГМ. Один из этих случаев завершился летально на 31-е сутки с основным патологоанатомическим диагнозом: «Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС: очаги некроза вещества головного мозга, вторичная порэнцефалия больших полушарий и мозжечка». Еще 8 пациентов имели стабильную ультразвуковую картину головного мозга. У троих детей наблюдалась положительная динамика выявленных ранее изменений.

В конце неонатального периода по данным осмотров невролога были определены клинические исходы перинатальной асфиксии как «улучшение», «отсутствие динамики» и «ухудшение», на основании которых мы получили представление о различии состояния ЦНС пациентов в зависимости от метода терапии (таблица 13).

Таблица 13 - Динамика клинического состояния пациентов обеих групп на протяжении неонатального периода (n=116/348)

Динамика клинического состояния	1 группа (n=72/216)		2 группа (n=44/132)		Всего (n=116/348)	
	n	%	n	%	n	%
Улучшение	63	87,50	27	61,36	90	77,59
Отсутствие динамики	3	4,17	9	20,45	12	10,34
Ухудшение	6	8,33	8	18,18	14	12,07
ИТОГО	72	100	44	100	116	100

Данные таблицы 13 указывают на то, что количество благоприятных неврологических исходов в группе пациентов, подвергшихся терапевтической гипотермии, было выше по сравнению с контрольной группой.

Результаты дисперсионного анализа групп по клиническим исходам тяжелой перинатальной гипоксии представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты дисперсионного анализа групп по клиническим исходам тяжелой перинатальной гипоксии (n=116/348)

Группы	Число наблюдений	Кол-во. выявленных случаев	Среднее	Дисперсия		
Группа 1	216	139	1,805195	0,316815		
Группа 2	132	61	1,418605	0,630122		
Дисперсионный анализ						
<i>Источник вариации</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-Значение</i>	<i>F крит</i>
Между группами	4,123628	1	4,123628	9,627204	0,002399	3,921478
Внутри групп	50,54304	118	0,428331			
Итого	54,66667	119				

$P < 0,05$, а значит, применение общей терапевтической гипотермии улучшает неврологические исходы перенесенной тяжелой перинатальной гипоксии с достоверностью вывода 0,95.

В таблице 15 представлена структура органической патологии головного мозга в подгруппах 1 А и 1 Б.

Таблица 15 - Структура постгипоксической органической патологии головного мозга у новорожденных первой группы (n=72/360)

Патология	1 А (n=49/245)		1 Б (n=23/115)		Всего (n=72/360)	
	n	%	n	%	n	%
Постгипоксические изменения таламусов	-	-	2	8,70	2	2,78
Кистозная дегенерация вещества головного мозга	-	-	4	17,39	4	5,56
Очаговые ишемические изменения паренхимы больших полушарий головного мозга без деструкции	1	2,04	1	4,35	2	2,78
Кровоизлияние в паренхиму головного мозга	-	-	1	4,35	1	1,39
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	5	10,2	2	8,70	7	9,72
ИТОГО:	6	2,45	10	8,69	16	4,44

Из данных таблицы 15 следует, что постгипоксические органические поражения головного мозга встречались реже в 1А подгруппе детей по сравнению с 1Б подгруппой: у 6 (12%) и 9 (39%) человек соответственно.

Для того, чтобы выяснить, каким образом состояние новорожденного на 5-й минуте жизни влияет на результаты терапевтической гипотермии, был проведен внутригрупповой однофакторный дисперсионный анализ подгрупп новорожденных по признакам, относящимся к тяжелым органическим поражениям головного мозга. Результаты дисперсионного анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа первой группы новорожденных по признакам, относящимся к тяжелым органическим поражениям головного мозга (n=72/360)

Подгруппы	Число наблюдений	Кол-во выявленных случаев	Среднее	Дисперсия		
1А	245	6	0,024489796	0,023987956		
1Б	115	10	0,086956522	0,080091533		
Дисперсионный анализ						
Источник вариации	SS	df	MS	F	P-Значение	F крит
Между группами	0,305392882	1	0,305392882	7,296738467	0,007236499	3,867564799
Внутри групп	14,98349601	358	0,041853341			
Итого	15,28888889	359				

Результаты расчетов таблицы 16 показывают, что применение общей терапевтической гипотермии в 3,6 раз более эффективно у детей, имеющих на 5-й минуте жизни 4-5 баллов, чем у детей с 3 и менее баллами.

Была также проанализирована зависимость неврологических исходов от состояния новорожденного на 5-й минуте жизни в группе 1 (таблицы 17, 18).

Таблица 17 - Динамика состояния пациентов первой группы на протяжении неонатального периода по данным неврологических осмотров (n=72/216)

Динамика клинического состояния	1 А (n=49/147)		1 Б (n=23/69)		Всего (n=72/216)	
	n	%	n	%	n	%
Улучшение	46	93,88	17	73,91	63	87,50
Отсутствие динамики	2	4,08	1	4,34	3	4,17
Ухудшение	1	2,04	5	21,74	6	8,33
ИТОГО	49	100	23	100	72	100

Таблица 18 - Результаты дисперсионного анализа группы 1 по клиническим исходам тяжелой перинатальной гипоксии (n=72)

<i>Подгруппы</i>	<i>Число наблюдений</i>	<i>Кол-во выявленных случаев</i>	<i>Среднее</i>	<i>Дисперсия</i>		
1 А	147	87	1,77551	0,386054		
1 Б	69	34	1,478261	0,715415		
Дисперсионный анализ						
<i>Источник вариации</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-Значение</i>	<i>F крит</i>
Между группами	1,383035	1	1,383035	2,825013	0,097264	3,977779
Внутри групп	34,26974	70	0,489568			
Итого	35,65278	71				

$P > 0,05$, а значит нулевая гипотеза об отсутствии влияния оценки по шкале Апгар на клинический исход тяжелой перинатальной асфиксии у детей, получавших ТГ, на данном этапе исследования принимается.

Таким образом, терапевтическая гипотермия снижает риск развития тяжелых органических поражений головного мозга, но данный эффект зависит от исходного состояния новорожденного: дети с более высокой оценкой по Апгар на 5-й минуте жизни (4-5 баллов), имели лучшие результаты лечения по данным УЗИ головного мозга по сравнению с детьми с более низкой оценкой (2-3 балла).

В то же время, наши исследования показали, что терапевтическая гипотермия улучшает неврологические исходы к концу неонатального периода независимо от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни новорожденных.

4.2 Результаты динамического ультразвукового обследования внутренних органов

Первичная эхокардиографическая картина у всех пациентов была типичной для возраста. В первые 6 часов жизни у всех 116 детей были выявлены признаки открытого овального окна с постоянным шунтированием крови. У 55 (47%) детей сброс крови через овальное окно осуществлялся справа налево, у 61 (53%) ребенка был перекрестным. В первые 6 часов жизни у 114 (98%) новорожденных определялись признаки гемодинамически незначимого открытого артериального протока (ОАП). У 70 (60%) детей были выявлены малые аномалии развития сердца в виде дополнительных хорд левого желудочка. Других изменений со стороны сердца и магистральных сосудов при эхокардиографическом обследовании выявлено не было. ЧСС у всех детей была в пределах нормы (120-160 уд/мин. в условиях инотропной поддержки), фракция выброса по Тейхольцу превышала 55%.

При контрольном Эхо-КГ, проведенном на 3-и сутки жизни, признаки ОАП не были выявлены ни у одного из пациентов. Признаки открытого овального окна с постоянным шунтированием крови сохранялись у всех 116 детей. У 98 (84%) детей шунтирование крови осуществлялось слева направо, у 18 (26%) пациентов наблюдалось перекрестное шунтирование. Размеры овальных окон не превышали 4 мм в диаметре, фетальные коммуникации не вызывали перегрузки правых отделов сердца. При дальнейшем динамическом контроле у всех 116 детей сохранялись признаки открытого овального окна с лево-правым шунтированием крови без признаков перегрузки правых отделов сердца.

При анализе результатов УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с момента первичного обследования у пациентов обеих групп мы наблюдали ряд эхосимптомов изменения органов брюшной полости и забрюшинного пространства, таких как: однородное повышение

эхогенности печени, усиление сосудистого рисунка печени за счет периваскулярной инфильтрации, гепатоспленомегалия, утолщение стенок желчного пузыря более 1 мм, множественные неосложненные кисты печени; рыхлый осадок и/или взвесь в просвете желчного пузыря, подкапсульная гематома печени, свободная жидкость в брюшной и /или плевральных полостях, двустороннее повышение эхогенности почек с нечеткостью кортикомедулярной дифференцировки и «обеднением» внутриорганного кровотока (таблица 19, рисунок 14).

Таблица 19 - Изменения внутренних органов, выявленные при УЗИ у детей с тяжелой перинатальной асфиксией (n=116/1044)

Выявленные изменения	Группа 1 (n=72/648)		Группа 2 (n=44/396)		Всего (n=116/1044)	
	n	%	n	%	n	%
Однородное повышение эхогенности печени	71	98,61	44	100	115	99,14
Усиление сосудистого рисунка печени за счет периваскулярного отека	71	98,61	44	100	115	99,14
Гепатоспленомегалия	11	15,28	6	13,64	17	14,66
Утолщение стенок желчного пузыря	9	12,50	4	9,09	13	11,21
Рыхлый осадок и/или взвесь в просвете желчного пузыря	9	12,50	4	9,09	13	11,21
Множественные кисты печени	1	1,39	-	-	1	0,86
Подкапсульная гематома печени	1	1,39	-	-	1	0,86
Свободная жидкость в брюшной и /или плевральных полостях	8	11,11	-	-	8	6,90
Двустороннее повышение эхогенности почек с нечеткостью кортикомедулярной дифференцировки и «обеднением» внутриорганного кровотока	72	100	44	100	116	100
ВСЕГО	253	39,04	146	36,86	399	38,22

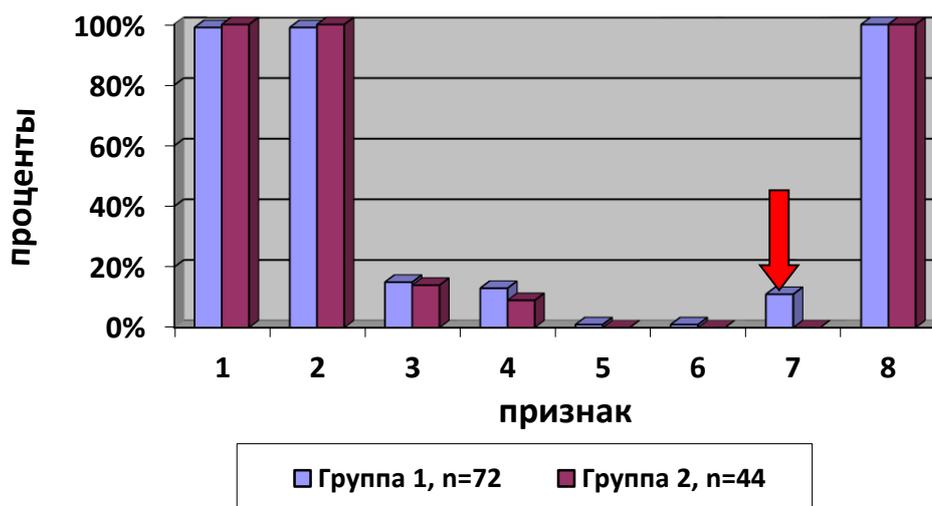


Рисунок 14 - Сравнительный анализ групп новорожденных по признакам, характеризующим ультразвуковую картину органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Цифрами обозначены следующие признаки: 1 - однородное повышение эхогенности печени; 2 - усиление сосудистого рисунка печени за счет периваскулярного отека; 3 – гепатоспленомегалия; 4 - утолщение стенок желчного пузыря более 1 мм; 5 - множественные неосложненные кисты печени; 6 - подкапсулярная гематома печени; 7 - свободная жидкость в брюшной и /или плевральных полостях; 8 - двустороннее повышение эхогенности почек с нечеткостью кортикомедулярной дифференцировки и «обеднением» внутриорганный кровотока.

Из таблицы 19 и рисунка 14 видно, что в первой и контрольной группах нет существенных различий в частоте встречаемости таких симптомов, как однородное повышение эхогенности паренхимы печени по сравнению с селезенкой, визуальное усиление сосудистого рисунка за счет периваскулярной инфильтрации, умеренная гепатомегалия с увеличением косо-вертикального размера правой доли печени до 75 мм, утолщение стенок желчного пузыря до 3 мм, сгущение желчи. Описанные изменения постепенно разрешались к 7-14 суткам жизни.

У 116 (100%) обследованных пациентов наблюдалось двустороннее повышение эхогенности паренхимы почек с нарушением кортикомедулярной дифференцировки и обеднением внутриорганный кровотока (в режиме ЦДК сосудистый рисунок не прослеживался до капсулы). К 14-м суткам у всех новорожденных эхографическая картина почек нормализовалась.

У одного (1%) ребенка, подвергшегося ТГ, были обнаружены УЗ-симптомы врожденного гепатита: гепатоспленомегалия, перипузырный отек, выраженное утолщение стенок желчного пузыря, наличие осадка и взвеси в его просвете. Ультразвуковое заключение было подтверждено лабораторными данными, указывающими на наличие у ребенка неспецифического инфекционного гепатита неясной этиологии (повышение уровня прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и активности АЛТ и АСТ). К концу неонатального периода на фоне терапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения косо-вертикального размера правой доли печени до возрастного норматива (55 мм), уменьшения селезенки, уменьшения отечных и воспалительных изменений желчного пузыря, а также улучшение клинического состояния и нормализация лабораторных показателей.

У пациента с поликистозом печени соноскопически была выявлена гепатомегалия и присутствие в паренхиме печени множества анэхогенных тонкостенных округлых разнокалиберных аваскулярных включений. УЗ-картина печени данного пациента за время наблюдения оставалась стабильной. В других органах кист выявлено не было.

У одного пациента из первой группы после рождения в проекции V-VI сегментов печени было обнаружено гиперэхогенное аваскулярное неоднородное образование неправильной формы с нечеткими контурами, размерами 18×15×9 мм, расцененное как гематома (рисунок 15). В динамике наблюдался лизис гематомы.

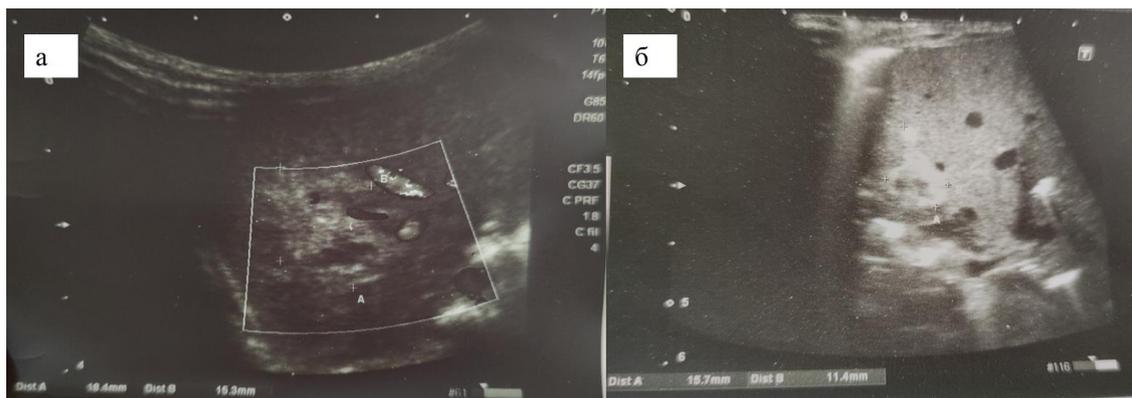


Рисунок 15 – Эхограммы правой доли печени пациента М., гематома печени; а - 3 сутки жизни, размеры гематомы 18×15 мм; б - 25 сутки жизни – уменьшение размеров до 15×11 мм.

Обращают на себя внимание 8 (11%) случаев появления свободной жидкости в серозных полостях у пациентов на фоне ТГ (таблица 19, рисунок 14, красная стрелка). Однородная жидкость без примесей в умеренном количестве была выявлена в плевральных полостях (в задних реберно-диафрагмальных синусах) и в брюшной полости (под диафрагмой, в кармане Моррисона, в малом тазу и межпетельно) при первом УЗ-контроле, проведенном на 4-е сутки жизни (рисунок 16). В динамике количество жидкости уменьшалось до полного исчезновения к 7-10 суткам. Лечебно-диагностические пункции ввиду отсутствия показаний не проводились. В группе контроля не было выявлено ни одного подобного случая.

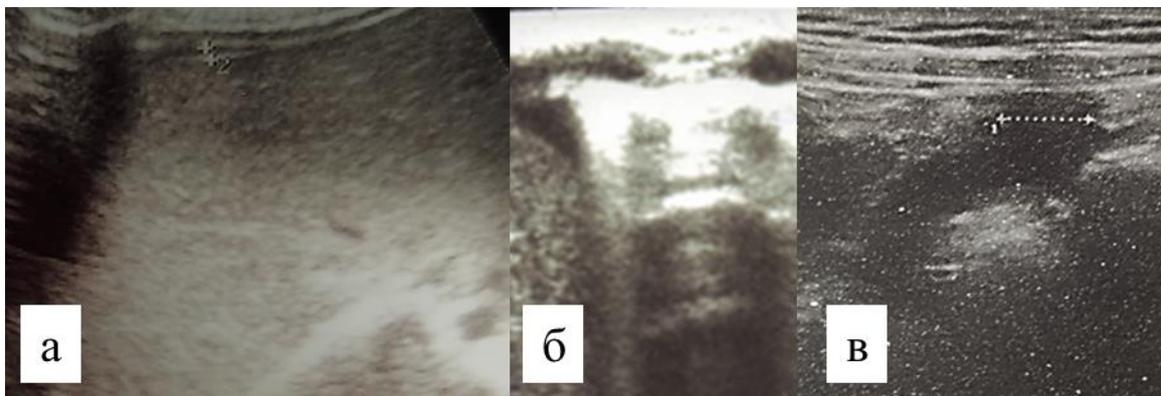


Рисунок 16 - Эхограммы правой плевральной полости и брюшной полости разных детей из группы 1 на 4 сутки жизни; а – жидкость справа под диафрагмой; б – жидкость в правой плевральной полости; в - жидкость между петлями кишечника.

Для того, чтобы выяснить, являются ли описанные различия значимыми, был проведен однофакторный дисперсионный анализ групп по данному признаку. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Результаты дисперсионного анализа групп по признаку «выпот в серозные полости» (n=116/116)

<i>Группы</i>	<i>Число наблюдений</i>	<i>Кол-во. выявленных случаев</i>	<i>Среднее</i>	<i>Дисперсия</i>		
Группа 1	72	8	0,11111	0,1001564		
Группа 2	44	0	0	0		
Дисперсионный анализ						
<i>Источник вариации</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-Значение</i>	<i>F крит</i>
Между группами	0,33716475	1	0,33716	5,4051724	0,02184708	3,924330
Внутри групп	7,11111111	114	0,06237			
Итого	7,448275862	115				

Как видно из таблицы 20, применение общей терапевтической гипотермии может осложниться развитием полисерозита с достоверностью вывода 0,95.

У 3 (4%) пациентов из первой и у 2 (5%) детей из второй группы в первые четверо суток жизни развились односторонние кровоизлияния в надпочечники, выявленные при УЗИ как солидные гетерогенные образования средней эхогенности без кровотока. В дальнейшем до выписки пациентов из стационара мы наблюдали постепенный лизис гематом (рисунок 17). В коагулограммах этих пяти пациентов отклонений не было выявлено.

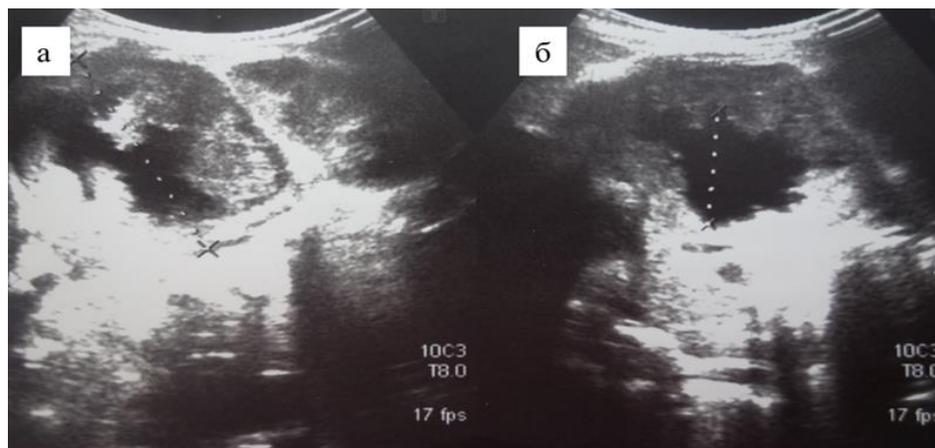


Рисунок 17 - Ребенок 3., асфиксия в родах, оценка по шкале Апгар 2-4-4 баллов, ТГ, 21-е сутки жизни. Эхограмма правого надпочечника. При продольном (а) и поперечном (б) сканировании определяется гематома в стадии лизиса.

В таблице 21 представлены все кровоизлияния и кровотечения различных локализаций, выявленные нами при динамическом клиническом и лучевом обследовании, развившиеся после первых суток жизни. Лабораторно подтвержденная гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, характеризующаяся снижением числа тромбоцитов и концентрации фибриногена, удлинением времени свертывания крови, АЧТВ, ПВ и ТВ, увеличением концентрации ПДФ и D-димера, клиникой желудочного и/ или легочного кровотечений была диагностирована у 10 (14%) новорожденных на фоне ТГ и у 2 (5%) пациентов из контрольной группы в первые 5 суток (рисунок 18).

Таблица 21 - Кровоизлияния и кровотечения, выявленные у новорожденных детей с тяжелой перинатальной асфиксией (n=116/348)

Локализация кровоизлияния/ кровотечения	Группа 1 (n=72/216)		Группа 2 (n=44/132)		Всего (n=116/348)	
	n	%	n	%	n	%
Надпочечник, одностороннее	3	4,16	2	4,54	5	4,31
Наружное кровотечение на фоне ДВС	10	13,89	2	4,54	12	10,34
Внутричерепные кровоизлияния, возникшие постнатально*	5	6,94	3	6,82	8	6,89
ИТОГО	18	8,33	7	5,30	25	7,18
Примечание - * учитывались кровоизлияния, выявленные при контрольных УЗИ (4 и последующие сутки жизни).						

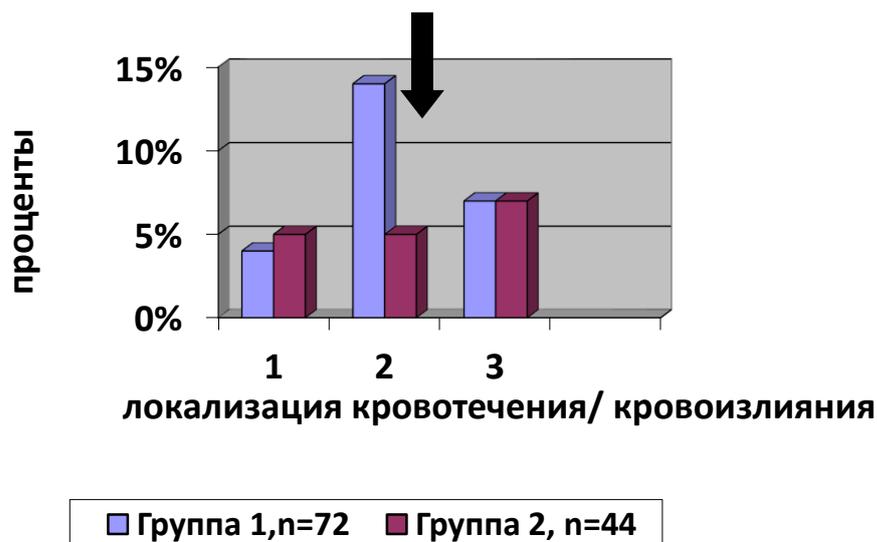


Рисунок 18 - Сравнительный анализ групп новорожденных по частоте встречаемости кровотечений/кровоизлияний различных локализаций. Цифрами обозначены следующие локализации: 1 –кровоизлияние в надпочечник, одностороннее; 2- легочное и/или желудочное кровотечение на фоне ДВС; 3 -внутричерепные кровоизлияния, возникшие постнатально.

Из таблицы 21 и рисунка 18 (черная стрелка) следует, что ДВС-синдром встречался чаще у пациентов, которым выполнялась ТГ по сравнению с детьми, не получавшими данную терапию. Для оценки статистической значимости данных различий был проведен однофакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Результаты дисперсионного анализа групп по признаку «ДВС-синдром с легочным и/или желудочным кровотечением» (n=116/116)

Группы	Число наблюдений	Кол-во выявленных случаев	Среднее	Дисперсия		
Группа 1	72	12	0,166667	0,140845		
Группа 2	44	3	0,068182	0,065011		
Дисперсионный анализ						
Источник вариации	SS	df	MS	F	P-Значение	F крит
Между группами	0,26489	1	0,26489	2,360017	0,127252	3,92433
Внутри групп	12,79545	114	0,112241			
Итого	13,06034	115				

$P > 0,05$, а значит нулевая гипотеза об отсутствии влияния гипотермии на частоту возникновения клинически значимого ДВС-синдрома у детей, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию, на данном этапе исследования принимается.

В позднем неонатальном периоде при УЗИ мы наблюдали тромбозы долевых ветвей воротной вены с частичной окклюзией сосудов, но без гемодинамических изменений в системе воротной вены у 14 (19%) пациентов из группы 1 и у 6 (14%) пациентов из группы 2 (таблица 23, рисунок 19).

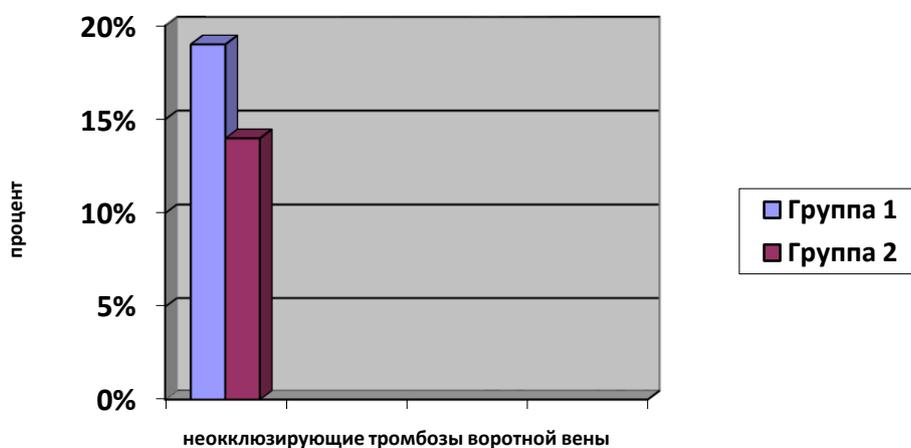


Рисунок 19 - Сравнительный анализ групп новорожденных по частоте встречаемости неокклюзирующих тромбозов воротной вены.

Таблица 23 - Результаты дисперсионного анализа групп по признаку «неокклюзирующий тромбоз воротной вены» (n=116/116)

Группы	Число наблюдений	Кол-во выявленных случаев	Среднее	Дисперсия		
Группа 1	72	14	0,194444	0,1588419		
Группа 2	44	6	0,136363	0,1205074		
Дисперсионный анализ						
Источник вариации	SS	df	MS	F	P-Значение	F крит
Между группами	0,0921281	1	0,09212	0,638084	0,426066	3,924330
Внутри групп	16,45959	114	0,144382			
Итого	16,55172414	115				

Результаты расчетов таблицы 22 показывают, что влияние гипотермии на частоту возникновения неокклюзирующих тромбозов у детей, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию, статистически не значимо.

Таким образом, осложнением терапевтической гипотермии являются транзиторные гидроторакс и асцит.

4.3 Результаты динамического лучевого обследования органов грудной клетки новорожденных первой и второй групп

Первичная лучевая картина органов грудной клетки представлена на рисунке 6 (стр.54) и в таблице А2 (стр. 128). Наиболее частой патологией ОГК в обеих группах в первые сутки жизни были различные формы пневмопатий, выявленные у 96 (83%) пациентов (у 61 (85%) детей в группе 1 и у 35 (80%) - в группе 2). В структуре пневмопатий преобладал отечно-геморрагический синдром (46 (64%) человек из первой группы и 24 (55%) из второй). Дистелектазы были диагностированы у 29 (40%) пациентов первой и 14 (32%) - второй группы.

Второй по частоте респираторной патологией была врожденная пневмония, диагностированная у 29 (40%) новорожденных первой группы и у 19 пациентов (43%) из второй группы.

В дальнейшем рентгенологические обследования ОГК детей проводились исключительно на основании клинических показаний. Ведущим показанием у всех детей, находившихся под наблюдением, был синдром дыхательной недостаточности, диагностированный у 58 (81%) новорожденных первой группы и у 37 (84%) из второй группы. Анализируя в динамике снимки пациентов, мы пришли к выводу, что наиболее частой причиной дыхательной недостаточности у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию, были отечно-геморрагические изменения в легких (рисунок 20). Динамика возникновения ОГС в группах отражена на рисунке 21.

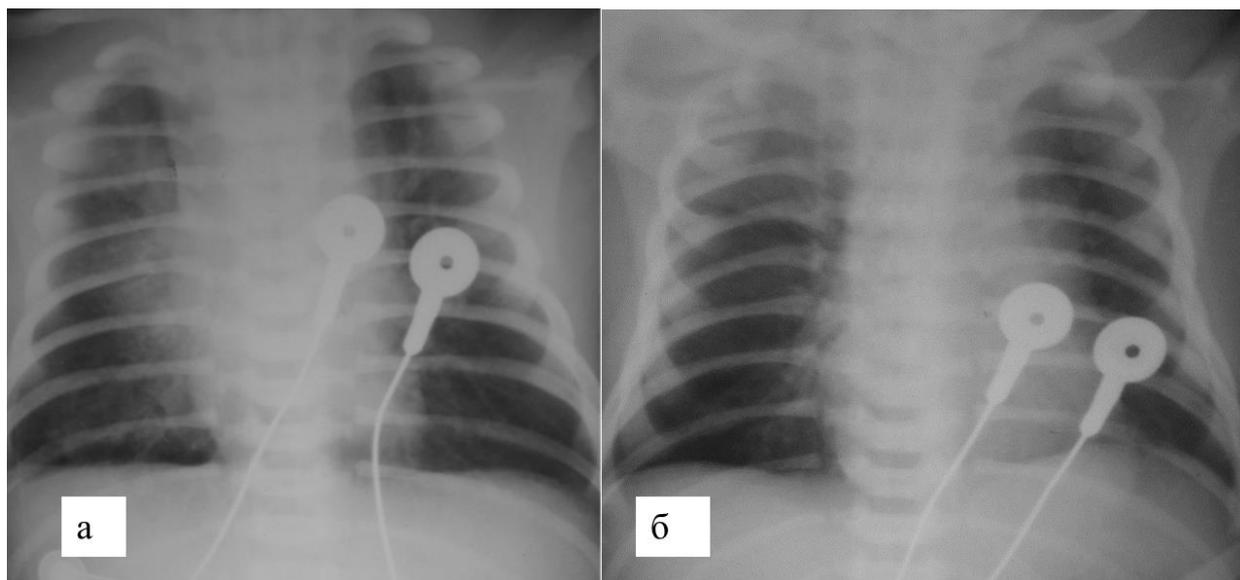


Рисунок 20 - Ребенок Д., асфиксия в родах, оценка по шкале Апгар 3-4-5 баллов, ТГ; а - 0-е сутки жизни, симптом "крыльев бабочки" - признак отёка легких; б -3-и сутки жизни определяется положительная динамика в виде уменьшения протяженности отечно-инфильтративных изменений. Сохраняются признаки ОГС в виде снижения прозрачности легочных полей, усиления сосудисто-интерстициального рисунка, расширения корневой зоны, очаговоподобных теней.

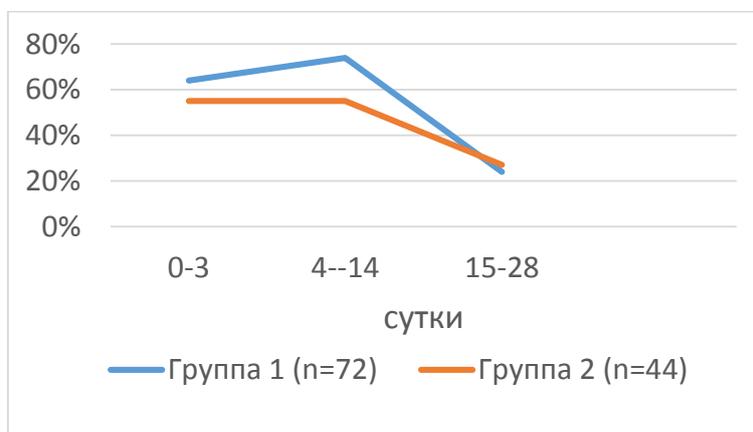


Рисунок 21 - Динамика возникновения ОГС у новорожденных 1-й и 2-й групп.

На рисунке 21 видно, что динамика ОГС в обеих группах аналогична: пик заболеваемости приходился на середину неонатального периода с последующим резким уменьшением количества случаев в конце периода новорожденности. Однако в первые 14 дней жизни данная пневмопатия диагностировалась в 1-й группе чаще, чем в контрольной – 53 (74%) и 24 (55%) случая соответственно. Во второй половине периода новорожденности частота

ОГС была сопоставима в обеих группах: 17 (24%) и 12 (27%) в группах 1 и 2 соответственно.

Для оценки статистической значимости различий частоты ОГС в первой половине неонатального периода был проведен однофакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа различий групп новорожденных по признаку «ОГС на 4-14 сутки жизни» (n=116/116)

<i>Группы</i>	<i>Число наблюдений</i>	<i>Кол-во выявленных случаев</i>	<i>Среднее</i>	<i>Дисперсия</i>		
Группа 1	72	53	0,736111	0,1969874		
Группа 2	44	24	0,545454	0,2536997		
Дисперсионный анализ						
<i>Источник вариации</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-Значение</i>	<i>F крит</i>
Между группами	0,99272901	1	0,992729	4,545900	0,035144	3,92147
Внутри групп	24,8952020	114	0,218378			
Итого	25,88793103	115				

Как видно из таблицы 24 выявленные различия в частоте ОГС в первой половине неонатального периода статистически значимы ($p < 0,05$) с достоверностью вывода 95%.

В рамках данного исследования с целью снижения лучевой нагрузки на пациентов проводилось УЗИ легких и выявили специфические УЗ признаки, позволявшие дифференцировать отечной синдром и отек легких, выполняя динамическое УЗ наблюдение в процессе терапии.

Ультразвуковые показатели легких и плевры у детей без признаков патологии легких были следующие: 1) линия плевры гиперэхогенная, ТП ≤ 1 мм; 2) ШВ менее 1/3 ширины межреберья; 3) Z-линии не определяются; 4) видны множественные «полные» А-линии, которые прерываются только акустическими тенями от ребер (рисунок 22).

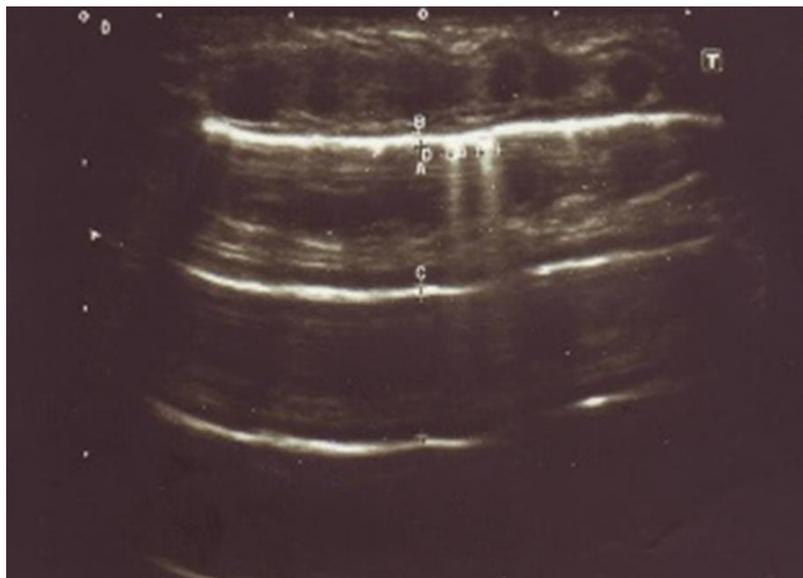


Рисунок 22 - Эхограмма в В-режиме левой половины грудной клетки пациента М., 10-е сутки жизни; без патологических изменений.

Если у новорожденного был умеренно выраженный интерстициальный синдром, определялись следующие показатели: 1) плевра– гиперэхогенная линия, $ТП > 1\text{мм}$; 2) ШВ более $1/3$, но менее $2/3$ ширины межреберья; 3) Z-линии определяются; 4) «полные» А-линии (рисунок 23). При наличии выраженного интерстициального синдрома имели место следующие УЗ признаки: 1) плевра– гиперэхогенная линия, $ТП > 1\text{мм}$; 2) ШВ более $2/3$, но менее полной ширины межреберья; 3) Z-линии дифференцируются нечетко; 4) «неполные» А – линии, частично перекрывающиеся В-линиями (24 а). В случае отека легких отмечались УЗ симптомы: 1) плевра – не дифференцируется; 2) ШВ равна ширине межреберья; 3) Z – и А – линии практически невозможно дифференцировать на общем гиперэхогенном фоне отечной легочной паренхимы (24 б).

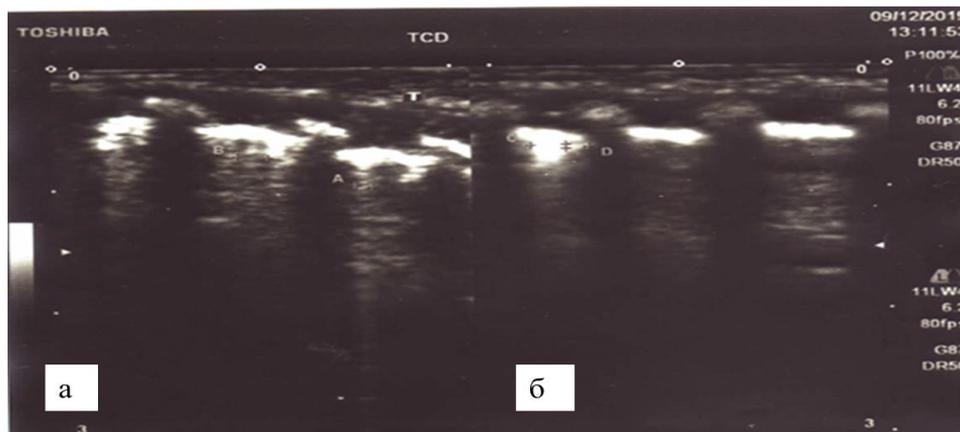


Рисунок 23 - Эхограммы в В-режиме левой (а) и правой (б) половин грудной клетки пациента Р., 7-е сутки жизни; умеренно выраженный интерстициальный синдром.

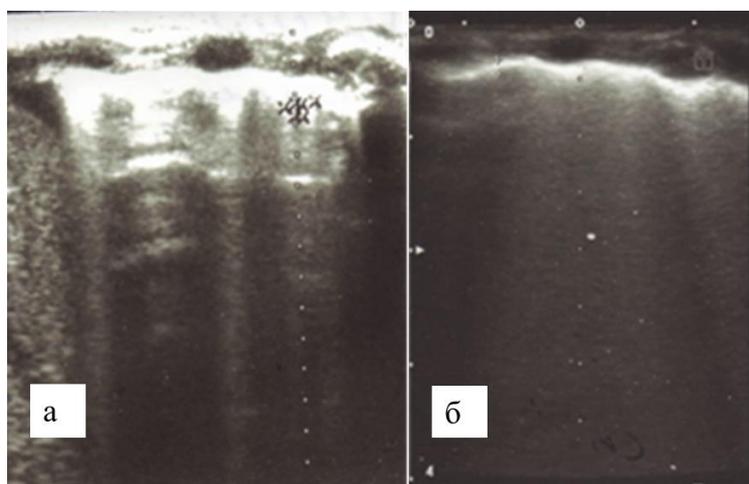


Рисунок 24 - Эхограммы правого легкого в В-режиме пациента К; а – 3-и сутки жизни, выраженный интерстициальный синдром, малый правосторонний гидроторакс; б – 5 сутки жизни, отрицательная динамика - развитие отека легких.

Пограничные состояния, когда наблюдалась отрицательная динамика - переход интерстициального синдрома в отек легких, или при положительной динамике – разрешение отека легких с переходом его в интерстициальный синдром - ультразвуковое исследование показывало скиалогические признаки обоих патологических процессов. Они визуализировались в различных отделах легочной ткани. Так участки, характерные для отека и для интерстициального синдрома, могли наблюдаться в соседних межреберьях (рисунок 34а, стр.91).

Таким образом, при ультразвуковом исследовании легких и плевры у новорожденного ребенка можно провести дифференциальную диагностику между нормальной легочной тканью и плеврой, отеком легких и интерстициальными изменениями в легких.

Воспалительные заболевания легких в течение всего неонатального периода развились у 35 (49%) детей 1-й и у 20 (46%) 2-й группы. Динамика возникновения неонатальных пневмоний изображена на рисунке 25.

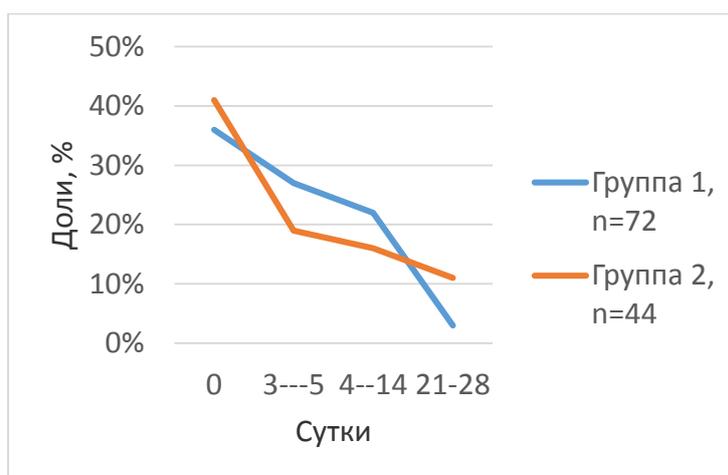


Рисунок 25 - Динамика развития неонатальных пневмоний у детей 1-й и 2-й групп.

Как следует из данных рисунка 25 на протяжении неонатального периода в обеих группах отмечается тенденция к снижению заболеваемости пневмониями. С 3-х по 21-е сутки заболеваемость пневмониями несколько выше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: до 19 (27%) и до 8 (19%) случаев соответственно. После 21-х суток наблюдалась обратная картина: число новых случаев пневмонии было выше в группе контроля по сравнению с группой детей, получавших ТГ: 5 (11%) и 2 (3%) случаев соответственно. При проверке данных путем проведения однофакторного дисперсионного анализа (таблицы 25, 26), было доказано, что различия не являются статистически значимыми ($p > 0,5$).

Таблица 25 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа различий групп по признаку «заболеваемость пневмониями с 3 по 21 сутки жизни» (n=116/116)

<i>Группы</i>	<i>Число наблюдений</i>	<i>Кол-во. выявленных случаев</i>	<i>Среднее</i>	<i>Дисперсия</i>		
Группа 1	72	19	0,263888	0,1969874		
Группа 2	44	8	0,181818	0,1522198		
Дисперсионный анализ						
<i>Источник вариации</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-Значение</i>	<i>F крит</i>
Между группами	0,1839515	1	0,18395	1,021377	0,314332	3,924330
Внутри групп	20,531565	114	0,18010			
Итого	20,71551724	115				

Таблица 26 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа различий групп по признаку «заболеваемость пневмониями с 21 по 28 сутки жизни» (n=116/116)

<i>Группы</i>	<i>Число наблюдений</i>	<i>Кол-во. выявленных случаев</i>	<i>Среднее</i>	<i>Дисперсия</i>		
Группа 1	77	2	0,027778	0,027387		
Группа 2	44	5	0,113636	0,103066		
Дисперсионный анализ						
<i>Источник вариации</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-Значение</i>	<i>F крит</i>
Между группами	0,201324	1	0,201324	3,599426	0,06033	3,92433
Внутри групп	6,376263	114	0,055932			
Итого	6,577586	115				

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1. Пациент К. (подгруппа 1Б), девочка, ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне ВУИ, отеков беременных, носительства токсоплазмоза, кандидоза; плановое кесарево сечение на сроке 40-41 неделя. Вес при рождении - 3200 г, длина тела - 50 см, оценка по Апгар 2/2/3 баллов. В родильном зале интубация на 5 минуте жизни, ИВЛ. Предварительный диагноз: асфиксия тяжелой степени. Через 4 часа жизни начата ТГ.

В общем анализе крови лейкоцитоз 36×10^9 клеток/л, С-реактивный белок положительный. Бактериологические посевы из зева, пуповинного остатка, наружного слухового прохода отрицательные.

До начала гипотермии ребенку были проведены УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки.

При первичной рентгенографии ОГК были выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии на фоне отечно-геморрагического синдрома (рисунок 26а). На фоне антибиотикотерапии пневмония разрешилась на 7 сутки, признаки ОГС сохранялись до 21 суток жизни (рисунок 26б).

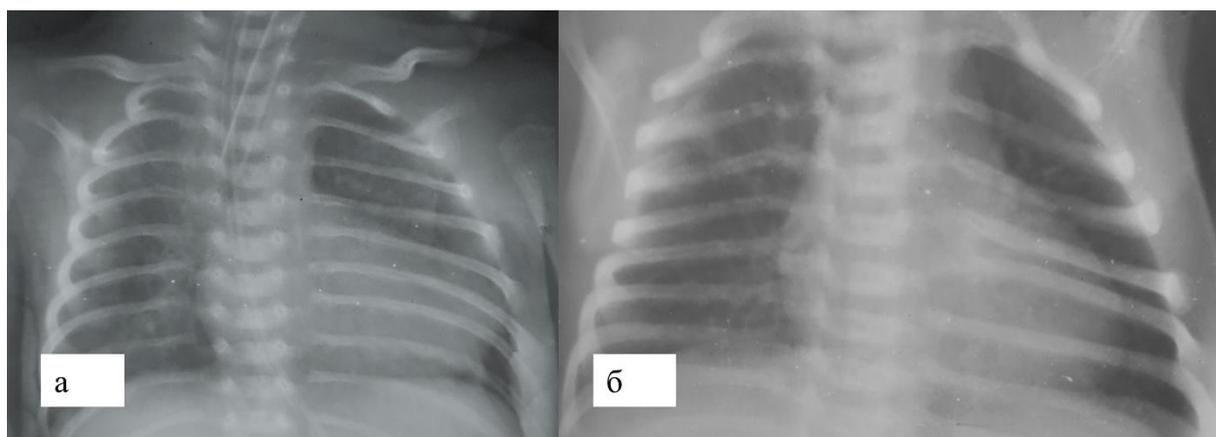


Рисунок 26 - Рентгенография органов грудной клетки пациентки К.; а- 1 сутки жизни, признаки двусторонней полисегментарной пневмонии на фоне отечно-геморрагического синдрома; б – 14 сутки жизни, признаки ОГС.

При Эхо-КТ были выявлены признаки открытого овального окна диаметром 3,3 мм с перекрестным шунтированием и Боталлов проток диаметром 2,0 мм, закрывшийся к 4 суткам жизни.

Первичная ультразвуковая картина органов брюшной полости и забрюшинного пространства демонстрировала повышение эхогенности печени и почек. На 4 сутки жизни у ребенка на фоне ДВС-синдрома развилось кровоизлияние в правый надпочечник (рисунок 27), постепенный лизис которого наблюдался на протяжении всего срока стационарного лечения (58 суток).

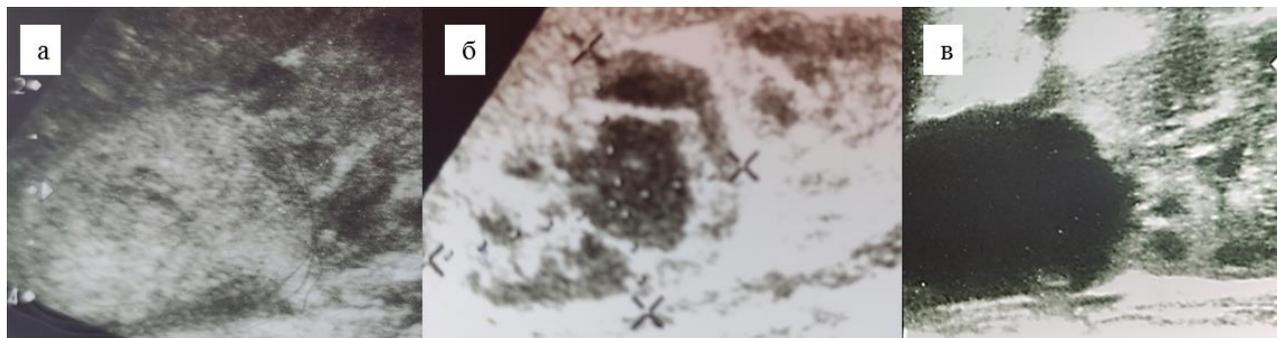


Рисунок 27 – Эхограммы правого надпочечника и верхнего полюса почки пациента К.; а – 4 сутки жизни, б – 7 сутки, в – 21 сутки.

При первой нейросонографии был выявлен выраженный диффузный отек вещества головного гипоксически-ишемического генеза и снижение IR ПМА до 0,58. На 10 сутки жизни слева в височно-теменной области были выявлены УЗ признаки очагового паренхиматозного кровоизлияния без признаков лизиса, что говорило о вероятном постнатальном его происхождении (рисунок 28а). К 21 суткам развилась диффузная массивная кистозная дегенерация паренхимы головного мозга, прогрессирующая заместительная гидроцефалия по наружному типу (рисунок 28б).

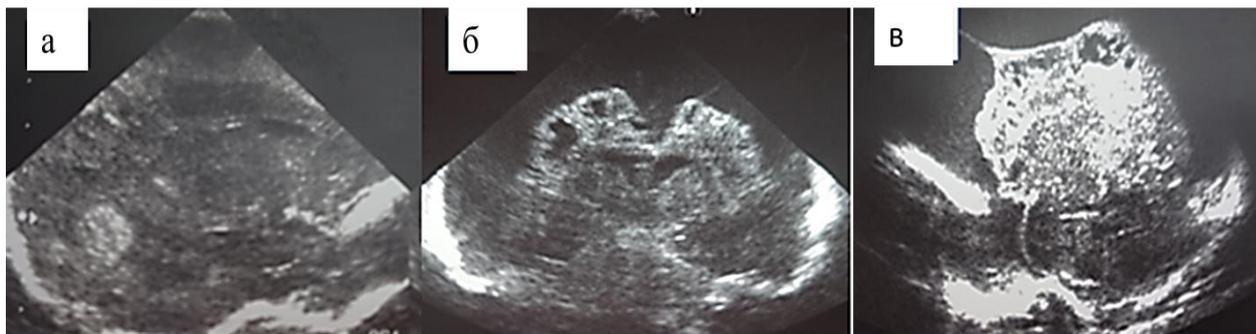


Рисунок 28 –Эхограммы головного мозга пациента К.; а – 10 сутки жизни, очаговое кровоизлияние в височно-теменной области слева; б – 28 сутки жизни, диффузная массивная кистозная дегенерация паренхимы головного мозга, прогрессирующая заместительная гидроцефалия по наружному типу.

Клинический диагноз: стойкое перинатальное поражение ЦНС. Мультикистозная дегенерация головного мозга. Формирование арезорбтивной наружной гидроцефалии. Синдром двигательных нарушений. Персистирующее фетальное кровообращение, НК 0. В анамнезе: интранатальная асфиксия тяжелой степени. Судорожный синдром. ВУИ неуточненной этиологии: двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 3 степени. ДВС-синдром: кровоизлияние в правый надпочечник, геморрагический инфаркт в височно-теменной области левого полушария. Терапевтическая гипотермия.

Пример 2. Пациент М. (подгруппа 1А), мальчик, ребенок от 1 беременности, юная первородящая (17 лет), ХФПН, преэклампсия; экстренное кесарево сечение на сроке 38-39 недель. Вес при рождении -3600 г, длина тела - 55 см, оценка по Апгар 2/4/4 баллов. В родильном зале дотация кислорода через лицевую маску. Предварительный диагноз: асфиксия тяжелой степени. В ОРИТН интубация на 30 минуте, ИВЛ. Через 3 часа жизни начата ТГ.

До начала гипотермии ребенку были проведены УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки.

При Эхо-КГ были выявлены признаки открытого овального окна диаметром 2,3 мм с перекрестным шунтированием и гемодинамически

незначимый Боталлов проток диаметром 1,1 мм, закрывшийся к 4 суткам жизни.

Нейросонография показала наличие гипоксически-ишемических изменений парехимы головного мозга, выраженность которых постепенно уменьшалась при динамическом контроле.

На рентгенограмме ОГК определялся ателектаз правого легкого, при УЗИ легкого – признаки консолидации (рисунок 29). После изменения положения интубационной трубки определялось расправление ателектаза.

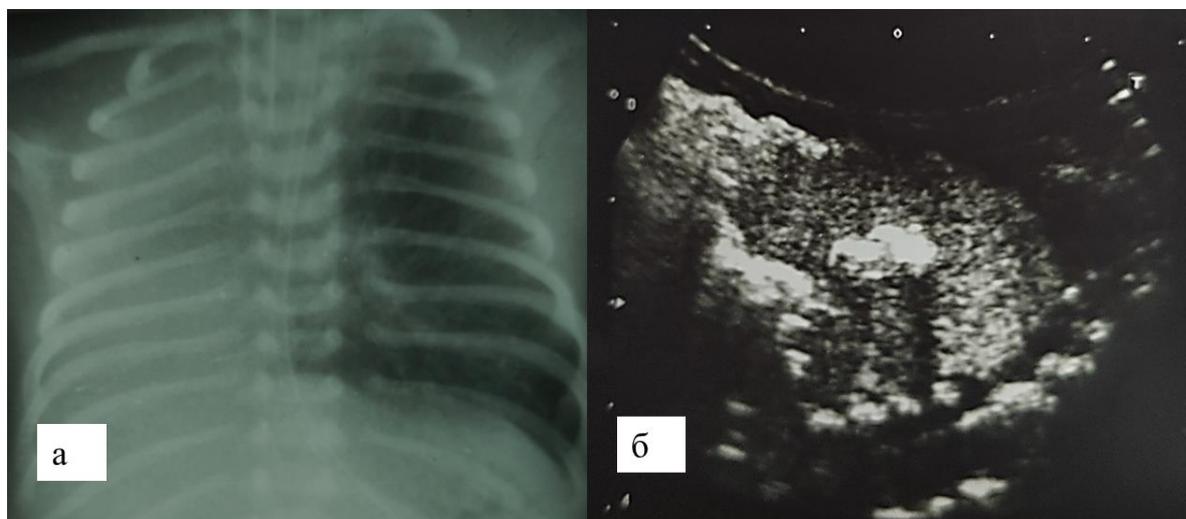


Рисунок 29 – Пациент М., 1 сутки жизни; а- обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, ателектаз правого легкого, дистальный конец интубационной трубки на уровне Th III-Th IV позвонков; б – эхограмма правого легкого, консолидация.

При первом УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства были выявлены неспецифические постгипоксические изменения печени и почек, при контрольном исследовании на 4 сутки жизни в брюшной полости между петель кишечника и в малом тазу определялась жидкость в умеренных количествах, максимальная толщина слоя до 8 мм (рисунок 30). В плевральных полостях определялась жидкость толщиной слоя до 3 мм. При последующих контролях количество жидкости уменьшалось до полного исчезновения на 10 сутки.

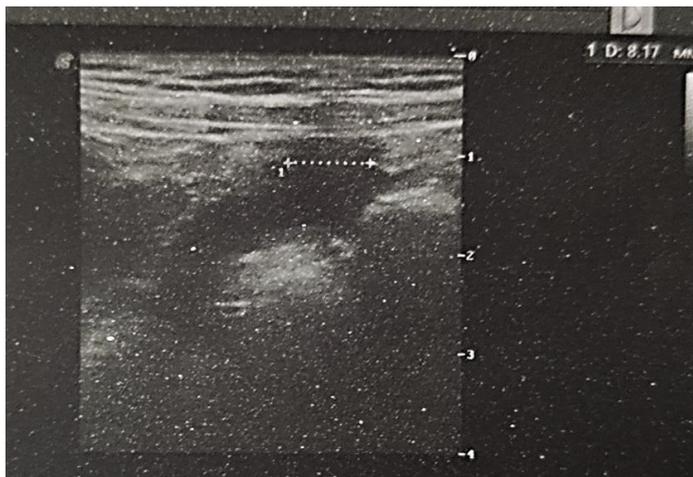


Рисунок 30 – Эхограмма брюшной полости пациента М., 3 сутки жизни, свободная жидкость в брюшной полости.

Клинический диагноз: церебральная ишемия 2 степени. Синдром двигательных нарушений. Персистирующее фетальное кровообращение. В анамнезе: острая интранатальная асфиксия средней степени тяжести, терапевтическая гипотермия, полисерозит: двусторонний гидроторакс, асцит.

Пример 3. Пациент М. (подгруппа 2А), девочка. Ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне ОАГА, многоводия, ХФПН, субкомпенсация, генитального герпеса (обострение на сроке 22-23 недели); 3 срочных родов. Интранатальная гипоксия плода. Вес при рождении -2860 г, длина тела -48 см, оценка по Апгар 2/4/5 баллов. Интубация на 2-й минуте, ребенок переведен в ОРИТН на ИВЛ. Предварительный диагноз: асфиксия тяжелой степени.

При динамическом ультразвуковом обследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства в первые сутки определялись признаки реактивных изменений печени и почек, постепенно уменьшающиеся к 7 суткам, в позднем неонатальном периоде – без патологических изменений.

При эхокардиографии в первые сутки жизни было выявлено открытое овальное окно диаметром 5,0 мм, через которое осуществлялся перекрестный сброс крови, и открытый артериальный поток диаметром 2,3 мм с лево-правым шунтированием крови, определялись признаки легочной гипертензии 1 степени

(систолическое давление в легочной артерии составляло 43 мм.рт.ст.). На 4 сутки сброс крови по артериальному потоку не определялся, размеры овального окна и направление шунтирования крови оставались прежними. На 10 сутки жизни отмечалась УЗ картина открытого овального окна диаметром 3,2 мм с лево-правым сбросом крови, без гемодинамических нарушений (рисунок 31).

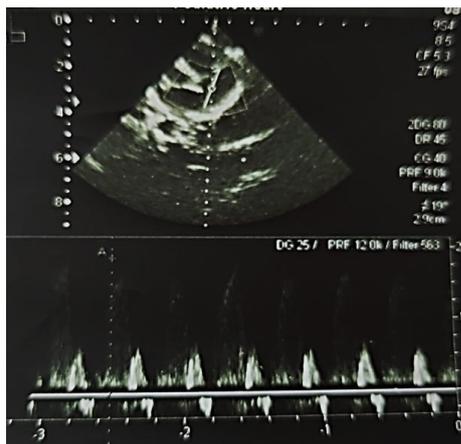


Рисунок 31 – Эхокардиограмма пациента Г., 10 суток жизни, открытое овальное окно без признаков перегрузки правых отделов сердца.

При нейросонографии в 1 сутки жизни отмечались признаки постгипоксических изменений паренхимы головного мозга на фоне морфологической незрелости, IR ПМА составлял 0,92 (рисунок 13а, б, стр. 61). УЗ картина головного мозга оставалась неизменной на 4, 5, 10 суток жизни, после 14 суток наблюдалась прогрессирующая дилатация внутренних ликворных пространств (рисунок 32в, г, стр. 61): глубина передних рогов боковых желудочков достигала 9,0 мм, ширина субарахноидального пространства – 6,0 мм. Клиническая динамика была положительной. Неврологический диагноз на 28 сутки жизни: церебральная ишемия 2-3 степени, заместительная прогрессирующая вентрикуломегалия. Синдром двигательных нарушений.

При рентгенографии ОГК (рисунок 32а), выполненной в первые сутки жизни, отмечается двустороннее тотальное снижение прозрачности легочных полей, характерное для синдрома гиалиновых мембран (респираторный дистресс-синдром новорожденных), в связи с чем был введен курсорф с положительным клиническим эффектом. На 2 сутки жизни ребенок экстубирован, переведен на СРАР. При контрольном рентгенографическом исследовании, проведенном на 2 сутки жизни (рис. 32б), отмечалась положительная динамика картины легких: прозрачность легочных полей частично восстановилась, на фоне чего определялись признаки ОГС.

Дальнейшая динамика отечно-геморрагического синдрома на фоне сохраняющейся дыхательной недостаточности и отсутствия лабораторных признаков воспаления оценивалась с использованием данных УЗИ легких и плевры.

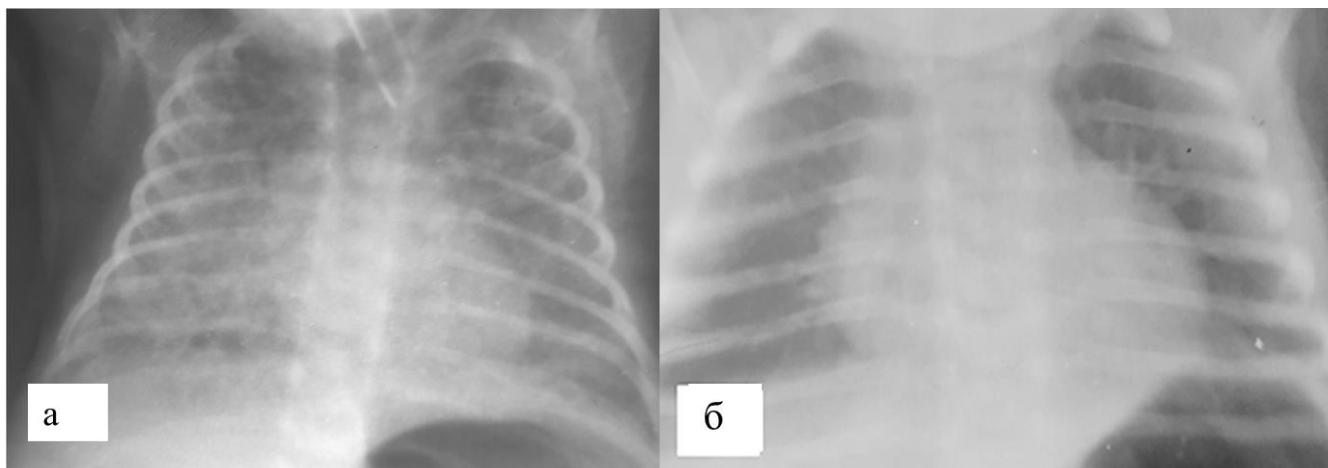


Рисунок 32 - Рентгенограмма ОГК пациентки М.; а) 1 сутки жизни, синдром гиалиновых мембран (респираторный дистресс-синдром новорожденных), дистальный конец эндотрахеальной трубки на уровне нижнего края Th III позвонка; б) 2 сутки жизни, положительная динамика, признаки отечно-геморрагического синдрома.

На 3, 4 и 5 сутки жизни состояние оставалось стабильно тяжелым, ребенок получал респираторную поддержку через СРАРР, при УЗИ легких определялись признаки выраженного интерстициального синдрома (рисунок

33а). На 7 сутки жизни состояние пациентки ухудшилось: произошло нарастание признаков дыхательной недостаточности, температура тела $36,8^{\circ}\text{C}$, уровень лейкоцитов в крови составлял $8,6 \times 10^9$ клеток/л, С-реактивный белок отрицательный. При УЗИ легких и плевры были выявлены признаки отека легких (рис. 33б), подтвержденные рентгенографически (рисунок 33в). На фоне проводимой терапии определялись значительные клинические улучшения. На 8 сутки жизни при УЗ-контроле были выявлены как признаки отека легких, так и признаки выраженного интерстициального синдрома в смежных межреберьях (рисунок 34а), на 10 сутки жизни – признаки выраженного интерстициального синдрома (рисунок 34б).

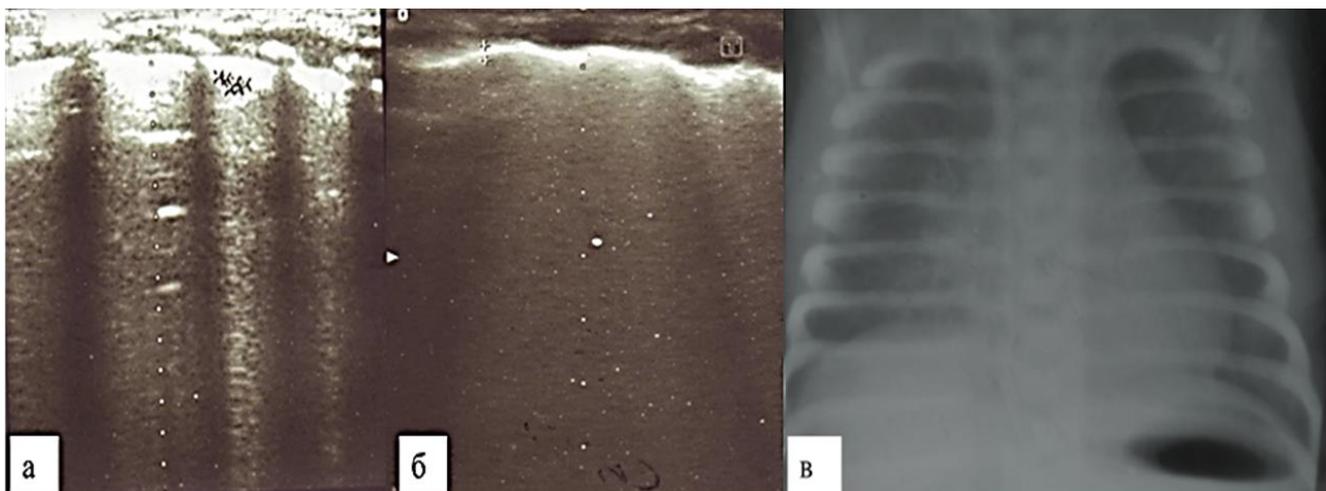


Рисунок 33 – а, б - эхограммы правого легкого и плевры пациентки М.: а) 4 сутки жизни, картина выраженного интерстициального синдрома; б) 7 сутки жизни, УЗ признаки отека легких; в) та же пациентка, 7 сутки жизни, обзорная рентгенограмма ОГК в прямой проекции с признаками отека легких.

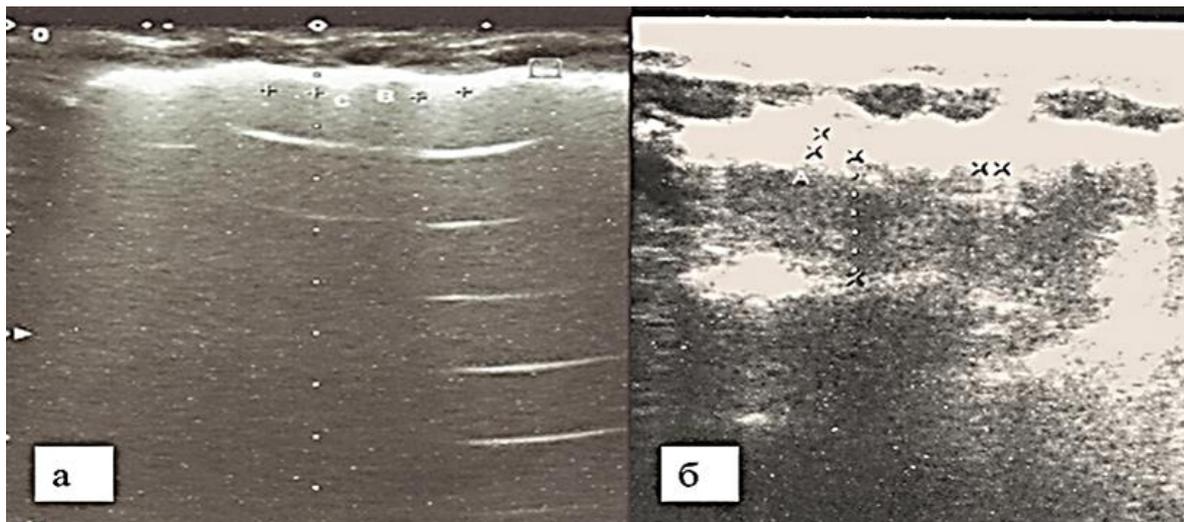


Рисунок 34 - Эхограммы правого легкого и плевры пациентки М.: а) 8 сутки жизни: определяются как участки, характерные для отека легких, так и области, типичные для выраженного интерстициального синдрома; б) 10 сутки: УЗ признаки выраженного интерстициального синдрома.

На 14 сутки жизни ребенок удерживал сатурацию на уровне 96-98% без кислородной поддержки. При ультразвуковом исследовании легких и плевры выявлены признаки умеренно выраженного интерстициального синдрома (рисунок 35а). На 24 сутки жизни соноскопически определялась нормальная картина легких (рисунок 35б).

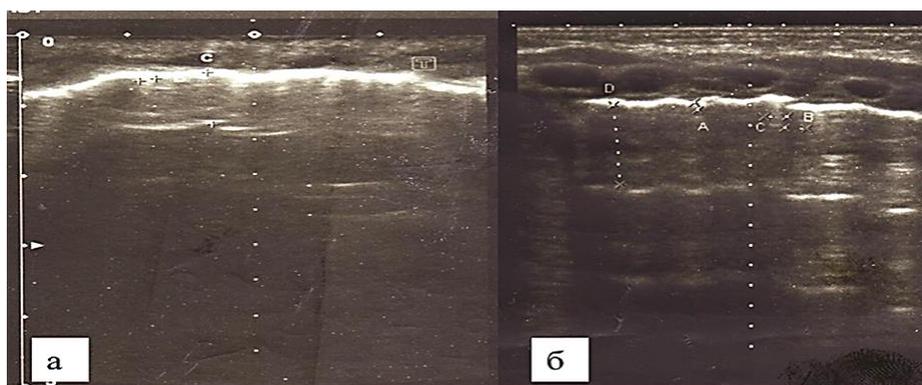


Рисунок 35 - Эхограммы правого легкого и плевры пациентки М.: а) 14 сутки жизни: картина умеренно выраженного интерстициального синдрома; б) 10 сутки: УЗ признаки патологических изменений не выявлены.

Клинический диагноз: Церебральная ишемия 2-3 степени. Синдром двигательных нарушений. Персистирующее фетальное кровообращение. НК 0. В анамнезе: острая тяжелая интранатальная асфиксия. ДН 3 степени.

Пример 4. Пациент Е. (подгруппа 2А), девочка, ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне ХФПН, гестационного сахарного диабета, хронической внутриутробной гипоксии плода; 2 срочных родов. Интранатальная гипоксия плода. Вес при рождении -3000 г, длина тела -50 см, оценка по Апгар 2/4/5 баллов. В родильном зале дотация кислорода через лицевую маску. Предварительный диагноз: асфиксия тяжелой степени.

В условиях ОРИТН состояние стабильное, тяжелое за счет дыхательной недостаточности 2-3 степени. Судорожный синдром купирован. В общем анализе крови лейкоцитоз 41×10^9 клеток/л, С-реактивный белок положительный. Бактериологические посевы из зева, пуповинного остатка, наружного слухового прохода отрицательные. По данным рентгенографического обследования ОГК определяются признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (рисунок 36а). При рентгенологическом контроле через 7 дней антибиотикотерапии определялась положительная динамика в виде разрешения признаков пневмонии (рисунок 36б).

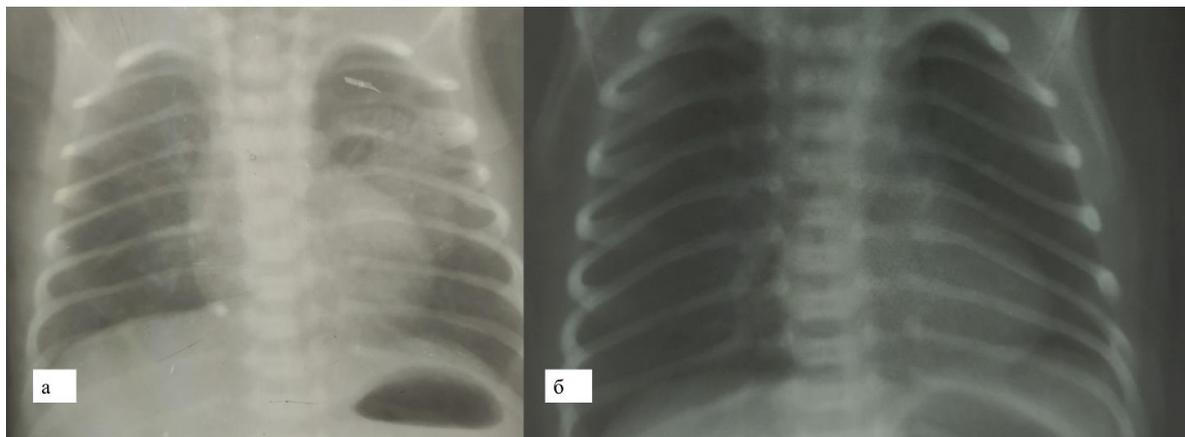


Рисунок 36 - Рентгенограммы ОГК в прямой проекции пациентки Е.: а) 1 сутки жизни, признаки двусторонней полисегментарной пневмонии; б) 7 сутки жизни, разрешение пневмонии.

При Эхо-КГ было выявлено открытое овальное окно диаметром 2,5 мм с непостоянным лево-правым шунтированием крови без гемодинамических нарушений.

Динамическая ультразвуковая картина органов брюшной полости и забрюшинного пространства была типична для пациентов, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию: повышение эхогенности печени и почек в раннем неонатальном периоде с постепенной последующей нормализацией УЗ картины.

При нейросонографии в 1 сутки жизни отмечались признаки постгипоксических изменений паренхимы головного мозга на фоне морфологической незрелости, IR ПМА составлял 0,84. УЗ картина головного мозга оставалась неизменной на 4, 10 сутки жизни, на 16 сутки на фоне перивентрикулярного повышения эхогенности появились анэхогенные участки, соответствующие зонам кистозной дегенерации паренхимы головного мозга. На 28 сутки жизни количество кист увеличилось, появилась умеренная заместительная стабильная вентрикулодилатация (рисунок 11, стр. 59).

Клинический диагноз: Стойкое перинатальное поражение ЦНС, церебральная ишемия 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция, умеренная вентрикулодилатация. Синдром двигательных нарушений. Судорожный синдром в анамнезе. Персистирующее фетальное кровообращение. В анамнезе: острая тяжелая интранатальная асфиксия. Внутриутробная пневмония, ДН 3 степени, НК 2 степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждение результатов влияния общей терапевтической гипотермии на состояние головного мозга по данным динамического клинико-лучевого мониторинга

На основании полученных данных можно выделить определенную закономерность развития изменений головного мозга, вызванных перинатальной тяжелой гипоксией. Развитие постгипоксических изменений головного мозга – длительный процесс, протекающий в течении продолжительного времени после прекращения воздействия асфиксии. По данным нашего исследования изменения УЗ-картины происходили на протяжении всего неонатального периода и протекали в несколько стадий:

- стадия отечных изменений головного мозга продолжалась не более 4 суток и характеризовалась УЗ картиной гипоксически-ишемического отека на фоне дисциркуляторных расстройств с преобладанием снижения скорости кровотока в мозговых артериях и повышения сосудистого сопротивления. Клинически характеризовалась преобладанием синдрома угнетения ЦНС и судорожным синдромом;

- стадия неспецифических постгипоксических изменений головного мозга продолжалась до 10-14 суток, соноскопически характеризовалась повышением эхогенности перивентрикулярных зон, областей таламусов и подкорковых ядер. У 35% пациентов с сформировавшейся впоследствии постгипоксической дилатацией ликворных пространств в этот период появились первые признаки в виде незначительной вентрикулодилатации в области передних рогов боковых желудочков. Сохранявшиеся в этот период циркуляторные нарушения рассматривались нами как прогностически неблагоприятный признак. Клиническая картина данного периода также была неспецифична и неоднозначна: имели место синдромы как угнетения сознания,

так и гипервозбудимости, а также синдром двигательных расстройств. Данная стадия нами расценена как период преобладания скрытых процессов, не дававших макроскопического субстрата, выявляемого при нейросонографии;

- со второй по четвертую недели жизни наступала стадия «исхода». В этот период либо происходило формирование макроскопической структурной патологии, выявляемой при УЗИ, либо сохранялась картина неспецифических изменений, которые в дальнейшем имели положительную динамику. По нашим наблюдениям чаще всего у детей, имевших органические изменения головного мозга, развивалась постгипоксическая дилатация ликворных пространств: в 8 (11%) случаях в первой группе и в 16 (44%) - во второй. Таким образом, в первой группе данных изменений было в 4 раза меньше, чем в контрольной ($p=0,001$). В первой группе у 7 пациентов вентрикулодилатация в динамике уменьшалась, в то время как в контрольной группе только у 3 новорожденных наблюдалась положительная динамика.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что терапевтическая гипотермия снижает риск развития органических поражений головного мозга, таких как прогрессирующие дилатации ликворных пространств и кистозная дегенерация паренхимы, с надежностью вывода 95%. Однако данный эффект зависит от исходного состояния новорожденного. В ходе проведенного нами исследования также было установлено, что оценка жизнедеятельности по шкале Апгар на 5-й минуте жизни является существенным прогностическим критерием, во многом определяющим эффективность проведения терапевтической гипотермии. Морфологические исходы лучше у детей, имевших на 5-й минуте более 3 баллов по сравнению с новорожденными, имевшими меньшую оценку. Дети имевшие более высокую оценку по Апгар на 5-й минуте жизни (4-5 баллов), имели лучшие результаты лечения по данным УЗИ головного мозга по сравнению с детьми с более низкой оценкой (2-3 балла) с надежностью вывода 95%.

Терапевтическая гипотермия улучшает также неврологические исходы к концу неонатального периода независимо от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни новорожденных.

Обсуждение результатов влияния общей терапевтической гипотермии на внутренние органы по данным динамического УЗ-мониторинга

В ходе проведенного исследования нами были выявлены такие изменения паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства, как:

- однородное повышение эхогенности печени;
- усиление сосудистого рисунка печени за счет периваскулярного отека;
- утолщение стенок желчного пузыря более 1 мм;
- двустороннее повышение эхогенности почек с нечеткостью кортикомедулярной дифференцировки и «обеднением» внутриорганных кровотока.

Эти изменения были обратимы и различия в их частоте у новорожденных, получавших и не получавших ТГ, были незначимы. Поэтому описанные изменения трактовались нами в качестве реакции паренхиматозных органов на перенесенную асфиксию и реанимационные пособия. Для обозначения указанных симптомов в заключении протокола УЗИ мы использовали термин «реактивные изменения печени и почек».

В результате исследования мы выявили, что у детей, подвергшихся лечению терапевтической гипотермией в 11% случаев развились малые транзиторные гидроторакс и асцит. В то время, как в контрольной группе таких патологических изменений не было. Данные различия статистически значимы с 95% вероятностью вывода. Таким образом, можно сказать, что мы выявили

нежелательный эффект терапевтической гипотермии, развивающийся в 11% случаев.

В литературных источниках отсутствуют прямые сведения о развитии на фоне терапевтической гипотермии гидроторакса или асцита, но Н.А. Лычева и соавторы (2019 г) в своем исследовании указывают на нарушение микроциркуляции в результате изменения тонуса и проницаемости сосудистой стенки, а также реологических свойств крови, которые могли бы привести к появлению описанных симптомов [64].

Кроме того, во время проведения терапевтической гипотермии в течение 72 часов и при последующем согревании дети лежат неподвижно под медикаментозной седацией оксibuтиратом натрия в сочетании с фентанилом. Сама по себе гипо-и адинамия по данным В.М. Михайлова (2000 г) приводит к явлениям "относительной дегидратации, нарушения изоосмии, химизма и структуры тканей, нарушения почечной функции", а фентанил, согласно Регистру лекарственных средств (2021 г), улучшает всасывание воды в ЖКТ и снижает почечный кровоток [71, 92]. Вероятно, развитие транзиторных выпотов небольших объёмов в серозные полости связано не только с фактором гипотермии, но с совокупностью проведенных манипуляций и медикаментозных воздействий.

Тем не менее, выявленные транзиторные выпоты требуют динамического УЗ-контроля вплоть до полного их разрешения.

В настоящем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития ДВС - синдрома, геморрагий и тромбозов у пациентов обеих групп. Полученные нами результаты расходятся с данными клинических рекомендаций по проведению ТГ у новорожденных (2019 г), в которых нарушения системы гемостаза рассматриваются как осложнения терапевтической гипотермии [100].

По нашему мнению, тромбозы, развившиеся у детей, участвовавших в исследовании, являются осложнением катетеризации пупочной вены на фоне

постгипоксических сдвигов в системе гемостаза в сторону прокоагулянтов, что также соответствует выводам Н.А. Лычевой с соавторами (2019 г). Таким образом, наши данные совпадают с данными Edwards A.D. и соавторов (2010 г) об отсутствии влияния ТГ на частоту развития постгипоксических геморрагий и тромбозов [64, 129].

Хотя по результатам данного исследования ТГ и не влияет на частоту развития паренхиматозных кровоизлияний и тромбозов, дети, перенесшие тяжелую асфиксию при рождении, являются угрожаемыми по развитию данных осложнений, что указывает на необходимость УЗИ контроля состояния внутренних органов в раннем неонатальном периоде для исключения геморрагий, и в позднем – для исключения тромбозов.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты указывают на необходимость выполнения УЗИ паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства до начала ОТГ (первые 6 часов жизни), после согревания младенца (4 сутки), на 7-е сутки жизни, в дальнейшем – каждые 7-10 дней стационарного лечения для исключения геморрагических паренхиматозных и тромботических сосудистых изменений, которые могут возникать в любой момент неонатального периода у детей, перенесших тяжелую асфиксию.

Обсуждение результатов влияния терапевтической гипотермии на органы дыхания новорожденных по данным динамического лучевого обследования

По данным проведенного исследования не было установлено значимого влияния ТГ на частоту развития нозокомиальных пневмоний. В целом имело место незначительное превышение эпидемиологического показателя у новорожденных реанимационных отделений, находившихся на ИВЛ, до 41% по

сравнению с данным З.В. Сиротиной (2015 г), согласно которым частота нозокомиальных пневмоний у таких пациентов доходит до 40% [98].

По данным литературы, перенесенная тяжелая асфиксия способствует развитию пневмопатий новорожденных [9, 26, 32, 59]. При сопоставлении результатов рентгенологического исследования органов грудной полости детей установлено, что ОГС в первой половине неонатального периода был диагностирован в 1,4 раза чаще у детей, перенесших ОТГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Рентгенологически ОГС проявлялся снижением прозрачности легочных полей, усилением сосудисто-интерстициального рисунка, утолщением добавочной междолевой плевры, двойными контурами задних отрезков реберных дуг, расширением корневой зоны, очаговоподобными тенями, а при прогрессировании процесса – появлением симптома «крыльев бабочки» – признаком отека легких. Таким образом, мы косвенно можем подтвердить данные К.М. Хамичиева и соавторов (2015 г), полученные в эксперименте на лабораторных животных, о влиянии гипотермии и длительной иммобилизации на сосуды микроциркуляторного русла легких с развитием признаков венозного застоя и отека интерстиция, то есть формированием отечно-геморрагического синдрома [106].

Контроль состояния легких при ОГС и отеке осуществляли с помощью УЗИ, что позволило значительно сократить эффективную дозу излучения, воздействующую на организм новорожденного. Выполнение ежедневного ультразвукового контроля состояния легких у ребенка, страдающего отеком легких позволило исключить ежедневное рентгенографическое исследование органов грудной клетки передвижным рентгеновским аппаратом, дающим облучение 0,1 МЗв на один снимок, то есть достигалось снижение лучевой нагрузки на новорожденного ребенка в среднем на 0,5-0,8 МЗв.

Таким образом, оказывая нейропротективное действие, ТГ негативно влияет на микроциркуляцию, приводя к развитию отечных изменений в легких

и выпотов в серозные полости. Сделанный нами вывод косвенно подтверждается данными ряда публикаций о влиянии гипотермии на кровообращение в виде снижения величины венозного возврата в результате депонирования крови в сосудах микроциркуляторного русла, венозного застоя и повышения проницаемости сосудистой стенки [64, 106, 112].

ВЫВОДЫ

1. Применение терапевтической гипотермии в 2 раза снижает вероятность развития таких постгипоксических поражений, как кистозная дегенерация вещества и прогрессирующее расширение ликворных пространств. Нейропротективный эффект терапевтической гипотермии зависит от исходного состояния новорожденных: у детей с оценкой по шкале Апгар на 5 минуте жизни 1-3 балла в 3,6 раз чаще развиваются структурные поражения головного мозга по сравнению с детьми с более высокой оценкой, что позволяет клиницисту прогнозировать результаты гипотермии и корректировать схему лечения в соответствии с прогнозом.

2. Побочным эффектом терапевтической гипотермии являются транзиторные малые выпоты в серозные полости (11%), требующие дополнительных профилактических УЗИ брюшной и плевральной полостей у детей раннего возраста. Терапевтическая гипотермия повышает риск развития отечно-геморрагического синдрома в легких в 1,4 раза в первые 2 недели жизни, что является причиной дыхательной недостаточности и требует симптоматической терапии, а также при длительном течении, особенно в сочетании с полисегментарной пневмонией, может привести к развитию бронхолегочной дисплазии и пневмофиброзу.

3. Использование метода УЗ экспресс-оценки динамики отечных изменений в легких у новорожденных позволяет уменьшить продолжительность ультразвукового исследования до 3-5 минут и сократить

количество повторных рентгенографий органов грудной клетки, снизив суммарную дозу ионизирующего облучения на 0,5-0,8 мЗв, и.

4. Разработан алгоритм лучевого обследования новорожденных, перенесших терапевтическую гипотермию, включающий рентгеноультразвуковой комплекс исследований, проводимых в декретируемые сроки: до начала ТГ (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства), на 4 сутки жизни - после согревания ребенка - (весь названный ультразвуковой комплекс), на 7 сутки (УЗИ головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства) и каждые последующие 7 дней стационарного лечения (УЗИ головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства). Повторная рентгенография грудной полости и УЗИ легких и плевры проводятся по индивидуальным показаниям. Предложенный алгоритм способствует ранней диагностике осложнений перинатальной асфиксии и терапевтической гипотермии до их клинического проявления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Первичное лучевое обследование пациентов с тяжелой перинатальной асфиксией производится в первые 6 часов жизни ребёнка до начала ТГ с целью выявления возможных противопоказаний к гипотермии и получения исходной лучевой картины – «отправной точки» для последующей оценки динамики. Оно включает УЗИ ГМ, ОБПиЗП, Эхо-КГ с доплерометрией кровотока в магистральных сосудах и камерах сердца, рентгенографию ОГК.

УЗИ ГМ повторяются на 4 (после согревания ребенка) и 7 сутки жизни с целью оценки динамики ишемического перивентрикулярного отека, изменений таламусов, церебрального кровотока, исключения постгипоксических кровоизлияний. В дальнейшем нейросонография осуществляется каждые 7 дней стационарного лечения для контроля динамики ранее выявленных

изменений и диагностики кистозной дегенерации, ишемических очагов, дилатации ликворных пространств.

Повторные УЗИ ОБПиЗП осуществляются на 4 и 7 сутки (с целью контроля постгипоксических изменений паренхиматозных органов и исключения полисерозитов) и далее каждые 7 дней стационарного лечения (для контроля постгипоксических изменений паренхиматозных органов и диагностики тромбоза воротной вены и ее ветвей).

Эхо-КГ с доплерометрией кровотока в магистральных сосудах и камерах сердца повторяется на 4 сутки жизни с целью контроля закрытия Боталлова протока и размеров открытого овального окна.

Кратность контрольных рентгенологических исследований ОГК индивидуальна и зависит от клинической ситуации. При выявлении ОГС целесообразно проводить ежедневный УЗ - мониторинг динамики отёчных изменений.

Практические рекомендации представлены в виде схемы на рисунке 37.

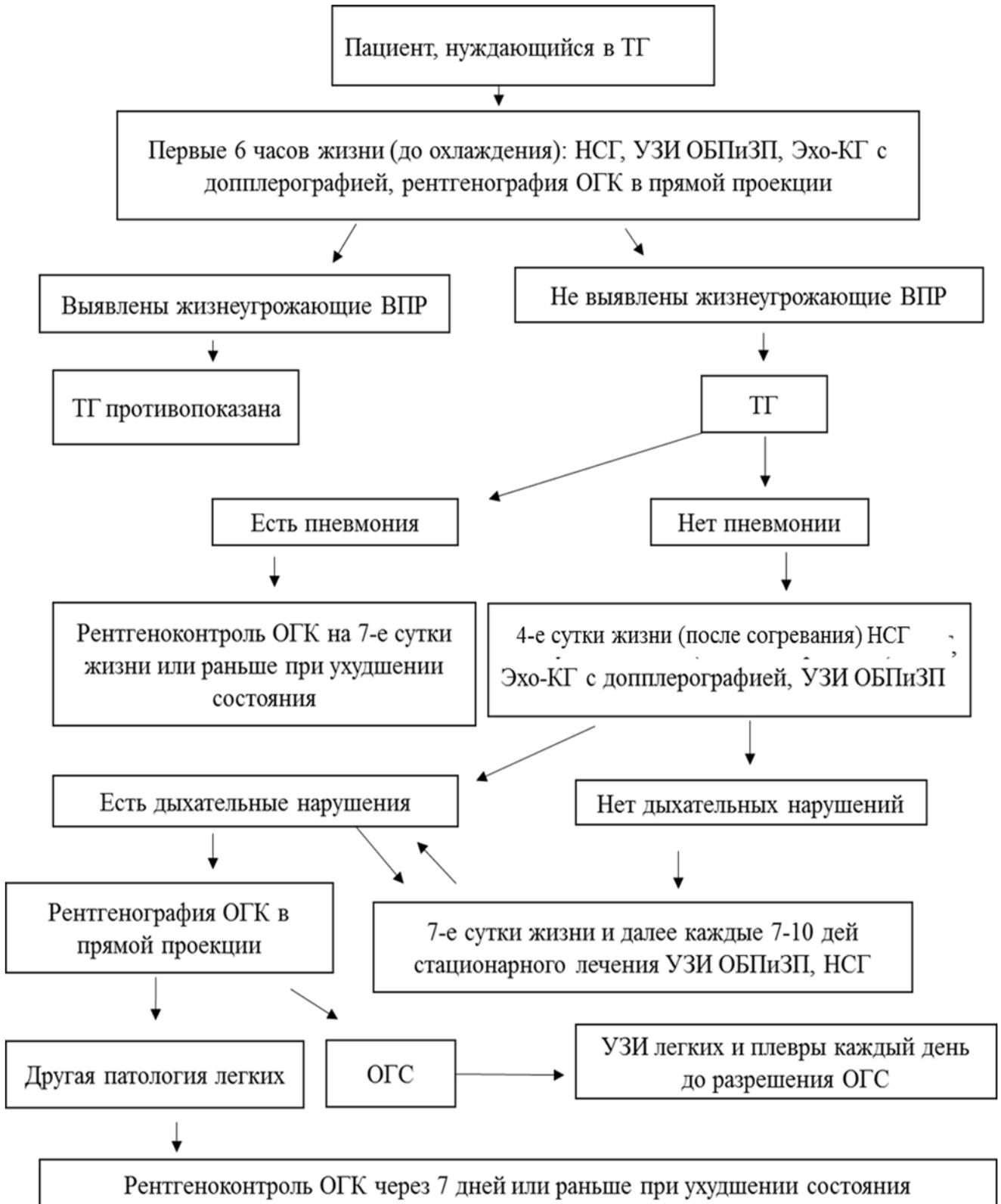


Рисунок 37 - Алгоритм лучевого обследования новорожденных, нуждающихся в терапевтической гипотермии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляет интерес дальнейшее изучение негативного влияния перенесенной гипотермии на паренхиматозные органы детей младшего возраста.

Перспективно динамическое лучевое наблюдение для оценки отдаленных последствий перенесенной тяжелой перинатальной асфиксии в группах детей, к которым были применены различные варианты терапии.

Также значимым является дальнейшее изучение возможностей УЗИ в динамическом мониторинге патологии легких у детей различных возрастных групп с целью уменьшения количества рентгенографических исследований органов грудной клетки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
аЭЭГ	–	амплитудно-интегрированная электроэнцефалография
ВУИ	–	внутриутробное инфицирование
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
ГИЭ	–	гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	–	дыхательная недостаточность
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	–	задержка внутриутробного развития плода
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИППП	–	инфекции, передающиеся половым путём
МР	–	магнитно-резонансный.
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НК	–	недостаточность кровообращения
ОАП	–	открытый артериальный проток
ОБПиЗП	–	органы брюшной полости и забрюшинного пространства
ОГК	–	органы грудной клетки
ОГС	–	отёчно-геморрагический синдром
ОРИТН	–	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОПЦ	–	областной перинатальный центр
ОТГ	–	общая терапевтическая гипотермия
ПВ	–	протромбиновое время
ПДФ	–	продукты деградации фибрина и фибриногена
ТВ	–	тромбиновое время
ПВЛ	–	перивентрикулярная лейкомаляция

ПМА	-	передняя мозговая артерия
РДСН	-	респираторный дистресс-синдром новорожденных
РКТ	-	рентгеновская компьютерная томография
СЭК	-	субэпендимальное кровоизлияние
ТГ	-	терапевтическая гипотермия
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ХВУГ	-	хроническая внутриутробная гипоксия
ХФПН	-	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦДК	-	цветовое доплеровское сканирование
ЦНС	-	центральная нервная система
ШВ	-	суммарная ширина В-линий
ЭЭГ	-	электороэнцефалография
Эхо-КГ	-	эхокардиография
ВЕ	-	дефицит буферных оснований
СРАР	-	Constant Positive Airway Pressure
IR	-	индекс резистентности
pH	-	водородный показатель

-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акиншин И.И. Исследование взаимосвязи ультразвуковых феноменов легких с показателями газообмена у новорожденных детей / И. И. Акиншин, Е. В. Синельникова, В. Г. Часнык, Т. Л. Корнишина // Визуализация в медицине. – 2020. – Т. 2. – № 2. – С. 8-17.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1088 с.
3. Аникин А.В. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных/ А.В. Аникин, Г.А. Каркашадзе, Е.П. Зимина [и др.]// Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, № 5. – С.452-467.
4. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях: атлас / А. Н. Кишковский, Л. А. Тютин, Г. Н. Есиновская. - Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1987. - 520 с.
5. Аршавский И. А. Физиология кровообращения во внутриутробном периоде / И. А. Аршавский. - М.: Медгиз, 1960. – 366 с.
6. Ахадов Т.А. Особенности проведения магнитно-резонансной томографии в педиатрической практике/ Т.А. Ахадов, О.В. Божко, А.В. Петрайкин // Радиология-практика. – 2008. - № 6. – С. 24-27.
7. Ашерова-Юшкова Д.В. Возможности уменьшения летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Д.В. Ашерова-Юшкова, М.А. Ковалева, Т.В. Чапарова, А.А.Шмелева // Педиатр. - 2016. - № 2.- С. 40–46.
8. Бадалян Л.О. Детская неврология: учеб. пособие / Л.О.Бадалян. – 4-е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2016. – 608 с.
9. Бакланова В.Ф. Рентгенодиагностика в педиатрии: учебное пособие в 2 т./В.Ф. Бакланова, М.А. Филиппкина. - М.: Медицина, 1988. —1т.

10. Бакланова В.Ф. Рентгенодиагностика в педиатрии: учебное пособие в 2 т./В.Ф. Бакланова, М.А. Филиппкина. - М.: Медицина, 1988.
11. Баранов А.А. Пути повышения качества и доступности медицинской помощи детям в условиях первичного звена / А.А. Баранов, А.Г. Ильин, С.Р. Конова, Е.В. Антонова // Вопросы современной педиатрии. – 2009. - № 4. -. С 5-8.
12. Барычева Л. Ю. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение: учеб. пособие / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, Л. В. Погорелова. - Ростов н/Д.: Феникс, 2012. - 220 с.
13. Блок Б. Цветной атлас ультразвуковых исследований: атлас. / Б. Блок. – М.: МЕДпрессинформ, 2013. -328 с.
14. Быкова Ю.К. Роль ультразвукового метода в ранней диагностике перинатальных ишемических инсультов. Возможности дуплексного сканирования при определении пострадавшего сосудистого региона/ Ю.К. Быкова, Л.В. Ушакова, Е.А. Филиппова, К.В. Ватолин, А.Б. Сугак, Д.Ю. Амирханова и др.// Неонатология: новости, мнения, обучение.-2020. - Т. 8. - №1. - С. 72-82.
15. Быкова, Ю.К. Структурные изменения головного мозга при гипоксически- ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований/ Ю.К. Быкова, Е.А. Филиппова, К.В. Ватолин, Л.В. Ушакова, Д.Ю. Амирханова// Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2016. –Т.13. - №3. – С.28-38.
16. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации [Электронный ресурс]/ под.ред. Володина Н.Н. - 2016. - Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/0236-rds-br2.pdf>.
17. Власюк В. В. Морфологические критерии оценки патогенеза родовой травмы и дисциркуляторных поражений центральной нервной системы

(ЦНС) в перинатальном периоде / В. В. Власюк // Архив патол. - 1991. - №12. - С. 14-19.

18. Власюк В.В. Патоморфология перивентрикулярной лейкомаляции: монография / В. В. Власюк, В. П. Туманов. – Новосибирск: Наука, 1985. – 94 с.

19. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения: учебное пособие / В.В. Власюк. - СПб.: Нестор История, 2009. - 252 с.

20. Володин Н.Н. Компьютерная томография в комплексной диагностике при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга новорожденных. / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, А.В. Горбунов// Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2003. - № 1. – С. 19-25.

21. Воротынцева Н.С. Боль в животе и диспепсия у детей. Дифференциальная диагностика: руководство / Н.С. Воротынцева, М.В. Михайлов, Т.Г. Авдеева, С.Г. Воротынцев. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 176 с.

22. Воротынцева Н.С. Клинико-лучевая диагностика перинатальной травмы шеи и её последствий у детей. / Н. С. Воротынцева, Л. Г. Никульшина-Жикина, С. Г. Курцева // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. - № 4. – С. 13-19.

23. Воротынцева Н.С. Рентгенопульмонология: учебное пособие / Н.С. Воротынцева, С.С. Гольев. – М.: МИА, 2009. – 278 с.

24. Галански М. Лучевая диагностика. Грудная клетка: учебное пособие / М. Галански. - М.: МЕДпресс, 2013. - 384 с.

25. Геппе Н.А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков // Доктор. Ру. – 2009. – № 2. – С. 7-13.

26. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного / П.А. Кузнецов, П.В. Козлов // Лечебное дело. -2017. - № 4. – С. 9-15.

27. Гнедько Т.В. Комплексное обследование новорожденных с клиническими проявлениями врожденных инфекций / Т.В. Гнедько, Н.Г Капура // Мед. панорама. – 2009. – №8. – С.34 – 39.
28. Григорьев Е.В. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы / Е.В. Григорьев, Д.Л. Шукевич, Г.П. Плотников, Н.С. Тихонов //Клиническая медицина. – 2014. - № 9. С 9-16.
29. Гмурман В.Е. Руководство к решению задач по теории вероятностей и математической статистике: учебное пособие / В.Е. Гмурман – М.: Высшая школа, 1997 – 400 с.
30. Дворяковский И.В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии: учебное пособие / И.В. Дворяковский, Г.В. Яцык. - М.: Атмосфера, 2012.- 168 с..
31. Дегтярев Д.Н. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная гипотермия в неонатологической практике: монография / Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая. - Москва:ЛокусСтанди, 2013. – 60 с.
32. Дементьева Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии/ Г.М. Дементьева // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С. 6–12.
33. Детская нейрорентгенология: учебное пособие / В.Н. Корниенко, В.И. Озерова. – М.: Медицина, 1993. – 448с.
34. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Том 1. Гастроэнтерология / под ред. М.И. Пыкова. - М.: Видар – М., 2015. -386 с.: ил.
35. Детская ультразвуковая диагностика: учебное пособие в 5 т./ под ред. М.И. Пыкова. - М.: Видар – М., 2014. – Т.2. - 240 с.
36. Детская ультразвуковая диагностика: учебное пособие в 5 т./ под ред. М.И. Пыкова. - М.: Видар – М., 2015. – Т.3. - 386 с.
37. Детская ультразвуковая диагностика: учебное пособие в 5 т./ под ред. М.И. Пыкова. - М.: Видар – М., 2016. – Т.4. -465 с.

38. Детская ультразвуковая диагностика: учебное пособие в 5 т./ под ред. М.И. Пыкова. - М.: Видар – М., 2016. – Т.5. – 354 с.
39. Елисеева И.И. Эконометрика: учебное пособие / под ред. И.И.Елисеевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 576 с.
40. Ерохина А.В. Особенности интерпретации рентгенограмм грудной клетки при патологии органов дыхания у новорожденных детей /А. В. Ерохина, М. В. Горбунов, М. В. Дегтярева. // Вопросы практической педиатрии. - 2012. - № 4. - С. 50-56.
41. Журавлева Л.Н. Пневмонии у новорожденных: особенности этиологии, клинической картины, диагностики / Л.Н. Журавлева // Охрана материнства и детства. – 2016. Т 28. №2. С. 64-68.
42. Задворнов А.А. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? / А.А. Задворнов, А.В. Голомидов, Е.В. Григорьев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 1. – С. 49-54.
43. Запруднов А. М. Педиатрия с детскими инфекциями: учебник / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 560 с.
44. Зартор К. Лучевая диагностика. Головной мозг / К. Зартор. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. - 320 с.
45. Зарубин А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии/ А.А. Зарубин, Н.И. Михеева, Е.С. Филиппов// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН - 2017. - № 2. - С. 95-101.
46. Зарубин А.А. Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией/ А.А. Зарубин, Е.С. Филиппов, А.С. Ваняркина, О.Г. Иванова, А.А. Шишкина// Acta biomedica scientifica. – 2021. – №1. – С. 23–27.
47. Зубков В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных /В.В. Зубков,

И.И. Рюмина, Н.В. Евтеева // Акушерство и гинекология. – 2012. – №7. – С. 74-79.

48. Ионов О.В. Протокол проведения лечебной гипотермии детей, родившихся в асфиксии / О.В. Ионов. // Неонатология. – 2014. - № 2. - С. 43-45.

49. Кардиология детского возраста: учебное пособие / под ред. А. Д. Царегородцева, Ю. М. Белозерова, Л. В. Брегель. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 784 с.

50. Китаев В.М. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга: монография / В.М. Китаев. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 136 с.

51. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни: методические рекомендации / Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. - М., 2007.

52. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом гипервозбудимости и нарушением сна [Электронный ресурс]. / Союз педиатров России. – Режим доступа: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/kr_pp_cns_vozb.pdf.

53. Клиническая рентгеноанатомия с основами КТ-анатомии: учебное пособие/ под. ред. Г.Ю. Коваль. – К.: Медицина Украины, 2014. – 652 с.

54. Козлов П.В. Акушерские аспекты мекониальной аспирации /П.В. Козлов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. –№ 4. – С. 49-52.

55. Козырева Т.Б. Пневмопатии в структуре заболеваемости и смертности новорожденных /Т.Б. Козырева, Н.Н. Синанова, С.Д.Сафронова, Е.Н.Токарева, А.А. Котенко. //Пульмонология детского возраста: проблемы решения. - 2003. - № 3. - С. 59–60.

56. Компьютерная томография головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста: иллюстрированное руководство для врачей /

Н.Н.Володин, М.И. Медведев, А.В. Горбунов. - М.; ГЭОТАР-МЕД, 2002, - 120с.

57. Кузнецов П.А. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного/ П.А.Кузнецов, П.В.Козлов// Лечебное дело.- 2017. - №4. С.9-15.

58. Кузнецов П.А. Шкала Апгар – рабочий инструмент или «перевод стрелок»? / П.А. Кузнецов, С.А. Князев, О.А. Катаева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2015. –№ 29. – С.18-25.

59. Кузнецова А.В. Диагностика поражений ЦНС у новорожденных с дыхательными расстройствами / А.В. Кузнецова, О.А. Степанова, Р.Ф. Акберов, Г.З. Юсупова. // Вопросы современной педиатрии. - 2005.. - № 5. С. 5-10.

60. Ланге С. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки: руководство / С. Ланге, Д. Уолш; пер. с англ. под ред. С. К. Тернового, А. И. Шехтера. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 432 с.

61. Лучевая диагностика болезней сердца и сосудов: национальное руководство/ под ред. С. К. Тернового, Л. С. Кокова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 688 с..

62. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство / под ред. А. Ю. Васильева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. -368 с.

63. Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного: монография/ под ред. Т.Н. Трофимовой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 200 с.

64. Лычева Н.А. Состояние систем микроциркуляции и гемостаза в различные периоды после умеренной гипотермии у крыс/ Н.А. Лычева, И.И. Шахматов, А.В. Седов, Д.А. Макушкина, В.М. Вдовин // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2019. - №2. - С. 160-171.

65. Меддер У. Лучевая диагностика. Голова и шея: учебное пособие/ У. Медер. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 304 с.

66. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2019 году: стат. сборник/ Росстат. – М., 2019. – 170 с.

67. Медицинская статистика: учебное пособие для студентов факультета среднего профессионального образования/ Е.Е. Лобанова, А.В. Кочубей, Э.С. Антипенко, Н.Г. Дедова, А.Ф. Лебедева, И.О. Кочеткова. – М.: МГМСУ, 2015 – 128 с.

68. Мелашенко Т.В. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных/ Т.В. Мелашенко, А.В.Поздняков, В.С. Львов, Д.О. Иванов // Педиатр. – 2017. – № 6. – С. 86–93.

69. Милованов А. П. Патологоанатомическая дифференциальная диагностика травматических и гипоксических повреждений головного мозга у плода и новорожденного: монография/ А. П. Милованов, А. М. Кочетов. - Омск, 2003.- 40 с.

70. Митьков В.В. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1)/ В.В.Митьков, Д.В.Сафонов, М.Д.Митькова, М.Н.Алехин, А.Н.Катрич, Ю.В.Кабин, Н.Н. Ветшева, Е.Д. Худорожкова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2020. - № 1.- С. 24–45.

71. Михайлов В.М. Некоторые физиологические эффекты длительной гипокинезии // Физиология мышеч. деятельности : тез. докл. Междунар. конф./ В.М. Михайлов. - М., 2000. - С. 93-95.

72. Младенческая смертность[Электронный ресурс]. / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Курской области. - Режим доступа: http://kurskstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/kurskstat/ru/statistics/population/.

73. Население [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. – 2020. – Режим доступа http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/motherhood/, свободный (дата обращения 23.03.2020).

74. Неинвазивная ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца: учебное пособие/ И.Н. Митина, Ю.И. Бондарева. – М.: Видар, 2004. - 294 с.
75. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 749 с.
76. Никонов В.В. Некоторые вопросы патологии гемостаза и ДВС-синдрома/ В.В.Никонов, А.С.Соколов, С.В.Курсов, Е.И. Киношенко // Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 1. С. 22-33.
77. Никулин Л.А. Компьютерная томография в комплексной диагностике гипоксически-ишемических поражений головного мозга и их последствий у новорожденных детей. /Л.А. Никулин // Фундаментальные исследования. – 2009. - № 5. – С. 47-52.
78. Нобль В.Е. УЗИ при неотложных и критических состояниях: учебное пособие/ В.Е. Нобль, Б. Нельсон, А.Н.Сутингко. – М.: Мед.лит, 2009-227 с.
79. Общая ультразвуковая диагностика: практическое руководство/ под ред. Митькова В.В. 2-е изд. М.: Видар-М,2011. -712 с.
80. Овсянников Д. Ю. Врожденный дефицит сурфактанта: генетика, патология, диагностика, терапия.// Д. Ю.Овсянников, М.А.Беляшова, А.А.Крушельницкий/ Вопросы диагностики в педиатрии.- 2013. –№1. – С. 12–20.
81. Овсянников Д.Ю. Пульмонология новорожденных: проблемы и решения / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, И.К. Ашерова, М.А. Беляшова, А.М. Болибок, Д.А. Кравчук, Е.А. Дегтярева. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. - №4. - С. 39-54.
82. Овсянников, Д.Ю. Синдром Вильсона–Микити — редкое интерстициальное заболевание легких у новорожденных // Д. Ю. Овсянников, М. А. Беляшова, А.А. Крушельницкий / Педиатрическая фармакология. - 2014. - №2. - С. 55–60.

83. Овсянников Д. Ю. Хронические заболевания легких у новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации. // Д.Ю. Овсянников. / Вопросы практической педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 97–102.

84. Основы акушерства: Учебное пособие для студентов медицинских вузов для курсантов и студентов, обучающихся по программам специалитета "Лечебное дело", "Медико-профилактическое дело", "Стоматология"/ А. А. Шмидт, И. В. Гайворонский, Д. И. Гайворонских. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2020. – 255 с.

85. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Версия 3(25.01.2021) [Электронный ресурс]/ Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/987/original/25012021_B_COVID-19_3.pdf?1611511848

86. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний: справочник/ Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. - Санкт-Петербург: Сотис, 2007. – 140 с.

87. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» [Электронный ресурс]/ правительство Российской Федерации. - 2009. – Режим доступа: <http://government.ru/info/35561/>.

88. Петренко Ю.В. Оценка органной недостаточности у новорождённых / Ю.В.Петренко, Д.О. Иванов, Е.А. Курзина// Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова. - 2001. - №2. - С.43-50.

89. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям: методическое письмо Министерства Здравоохранения РФ от 21.04.2010. № 15-

4/10/2-3204 [Электронный ресурс]/ под ред. Н.Н.Володина, Е.Н.Байбарина, Г.Т.Сухих. - 2010. - Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8025-metodicheskoe-pismo-pervichnaya-i->.

90. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"/ правительство Российской Федерации. – 2012. - Режим доступа: <https://base.garant.ru/70352632/8b2bbc8cfebd6580f5bb6e70f9d203d9/>.

91. Реанимация новорожденных: учебное пособие/ под ред. Дж. Каттвинкеля. Пер. с англ. под ред. М.В. Дягтеревой. - М.: Логосфера, 2012. - 408 с.

92. РЛС. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента: энциклопедия. [Электронный ресурс]. - 2021. - Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1324.htm#farmakologiya.

93. Родовая травма. Акушерские и перинатальные аспекты: монография/ под ред. Е.Н. Кравченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. - 240с.

94. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. -Росстат-М.: Р76. 2020 – 550 с.

95. Руселик Е.А. Критерии диагностики внутриутробного инфицирования новорожденного/ Е.А. Руселик, Н.Н. Прутовых, Н.Ф. Доброскокова. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. - №3. - С. 532-537.

96. Савельев Г.М. Асфиксия доношенных новорожденных, комплексная терапия с использованием крациоцеребральной гипотермии/ Г.М. Савельева, Р.И. Шалина// Акушерство и гинекология. - 2015. - № 4. – С. 19-24.

97. Симоновская, Х. Ю. Подходы к решению актуальных диагностических задач в педиатрии с использованием цифрового томосинтеза

органов грудной клетки / Х. Ю. Симоновская, О. В. Зайцева, Н. А. Шолохова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 112-117.

98. Сиротина З.В. Внутриутробная пневмония. Клиническая лекция / З. В. Сиротина. // Здоровоохранение Дальнего Востока. - 2015. -№ 3.- С.75-80.

99. Снижение дозовой нагрузки при проведении компьютерной томографии у детей / К. А. Хасанова, И. Е. Тюрин, С. А. Рыжов, Е. В. Кижаяев // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64. – № 1. – С. 38-44.

100. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: клинические рекомендации. / А.А. Буров, В.В. Горев, К.Д. Горелик и др. [Электронный ресурс]. -2019. - Режим доступа: http://neonatal22.ru/Protocol/protokol_hypothermia_2019.pdf.

101. Улезко Е.А. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных: монография/ Е.А.Улезко, Б.Б. Богданович, О.Е. Глецевич / под ред. Г.Г. Шанько.-М.: АСТ;Минск: Харвест, 2001.-80 с.

102. Ультразвуковая диагностика в неотложной неонатологии: руководство для врачей в 3 томах/ Е.Б. Ольхова.. - М.: Стром. - 2016. -832 с.

103. Ультразвуковое исследование в интенсивной терапии и анестезиологии/ А. Мацас, А.В. Марочков, С.В. Капустин. - М. «МЕДпресс-информ», 2019 –128 с.

104. Фёдорова, М.В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода / М.В. Федорова. - М.: Медицина. - 1992. - 228 с.

105. Филиппенко А.В. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных: монография/ Н.Г. Филиппенко, С.Г. Поветкин. –Курск: изд-во КГМУ. – 2010. -26 с.

106. Хамчиев К.М. Легочное кровообращение и морфофункциональные изменения в легких крыс при сочетанном влиянии гипотермии и иммобилизации/ К.М. Хамичева.// Международный журнал экспериментального образования. – 2015. - № 7. - С. - 153-154.

107. Хан Дж. Отдельные случаи патологии новорожденных: Справочник калифорнийского университета / Хан Дж., Э. Кароткин, пер. с англ. под редакцией К. Нисвайдера и А.Эванса. - М: Практика. -1999. - 704 с.

108. Хофер М. Цветовая дуплексная сонография: практическое руководство. - Мед.лит., Москва. - 2010 -200с.

109. Черняховский О.Б. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска / О.Б. Черняховский, И.В.Абрамова, О.Л. Полянчикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 80-88.

110. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие в 2 т., 7-е издание, переработанное и дополненное / Н.П.Шабалов. - Т. I. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 720 с.

111. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие в 2 т., 7-е издание, переработанное и дополненное / Н.П.Шабалов -Т. II. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 752 с.

112. Шахматов И.И. Гипоксическая гипоксия как фактор, активирующий систему гемостаза. / И.И. Шахматов, В.М Вдовин, Ю.А. Бондарчук и др. // Бюллетень сибирской медицины. - 2007. - № 1. - С. 67-72.

113. Штаатц Г. Лучевая диагностика. Детские болезни: руководство для врачей / Г. Штаатц. - М.: МЕДпресс-информ. - 2010. - 400 с.

114. Яковец В.В. Рентгенодиагностика заболеваний органов головы, шеи, груди: руководство для врачей / В.В. Яковец. – СПб.: Гиппократ. - 2002. – 576 с.

115. Agut T. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life / T. Agut, M. Leon, M. Rebollo // BMC Pediatr.- 2014. – № 14. – P. 177.

116. Akisu M. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with

perinatal asphyxia / M. Akisu, A. Huseyinov// Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2003.- № 1. – P. 45-50.

117. American Academy of Pediatrics and American Heart Association. Textbook of Neonatal Resuscitation. 6th ed. Elk. Grove Village. IL / American Academy of Pediatrics and American Heart Association. - 2011. – Vol. 330 p.

118. Antonucci R. Perinatal asphyxia in the term newborn / R. Antonucci, A. Porcella, M. D. Pilloni // Journal of pediatric and neonatal individualized medicine. - 2014. - № 2. - P. 1-14.

119. Armstrong-Wells J. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the Kaiser pediatric stroke study / J. Armstrong-Wells, S. C. Johnston, Y. W. Wu// Pediatrics. – 2009. – № 3. – P. 823-828.

120. Azzopardi D. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes / D. Azzopardi, B. Strohm // N. Engl. J. Med. – 2014. –N. 2. – P. 140-9.

121. Azzopardi D. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial/ N.J. Robertson, A. Bainbridge, et al.// Lancet Neurolgy. - 2016. – P. 15, № 2. – P. 145–153.

122. Azzopardi D. TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes / D. Azzopardi, B. Strohm, N. Marlow// The New England Journal of Medicine. – 2014. –№ 2. – P. 140-149.

123. Badnarek N. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy/ N. Badnarek, A. Mathur, T. Inder at al. // Neurology. – 2012. -№78. – P. 1420-1427.

124. Baud O. 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.

125. BLUE-протокол [Электронный ресурс]. - 2008. - Режим доступа: <https://sonomir.files.wordpress.com/2013/01/blue-protocol.pdf>.

126. Bruno V. M. Neuroprotective effect of hypothermia in cortical cultures exposed to oxygenglucose deprivation or excitatory amino acids / V. M. Bruno, M. P. Goldberg, L. L. Dugan [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 1994. – № 4. – P. 1398-1406.
127. Counsell S.J. MRI of the Neonatal Brain: A Review of Methodological Challenges and Neuroscientific Advances / S.J. Counsell, J. Dubois, M. Alison et al. // *JMRI*. – 2021. – V. 53, №5. - P. -1318-1343.
128. Cowan F. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy / F. Cowan, M. Rutherford, F. Groenendaal // *Lancet*. – 2003. – № 9359. - P. 736-742.
129. Edwards A.D. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data / A. D. Edwards, P. Brocklehurst // *British Medical Journal*. – 2010. – Vol. 9:340 – P. 363.
130. Ehrenstein V. Association of Apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence study of Danish conscripts / V. Ehrenstein, L. Pedersen, M. Grijota // *The Journal of Pediatrics*. - 2001.- №6. – P. 798-803.
131. Fairchild K. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single / K. Fairchild, D. Sokora // *The Journal of Perinatology*. – 2010. – №5. – P. 324-9.
132. Figueras F. An integrated approach to fetal growth restriction. Best Practice & Research/ F. Figueras, E. Gratacos// *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. - 2017. - № 38. - P. 48-58.
133. Fink E. L. How I cool children in neurocritical care / E. L. Fink, P. M. Kochanek// *Neurocritical Care*. – 2010. - 12, № 3. P. - 414-20.
134. Fukuda H. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia / H. Fukuda, T. Tomimatsu, N. Watanabe// *Brain Research*. – 2001. – №1-2. – P. 187-191.

135. Gallacher D. J Common respiratory conditions of the newborn / D.J.Gallacher, K. Hart, S. Kotecha // *Breathe (Sheff)*. - 2016. № 1. – P. 30-42.
136. Gluckman P.D. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial / P. D. Gluckman, J. S. Wyatt, D. Azzopardi // *Lancet*. – 2005. № 9460. – P. 663-670.
137. Goss J. R. Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat / J. R. Goss, S. D. Styren, P. D. Miller// *Journal of Neurotrauma*. – 1995. – № 2. – P. 159-167.
138. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents / P.D. Adelson. - *Pediatric Critical Care Medicine*. - 2003.- 102 p.
139. Gunn A. J. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study / A. J. Gunn, P. D., Gluckman, T. R. Gunn// *Pediatrics*. – 1998. – № 4, Pt 1. – P. 885-892.
140. Haney P.J. Radiographic findings in neonatal pneumonia / P.J. Haney, M. Bohlman, C.C. Sun // *American Journal of Roentgenology*– 1984. –№ 1. – P.23-26.
141. Hayakawa M. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan / M. Hayakawa, Y. Ito, S. Saito // *Pediatrics International*– 2014. –№ 2. – P. 215-221.
142. Hegyi T. The Apgar score and its its components in the preterm infants. / T. Hegyi, T. Carbone, M. Anwar // *Pediatrics*. – 1998. –№ 1–P. 77-81.
143. Hiles M. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review / M. Hiles, A. M. Culpan, C. Watts // *Journal of Ultrasound*. – 2017. –№ 2. – P. 80-91.
144. Inder T. E. Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxic-ischemic encephalopathy / T. E. Inder, R.

W. Hunt, C. J. Morley [et al.] // The Journal of Pediatrics– 2004. – Vol. 145, № 6. – P. 835-837.

145. Jacobs S.E. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy/ S.E. Jacobs, M. Berg, R. Hunt// Cochrane Database systematics reviews. – 2013. – №1. - P. 3-11.

146. Jacobs S. E. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial / S. E. Jacobs, C. J. Morley, T. E. Inder // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine- 2011. - № 8. - P. 692-700.

147. Kil H.Y. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats / H.Y. Kil, J. Zhang, C.A. Piantadosi // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 1996. –№1. – P. 100-106.

148. Kirton A. Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome / A. Kirton, M. Shroff, T. Visvanathan // Stroke. – 2007. –№ 3. – P. 974-80.

149. Laptook A.R. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy / A.R. Laptook, R.J. Corbett, R. Sterett // Pediatric Research. – 1995. – № 6. – P. 919-925.

150. Lawrence R. K. Anatomic changes and imaging in assessing brain injury in the term infant / R. K. Lawrence, T. E. Inder // Clinics in Perinatology. – 2008. –№ 4. – P. 679-693.

151. Li T. Systemic hypothermia induced within 10 hours after birth improved neurological outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy / T. Li, F. Xu, X. Cheng // Hospital Practice. – 2009. –№ 1. – P. 147-152.

152. Lin M. A multiscale model of placental oxygen exchange: the effect of villous tree structure on exchange efficiency/ M. Lin, B. Mauroy, J.L.James, M.H.Tawhai, A.R. Clark //Journal of Theoretical Biology. - 2016. -№ 408.- P.1-12.

153. McIntire D. D. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term / D. D. McIntire, K. J. Leveno // *Obstetrics & Gynecology*. - 2008. - Vol. 111. - P. 35–41.

154. Miller S. P. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy / S. P. Miller, V. Ramaswamy, D. Michelson // *The Journal of Pediatrics*. - 2005. –№ 4. - P. 453-460.

155. Nash K.B. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia / K. B. Nash, S. L. Bonifacio // *Neurology*. – 2011. - № 6. – P. 556-62.

156. Nelson D.B. Obstetric antecedents to body-cooling treatment of the newborn infant / D. B. Nelson, A. M. Lucke, D. D. McIntire [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology* - 2014. - № 2. – P 155-156.

157. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. Second edition / The American College of Obstetricians and Gynecologists. // *Obstetrics & Gynecology*. - 2014. – № 4. - P. 896-901.

158. Olive G., Agut T., Echeverrfa-Paiacio C.M., Area G., Garcfa-Aiix A. Usefulness of cranial ultrasound for detecting neonatal middle cerebral artery stroke/ G. Olive., T. Agut, C.M. Echeverrfa-Paiacio, G. Area, A.Garcfa-Aiix// *Ultrasound in Medicine & Biology*. - 2019. - Vol. 45, №3. - P. 885-890.

159. Papile L. A. Hypothermia and neonatal encephalopathy/ L. A. Papile, J. E. Baley // *Pediatrics*. – 2014. –№ 6. – P. 1146-50.

160. Perez A. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy / A. Perez, S. Ritter, B. Brotschi // *J. Pediatr*. - 2013. - № 2. - P. 454-459.

161. Polderman K. Inducted hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries / K. Polderman // *Lancet*. – 2008. –№ 9628. - P. 1955-69.

162. Popovich D.M. Practitioner care and screening guidelines for infants born to Chlamydia-positive mothers/ D.M. Popovich, A. McAlhany // National Bank Independent Network. — 2004. — Vol. 4. — P. 1-9.

163. Robertson N.J. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial / N. J. Robertson, M. Nakakeeto, C. Hagmann// Lancet. – 2008. –№ 9641. – P. 801-803.

164. Shah P. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah, S. Riphagen, J. Beyene [et al.] // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2004. – Vol. 89. – P. 152-155.

165. Shankaran S. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran, A. Pappas, S. A. McDonald // The New England Journal of Medicine.–2012. – Vol. 366. – P. 2085–2092.

166. Sarkar S. Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head versus whole body cooling / S. Sarkar, S.M. Donn, J.R. Bapuraj// Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2012. –№ 5. – P. 335-339.

167. Simbruner G. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT / G. Simbruner, R. A. Mittal, F. Rohlmann // Pediatrics. – 2010. –№ 4. – P. 771-778.

168. Tagin M.A. Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. An Updated Systematic Review and Meta-analysis // M. A. Tagin, G. Christy// Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2012. – № 6. –P. 558-566.

169. Thoresen M. Effective selective head cooling during posthypoxic hypothermia in newborn piglets / M. Thoresen, M. Simmond, S. Satas [et al.] // The Journal Of Pediatric Research. – 2001. – Vol. 49. – P. 594-599.

170. Thyagarajan B. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible / B.

Thyagarajan, E. Tillqvist, V. Baral // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. - 2015. – Vol.104, № 2. - P. 146-151.

171. TOBY Protocol and handbook/ [Электронный ресурс]. 2009. – Режим доступа: <https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister/docs>.

172. Tweed E. J. Five minute Apgar score and educational outcomes: retrospective cohort study of 751,369 children [Электронный ресурс] /E. J. Tweed, D. F. Mackay, S. M. Nelson. – Режим доступа: <https://pdfs.semanticscholar.org/b1f1/ce1b6fe5744cba632ae82601c61413a589a1.pdf>.

173. Wayock C.P. Perinatal risk factors for severe injury in neonates treated with whole-body hypothermia for encephalopathy / C. P. Wayock, R. L. Meserole, S. Saria [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 2014. - № 1. - P. 41-51.

174. Williams G. D. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a 31P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats / G. D. Williams, B. J. Dardzinski, A. R. Buckalew [et al.] // The Journal Of Pediatric Research. – 1997. –№ 5. – P. 700-708.

175. Wyatt J. S. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy/ J. S. Wyatt, P. D. Gluckman, P. Y. Liu [et al.] Cool Cap Study Group. // Pediatrics. -2007. –№ 5. – P. 912-921.

176. Zhou W. H. China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxicischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China / W. H. Zhou, G. Q. Cheng, X. M. Shao// The Journal of Pediatrics. – 2010. – № 3. – P. 367-372.

177. Zhu H, Post-ischemic modest hypothermia (35 degrees C) combined with intravenous magnesium is more effective at reducing CA1 neuronal death than either treatment used alone following global cerebral ischemia in rats/ H. Zhu, B.P. Meloni, C. Bojarski// Experimental Neurology. - 2005. - № 2. – P. 361–368.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (ТАБЛИЦЫ)

Таблица А1

Особенности течения родов у матерей новорожденных обеих групп

(n=116/1856)

Нозология		Группа 1 (n=72/432)		Группа 2 (n=44/264)		Всего (n=116/696)	
		n	%	n	%	n	%
Патология 1 периода родов	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	11	15,28	2	4,55	13	11,21
	Длительный безводный период	5	6,94	6	13,64	11	9,48
	Раннее излитие околоплодных вод	6	8,33	8	18,18	14	12,10
	Дискоординация родовой деятельности	8	11,11	10	22,73	18	15,52
	Затылочное предлежание	0	0,00	2	4,55	2	1,72
	Быстрые, стремительные роды	4	5,56	2	4,55	6	5,17
ИТОГО		34	7,87	30	11,36	64	9,20
Нозология		Группа 1 (n=72/360)		Группа 2 (n=44/220)		Всего (n=116/580)	
		n	%	n	%	n	%
Патология 2 периода родов	Тугое обвитие пуповины	12	16,67	7	15,91	19	16,38
	Дистоция плечиков	7	9,72	5	11,36	12	10,34
	Массивная кровопотеря у матери	2	2,78	0	0,00	2	1,72
	Вторичная слабость родовой деятельности, слабость потуг	8	11,11	8	18,18	16	13,79
	Клинически суженный таз	3	4,17	0	0,00	3	2,59
ИТОГО		32	8,89	20	9,09	52	8,97
Нозология		Группа 1 (n=72/216)		Группа 2 (n=44/132)		Всего (n=116/348)	
		n	%	n	%	n	%
Родо- разре- шающ ие операц ии	Вакуум-экстракция	12	16,67	2	4,55	14	12,10
	Кесарево сечение	20	27,78	12	27,27	32	27,59
	Выходные акушерские щипцы	3	4,17	0	0,00	3	2,59
ИТОГО		35	16,20	14	10,61	49	14,08
Нозология		Группа 1 (n=72/144)		Группа 2 (n=44/88)		Всего (n=116/232)	
		n	%	n	%	n	%
Патол огия плода	Аспирация мекония	6	8,33	7	15,91	13	11,21
	Острая внутриутробная гипоксия плода	26	36,11	14	31,82	40	34,48
ИТОГО		32	22,22	21	23,86	53	22,84

Таблица А2

Первичная лучевая картина внутренних органов новорожденных обеих групп
(n=116/1160)

Заключение		Группа 1 (n=72/144)		Группа 2 (n=44/88)		Всего (n=116/232)	
		n	%	n	%	n	%
Патология ГМ	Диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы	72	100	44	100	116	100
	Перивентрикулярные кровоизлияния	9	12,50	6	13,64	15	12,93
ИТОГО		79	54,86	50	56,82	131	56,47
Заключение		Группа 1 (n=72/144)		Группа 2 (n=44/88)		Всего (n=116/232)	
		n	%	n	%	n	%
Патология ОБЦиЗП	Реактивные постгипоксические изменения печени и желчного пузыря	72	100	43	97,73	115	99,14
	Постгипоксические изменения почек	72	100	44	100	116	100
ИТОГО		144	100	87	98,86	231	99,57
Пневмонии		29	40,28	19	43,18	48	41,38
Заключение		Группа 1 (n=72/288)		Группа 2 (n=44/176)		Всего (n=116/464)	
		n	%	n	%	n	%
Пневмоп атии	ОГС	46	63,89	24	54,55	70	60,35
	Неполное расправление легких	29	40,28	14	31,82	43	37,07
	Парциальный пневмоторакс	4	5,56	0	0,00	4	3,45
	Гиалиновые мембраны	1	1,39	2	4,55	3	2,59
ИТОГО		80	27,78	40	22,73	120	25,86

Таблица А3

Результаты первого (4-5 сутки) УЗ – контроля головного мозга у новорожденных детей с тяжелой перинатальной асфиксией (n=116/1044)

УЗ картина	1 группа (n=72/648)		2 группа (n=44/396)		Всего (n=116/1044)	
	n	%	n	%	n	%
Постгипоксические диффузные изменения паренхимы полушарий головного мозга	72	100	43	97,72	115	99,14
Постгипоксические изменения таламусов	1	1,39	-	-	1	0,86
Отечные изменения паренхимы головного мозга	13	18,10	6	13,64	19	16,38
Изменение IR ПМА	25	34,72	20	45,45	45	38,79
Субэпендимальные кровоизлияния/лизис	13	18,10	11	25,0	24	20,69
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	-	-	2	4,55	2	1,72
Стриарная васкулопатия	2	2,78	-	-	2	1,72
Изменений не выявлено	-	-	1	2,27	1	0,86
ИТОГО:	115	17,75	83	20,9	198	18,97

Таблица А4

Результаты второго (7-10-е сутки) УЗ – контроля головного мозга у
новорожденных детей с тяжелой перинатальной асфиксией (n=116/1044)

УЗ картина	1 группа (n=72/648)		2 группа (n=44/396)		Всего (n=116/1044)	
	n	%	n	%	n	%
Постгипоксические диффузные изменения паренхимы полушарий головного мозга	72	100	43	97,72	115	99,14
Постгипоксические изменения таламусов	1	1,39	-	-	1	0,86
Изменение IR ПМА	12	16,67	10	22,72	22	18,97
Субэпендимальные кровоизлияния/лизис	14	19,44	11	25,0	25	21,55
Кровоизлияние в паренхиму головного мозга	1	1,39	-	-	1	0,86
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	2	2,78	5	11,36	7	6,03
Стриарная васкулопатия	2	2,78	-	-	2	1,72
Изменений не выявлено	-	-	1	2,27	1	0,86
ИТОГО:	104	16,05	70	17,68	174	16,67

Таблица А5

Результаты третьего (14-17-е сутки) УЗ – контроля головного мозга у новорожденных детей с тяжелой перинатальной асфиксией (n=116/1160)

УЗ картина	1 группа (n=72/720)		2 группа (n=44/440)		Всего (n=116/1160)	
	n	%	n	%	n	%
Постгипоксические диффузные изменения паренхимы полушарий головного мозга	68	94,44	42	95,45	110	94,83
Постгипоксические изменения таламусов	2	2,78	-	-	2	1,72
Кистозная дегенерация вещества головного мозга	2	2,78	1	2,27	3	2,59
Изменение IR ПМА	12	16,67	10	22,72	22	18,97
Субэпендимальные кровоизлияния/лизис	15	20,83	11	25,0	26	22,41
Кровоизлияние в паренхиму головного мозга	1	1,39	-	-	1	0,86
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	5	6,94	11	25,0	16	13,79
Стриарная васкулопатия	2	2,78	-	-	2	1,72
Изменений не выявлено	4	5,56	2	4,44	6	5,27
ИТОГО:	111	15,42	77	17,50	188	16,21

Таблица А6

Результаты четвертого «финального» (21-28-е сутки) УЗ – контроля головного мозга у новорожденных детей с тяжелой перинатальной асфиксией (n=116/1276)

УЗ картина	1 группа (n=72/792)		2 группа (n=44/484)		Всего (n=116/1276)	
	n	%	n	%	n	%
Постгипоксические диффузные изменения паренхимы полушарий головного мозга	58	80,56	36	81,82	94	81,03
Постгипоксические изменения таламусов	2	2,78	-	-	2	1,72
Кистозная дегенерация вещества головного мозга, заместительная гидроцефалия	3	4,17	3	6,82	6	5,17
Очаговые ишемические изменения паренхимы больших полушарий ГМ без деструкции	2	2,78	1	2,27	3	2,59
Изменение IR ПМА	-	-	3	6,82	3	2,59
Субэпендимальные кровоизлияния/лизис	15	20,83	11	25,0	26	22,41
Кровоизлияние в паренхиму головного мозга	1	1,39	-	-	1	0,86
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	8	11,11	16	44,44	24	20,69
Стриарная васкулопатия	2	2,78	-	-	2	1,72
Изменений не выявлено	14	19,44	8	18,18	22	18,97
ИТОГО:	105	13,26	78	16,16	183	14,34

* Примечание: полужирным шрифтом выделены постгипоксические органические поражения головного мозга.