

На правах рукописи

ТУМАЕВА ТАТЬЯНА СТАНИСЛАВОВНА

**ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ
КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА
ЖИЗНИ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ**

14.01.08 - ПЕДИАТРИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Самара 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Балыкова Лариса Александровна

Официальные оппоненты:

Котлукова Наталья Павловна, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета

Зубков Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии

Сафина Асия Ильдусовна, доктор медицинских наук, профессор; Казанская государственная медицинская академия - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующая кафедрой

Ведущее учреждение:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в 1_.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Медицинское сообщество неуклонно объединяет усилия по решению проблем материнского и детского здоровья, приобретающих на фоне демографических проблем современности политическую и социальную значимость (UNICEF, 2011; PREVIC, 2012; PMNCH, 2015). В основе многих состояний, осложняющих течение беременности и родов, находится универсальный для плода и новорожденного повреждающий фактор – гипоксия, нарушающая течение базовых энергозависимых процессов, запускающая комплекс патологических эндогенных реакций, способствующих развитию полиорганной дисфункции (Литвицкий П.Ф. 2016; Зарубин А.А. и др., 2017; Perrone S. et al., 2012; Zamzami T.Y.Y. et al., 2014; Baburamani A.A. et al., 2015). Наиболее уязвимым к воздействию гипоксии-ишемии является развивающийся головной мозг, в котором процесс повреждения становится самоподдерживающимся, пролонгированным во времени, распространяющимся на отдаленные неповрежденные участки мозга, что уже на протяжении первых лет жизни определяет вариабельность неврологических отклонений, в том числе инвалидизирующих, в стато-моторном, психо-эмоциональном и речевом развитии, ограничивающих социальную адаптацию детей (Дюсенова С.Б. и др., 2014; Каркашадзе Г.А. и др., 2016; Прусаков В.Ф. и др. 2016; Altenhofer S. et al., 2012; Fleiss B. et al., 2012; Hayakawa M. et al., 2014).

Запущенные гипоксией патологические процессы способствуют развитию у новорожденных кардиоваскулярных дизадаптационных нарушений (Виноградова И.В. и др., 2013; Калашникова Е.А. и др., 2017; Лебедеенко А.А. и др., 2017; Fouzas S. et al., 2014; Fyfe K.L. et al., 2014; Goel A. et al., 2015; James A.T. et al., 2016). Одним из ключевых моментов в развитии постнатальной дизадаптации становится системный дефицит кровообращения на фоне относительной карнитиновой недостаточности, незрелости вегетативных нервных центров, влекущий за собой развитие дисфункции органов и систем ребенка (Неудахин Е.В. и др., 2012; Иванов Д.О. и др., 2017; Nasar Y.A.B. et al., 2013; Zimmerman E. et al., 2015). Не вызывает сомнения тот факт, что перенесенная внутриутробная гипоксия, способствует более частому развитию соматических и неврологических заболеваний в отдаленные периоды жизни, приобретая в этой связи высокую социальную значимость (Крутова А.В. и др., 2015; Хузиханов Ф.В. и др., 2016; Беляева И.А. и др., 2017; Arichi T. et al., 2014; Levine T.A. et al., 2015; Hutcheon J.A. et al., 2015; Stockholm J., et al., 2016).

Одной из признанных мер по снижению перинатальных потерь является родоразрешение путем кесарева сечения (КС) (Краснопольский В.И. и др., 2012; Керчелаева С.Б. и др., 2015; Фаткуллин И. Ф. и др., 2015; Ye J. et al., 2016). В последние годы доля детей, рожденных путем КС, неуклонно возрастает, в том числе за счет повторных КС, и в ряде перинатальных центров достигает 40% - 50%, хотя по рекомендации экспертов ВОЗ частота КС не должна превышать 10-15% (Маркарян Н.М. и др., 2016; Radha K. et al., 2015; Ye J. et al., 2016; Grytten J. et al., 2017). Известно, что технические сложности в ходе оперативного родоразрешения могут способствовать развитию у новорожденных аспирационного синдрома, родовой травмы спинного мозга,

а также другой патологии (Кинжалова С.В. и др., 2013; Савельева Г.М. и др., 2015; Nakimuli A. et al., 2015; Celebi M. Y. et al., 2016). Воздействие на плод анестезиологического пособия, оказываемого матери, особенно тотальной анестезии, может вызывать у новорожденного кардиореспираторную депрессию не только в первые часы, но даже в течение нескольких суток жизни (Рязанова К.С. и др., 2012; Баев О.Р. и др., 2014; Canan U. et al., 2013; Marciniak A. et al., 2013). В ряде исследований показано, что абдоминальное родоразрешение, исключая стадии родового акта, нарушает активацию высших нейроэндокринных центров, обеспечивающих мобилизацию защитно-приспособительных реакций организма матери и плода и адекватное течение постнатальной адаптации (Рязанова К.С. и др., 2012; Карпова А.Л. и др., 2015; Berghenhenegouwen L.A. et al., 2014; Radouani M.A. et al., 2015).

Следовательно, родоразрешение путем КС не устраняет полностью всех перинатальных проблем, а эффективность его в высокой степени зависит от своевременности выполнения (Баев О.Р. и др., 2014; Маркарян Н.М. и др., 2016; Radha K. et al., 2015; Ye J. et al., 2016; Plevani C. et al., 2017). В исследовании Шпрах В.В. и соавт. (2008) установлена высокая частота гипоксически-ишемических поражений головного мозга даже у доношенных детей, вынужденно рожденных КС, обусловленная многочисленными негативными факторами перинатального периода. Одной из серьезных проблем для детей, извлеченных путем КС, является транзиторная легочная патология, которая может быть связана с нарушением естественного механизма выведения фетальной жидкости из легких (Кравцова А.Г. и др., 2014; Celebi M. Y. et al., 2016; Prefumo F. et al., 2016), недостаточной продукцией стрессовых и адаптивных гормонов (Ипполитова Л.И. 2010; Рязанова К.С. и др., 2012; Radouani M.A. et al., 2015). В исследовании Морозовой А.Ю. и соавт. (2015) у новорожденных после абдоминального извлечения был выявлен низкий уровень нейротрофинов – пептидных регуляторов, стимулирующих синтез оксида азота в эндотелии сосудов и обеспечивающих адекватность постнатальной легочной и системной циркуляции. Однако на сегодняшний день состояние сердечно – сосудистой системы, а также взаимосвязь изменений различных звеньев гемодинамики (центральной, церебральной, периферической) у новорожденных с учетом способа рождения изучено недостаточно (Маслянюк Н.А. и др., 2015; Liu J., 2012; McNamara P.J. et al., 2015).

Несмотря на важность проблемы, исследований, посвященных изучению вегетативной регуляции ритма сердца, как маркера функциональной активности организма и метаболических показателей, как индикатора полноценности постнатальной адаптации у детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС, особенно раньше срока, недостаточно.

Особую актуальность представляет изучение закономерностей постнатальной адаптации детей различной гестационной зрелости, перенесших гипоксию, рожденных естественным или оперативным путем, в зависимости от экстренности родоразрешения (Еникеева Ю.Д., 2013; Кириллова Е.А. и др., 2016; Стрижаков А.Н. и др., 2016; Тимофеева Л.А. и др., 2017; Verdult R., 2009; Zamzami T.Y.Y. et al, 2014; Plaisier A., et al, 2015). Не менее важно, по нашему мнению, изучение катамнеза детей, перенесших

внутриутробную гипоксию, поскольку большинство из них представляют группу риска по развитию различной патологии вследствие сочетанного воздействия негативных факторов (антенатальной и интранатальной гипоксии, медикаментозной депрессии, недоношенности и морфо-функциональной незрелости) и нуждаются в комплексной реабилитации. В этой связи разработка подходов к комплексной и ранней диагностике кардиocereбральной дизадаптации у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, несомненно, улучшит состояние их здоровья и качество жизни в отдаленные периоды.

Степень разработанности темы исследования. До настоящего времени не в полной мере изучены проблемы кардиocereбральных взаимодействий у детей с осложненным перинатальным анамнезом (Ганузин В.М., 2014; Fouzas S. et al., 2014; Fyfe K.L. et al., 2014; Zimmerman E. et al., 2015). В научной литературе недостаточно данных о взаимосвязи постнатальной дизадаптации и нейровегетативного дисбаланса, метаболических нарушений у новорожденных детей (Долгова З.Р., 2014; Иванов Д.О. и др., 2017; Козлова Л.В. и др., 2017; Hawdon J.M., et al., 2012; Kuzniewicz M.W. et al., 2014). Недостаточно изучена сопряженность гемодинамических изменений и функциональной активности ведущих регулирующих систем в организме новорожденного ребенка (Кочерова О.Ю. и др., 2012; Лебеденко А.А. и др., 2017; Abitbol C.L. et al., 2012; Back S.A. et al., 2014; Fujioka T. et al., 2014; Bruns N. et al., 2015). Предпринимаются попытки исследования постнатальной адаптации новорожденных, извлеченных оперативным путем (Кравцова А.Г. и др., 2014; Карпова А.Л. и др., 2015; Маслянюк Н.А. и др., 2015; Хузиханов Ф.В. и др., 2016; Тимофеева Л.А. и др., 2017; Alnoman A. et al., 2015; Celebi M.Y. et al., 2016; Dominguez-Bello M.G. et al., 2016; Moya-Rérez A. et al., 2017). Существуют проблемы поиска патогенетических факторов (предикторов) возникновения кардиocereбральной дисфункции в неонатальном периоде с учетом гемодинамических, электрофизиологических данных, а также разработки эффективности ранних диагностических мероприятий по их выявлению с целью проведения своевременной коррекции в интересах повышения здоровья детей (Володин Н.Н. и др., 2010; Дюсенова С.Б. и др., 2014; Крутова А.В. и др., 2015; Стрижаков А.Н. и др., 2016; Zamzami T.Y.Y. et al., 2014; Zimmerman E. et al., 2015). Насущным является вопрос дальнейшего катамнестического наблюдения детей группы риска с целью обеспечения эффективности их развития в более отдаленные периоды жизни.

Таким образом, актуальность проведенного исследования обусловлена необходимостью поиска новых подходов к ранней диагностике кардиocereбральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, обоснованной тактике дальнейшего углубленного, дифференцированного наблюдения в раннем возрасте с целью улучшения медицинской помощи детям группы риска, что и определило выбор темы исследования.

Цель исследования: разработать комплексный подход к диагностике кардиocereбральных дизадаптационных расстройств, основанный на исследовании особенностей постнатальной адаптации, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем в неонатальном периоде и на первом году жизни у детей различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию.

Задачи исследования:

1. Выявить структуру антенатальных и интранатальных факторов риска развития постнатальной дизадаптации у детей различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию.

2. Изучить особенности течения метаболических процессов и вегетативной регуляции в неонатальном периоде и на первом году жизни у детей различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных естественным и оперативным путем.

3. Установить структурно-функциональные особенности сердца в неонатальном периоде и оценить динамику их трансформации на первом году жизни у детей различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию, с учетом способа их рождения.

4. Определить основные характеристики церебральной и периферической гемодинамики в неонатальном периоде и оценить динамику изменений на первом году жизни у детей различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных естественным и оперативным путем.

5. Изучить особенности биоэлектрической активности головного мозга в неонатальном периоде и на первом году жизни у детей различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных естественным и оперативным путем.

6. Оценить динамику мышечно-постурального тонуса, рефлексов и психомоторного развития у детей первого года жизни, перенесших внутриутробную гипоксию, извлеченных оперативным путем в сравнении с естественно рожденными детьми.

7. Провести комплексную оценку состояния здоровья в неонатальном периоде и на первом году жизни у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, с определением факторов риска развития функциональных нарушений и заболеваний к возрасту 1 год.

8. Разработать алгоритм диагностики кардиocereбральной дизадаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, с целью своевременной коррекции выявленных нарушений и оптимизации дальнейшего развития детей.

Научная новизна работы.

Определена значимость сочетанных антенатальных и интранатальных факторов риска (гипертензивных расстройств во время беременности и в родах, дистресса плода, преждевременной отслойки плаценты, нарушений родовой деятельности, плацентарных нарушений, применения внутривенной анестезии, сочетанной соматической патологии матери) в развитии кардиocereбральной дисфункции у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, особенно среди рожденных путем кесарева сечения.

Выявлена более высокая частота и выраженность кардиальных нарушений у новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, в сравнении с естественно рожденными. У трети этих детей установлено сочетание дилатационных изменений, диастолической дисфункции, легочной гипертензии, нарушений ритма сердца, а также длительный период их редукции (3-6 месяцев), особенно у рожденных по экстренным

показаниям. Определены предикторы развития дизадаптационно – дилатационного ремоделирования сердца в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию.

Изучено влияние вегетативного дисбаланса с ослаблением симпатических влияний на формирование аритмогенной настроенности миокарда у детей, рожденных оперативным путем, особенно по экстренным показаниям, с выявлением предикторов развития гемодинамически значимых брадиаритмий, наиболее типичных для недоношенных детей.

У новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем кесарева сечения, установлена сопряженность гемодинамических нарушений по типу обеднения церебрального и ренального кровотока с более высокой представленностью задержки созревания биоэлектрической активности головного мозга и ишемической нефропатии.

Выявлено, что пролонгированное нарушение ауторегуляции церебрального кровотока у детей, рожденных оперативным путем, ассоциировано с транзиторными нарушениями мышечно-постурального тонуса и рефлексов, темповой задержкой психомоторного развития в первом полугодии, более высокой частотой дисфункции регуляторных систем головного мозга на первом году жизни.

Предложен способ прогнозирования нарушений сна на первом году жизни у детей группы риска на основании выявления в неонатальном периоде фоновых нарушений биоэлектрической активности головного мозга.

Впервые установлено, что среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у извлеченных оперативным путем комбинированное воздействие антенатальных и интранатальных факторов риска, дизадаптационных нарушений неонатального периода сопряжено с более высокой заболеваемостью в раннем возрасте и повышенной представленностью функциональных нарушений ЦНС, заболеваний желудочно – кишечного тракта и кожи, нарушений ритма сердца.

Полученные данные позволили разработать и апробировать новый комплексный подход к динамическому наблюдению в раннем возрасте детей группы риска с выделением предикторов формирования дисфункциональных нарушений в неонатальном периоде, определяющих качество жизни младенцев и их семей.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Установлено, что сочетание антенатальных и интранатальных факторов риска (гипертензивных расстройств во время беременности и в родах, дистресса плода, преждевременной отслойки плаценты, нарушений родовой деятельности, плацентарных нарушений, внутривенной анестезии, сочетанной соматической патологии матери) у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, особенно у извлеченных оперативным путем, с высокой степенью достоверности является фактором риска развития в периоде новорожденности постнатальной дизадаптации и кардиоцеребральных нарушений на первом году жизни.

Определено, что одним из предикторов формирования постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы по дилатационному типу у новорожденных,

перенесших внутриутробную гипоксию, является сочетание высокого среднего давления в легочной артерии (МРАР более 25мм.рт.ст.) и диастолической дисфункции по бивентрикулярному типу (Е/А менее 0,9). Развитие в неонатальном периоде брадиаритмических нарушений (по типу синоатриальной блокады и пауз ритма) определяют увеличенные показатели вариабельности ритма сердца rMSSD более 29 мсек и pNN50 более 1,5%.

Предложен комплексный подход к оценке гемодинамических церебральных нарушений у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию. Показано, что обеднение мозгового кровотока в раннем неонатальном периоде на фоне высокого тонуса сосудов (RI>0,08) в совокупности со снижением линейных скоростей кровотока (V_{max} <28 см/сек и V_{min} <7,5см/сек) в передней мозговой артерии следует рассматривать как один из факторов риска формирования постгипоксической энцефалопатии с расстройствами сна.

Предложен и запатентован способ прогнозирования формирования нарушений сна на первом году жизни у детей из группы высокого перинатального риска на основе расчета индексированных показателей паттерна ЭЭГ естественного сна в неонатальном периоде - индекс каудально-рострального градиента (ИКРГ) доминирующей активности более 2,0 и продолжительность интервалов (ПИ) между вспышками дельта активности более 6сек (патент на изобретение № 2639862 от 22.12.2017). Раннее обнаружение данных изменений до появления клинически значимых нарушений даст возможность целенаправленного проведения коррекционных мероприятий в группах риска.

Доказано, что дети, перенесшие внутриутробную гипоксию и рожденные оперативным путем, на первом году жизни составляют группу высокого риска по развитию неврологической патологии (гиперактивного поведения и гипервозбудимости, расстройств сна и вегетативной нервной системы) и сочетанной соматической патологии с превалированием гастроинтестинальных, аллергических, кардиальных и эндокринных нарушений.

Предложен дифференцированный подход к проведению комплексного клинико-инструментального наблюдения за детьми первого года жизни, перенесшими внутриутробную гипоксию, в зависимости от выраженности кардиоцеребральной дизадаптации в неонатальном периоде, способный повысить качество медицинской помощи детям группы риска и оптимизировать отдаленные периоды развития ребенка.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология проведенного исследования основана на анализе и обобщении литературных данных, посвященных особенностям постнатальной адаптации детей, перенесших внутриутробную гипоксию, при различных способах родоразрешения матерей, оценке разработанности и значимости темы. С учетом поставленной цели и задачами был разработан план выполнения этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

В I этап исследования включены 532 ребенка различного гестационного возраста, перенесшие внутриутробную гипоксию, рожденные как естественным путем, так и путем КС в условиях ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный

центр» в период 2012 - 2015гг. Комплексное исследование детей в неонатальном периоде включало оценку клинико-anamnestических данных, тяжести церебрального поражения, количественную оценку психомоторного развития по шкалам «INFANIB» и «CAT/CLAMS»; ультразвуковые и электрофизиологические методы оценки функциональной активности ССС и ЦНС (ЭХО КГ, ХМ ЭКГ, НСГ, ЭЭГ, УЗИ почек), лабораторные методы исследования крови. Динамическое клинико-инструментальное наблюдение проводилось в возрасте 1, 3, 6 месяцев и 1 год. Во II этап исследования по оценке эффективности применения комплексного подхода к ранней диагностике кардиocereбральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, включены 142 ребенка, рожденных различными способами на 32-37неделе гестации. Динамика наблюдения пациентов была аналогична I этапу исследования. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Среди новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных оперативным путем более выраженное изменение метаболических процессов (лактатацидоз, гипопротеинемия, гипогликемия, гипербилирубинемия, гормональный дисбаланс), нарушение динамики первоначальной массы тела ассоциированы с комбинированным воздействием негативных факторов антенатального и интранатального периодов, нарушением естественного вскармливания.

2. Детей, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных оперативным путем, отличает высокая представленность и выраженность кардиальных нарушений (дилатационных изменений, диастолической дисфункции, легочной гипертензии, нарушений ритма сердца), а также затяжной период их редукции (3-6 месяцев). Предикторами дизадаптационно-дилатационного ремоделирования сердца в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, является сочетание высокого среднего давления в легочной артерии (MPAP) и бивентрикулярной диастолической дисфункции.

3. Для детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем кесарева сечения, характерна более высокая аритмогенная настроенность миокарда в неонатальном периоде, обусловленная выраженностью вегетативного дисбаланса с ослаблением симпатических влияний и электрической нестабильностью миокарда, а также замедленное восстановление показателей variability ритма сердца на первом году жизни. Увеличение показателей variability ритма сердца (rMSSD и pNN50) у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, является предиктором возникновения гемодинамически значимых брадиаритмий.

4. Среди детей, перенесших гипоксию, у рожденных оперативным путем гемодинамические нарушения по типу обеднения церебрального кровотока сопряжены с более высокой представленностью задержки созревания биоэлектрической активности головного мозга. Пролонгированное расстройство ауторегуляции мозгового кровотока у детей, рожденных оперативным путем, ассоциировано с транзиторными нарушениями мышечно-постурального тонуса и рефлексов, темповой задержкой психомоторного

развития в первом полугодии, более высокой частотой дисфункции регуляторных систем головного мозга на первом году жизни.

5. Установлена информативность фоновых аномалий паттерна ЭЭГ-сна (излишне прерывистого паттерна ЭЭГ, нарушения зонального распределения доминирующей активности) в неонатальном периоде в качестве предиктора формирования нарушений сна на первом году жизни у детей группы риска.

6. Для детей, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных оперативным путем, относительно рожденных естественным путем характерна более высокая частота функциональных нарушений ЦНС (46-48%) и ССС (27,9%) к возрасту 1 год. В развитии данных нарушений определена значимость комбинированного воздействия перенесенного лактатацидоза, гипоперфузии мозга, вегетативного дисбаланса, легочной гипертензии, аритмогенной настроенности миокарда, задержки созревания биоэлектрической активности головного мозга в неонатальном периоде.

Степень достоверности. Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах исследования, длительном периоде наблюдения. Анализ полученных результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки (методы описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, корреляционного, дисперсионного, системного многофакторного анализов).

Апробация результатов. Материалы диссертации доложены и обсуждены на III, V, VI, VII Научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика», Всероссийской конференции «Функциональная диагностика» (Москва, 2011, 2013, 2014, 2015); VII, VIII, IX Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология» (Москва, 2012, 2014, 2016); XVII съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2013); XVII, XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2014, 2018); I, II Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013; Санкт-Петербург, 2014); IX Международная научная практическая конференция «Новината за напреднали наука-2013» (София, 2013); V, VI, VII, VIII Конгрессе Федерации Педиатров Стран СНГ (Кишинев (Молдова), 2013; Минск (Беларусь), 2014; Сочи (Россия), 2015; Бишкек (Кыргызская Республика), 2016); VI Конгрессе Педиатров и Неонатологов Республики Молдова (Кишинев, 2013); IX Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Nauka i innowacja - 2013» (Przemyśl, 2013); XIV, XV, XVI Конгрессе Российского общества холтеровского мониторинга и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), VI, VII, VIII Всероссийском Конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Иркутск, 2013; Белгород, 2014; Казань, 2015); VIII Всероссийском семинаре «Воспалительные и невоспалительные поражения сердца у детей и подростков» (Оренбург, 2013); Российском Национальном Конгрессе Кардиологов «Кардиология - от науки к практике» (Санкт-Петербург, 2013); III Евразийском Конгрессе кардиологов (Москва, 2014); XI, XIII Международном Конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014, 2018); XXIV Международной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины» (Москва, 2014);

Proceedings of the 2nd European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. (Vienna (Austria), 2014); VIII, IX Всероссийском национальном Конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 2014, 2015); I International scientific and practical conference «Science and Education» (Belgorod - Sheffield, 2014); IX, X Ежегодном Конгрессе Российской Ассоциации Специалистов Перинатальной Медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2014, 2015); XV, XVI, XVII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014, 2015, 2016); VII Международной научно-практической конференции: «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени» (Екатеринбург, 2015); III Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2015); XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016); 5th Annual International Scientific-Practical Conference «MEDICINE PRESSING QUESTIONS» (Baku, Azerbaijan, 2016); X междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина - здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2017).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику отделений патологии новорожденных и недоношенных детей, детского отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» (Саранск); педиатрического отделения ГБУЗ НО «Центральная городская больница» (Арзамас); городских детских поликлиник №№1, 2, 3, 4 (Саранск). Основные положения диссертационной работы используются в педагогическом процессе на кафедре педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (Саранск).

Личный вклад автора. Автором самостоятельно выбрано направление исследования, определены цели и задачи, проанализирована литература по теме диссертации. Автором лично осуществлялась курация пациентов, принявших участие в исследовании. Весь материал, представленный в диссертации, описан лично автором. Самостоятельно выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в написании статей, выступлениях на российских и международных конгрессах по теме диссертационной работы.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Исследование выполнено в соответствии с планом основных научно – исследовательских работ кафедры педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск). Номер государственной регистрации темы - 01201252294.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.08 – Педиатрия по нескольким областям:

1. Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка.

3. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликована 91 печатная работа, в том числе 26 статей в периодических изданиях, включенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 главы в коллективных монографиях, 1 монография; получен 1 Патент РФ на изобретение(№ 2639862 от 22.12.2017).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание клинического материала и методов исследования, 5 глав с изложением результатов собственных наблюдений и их обсуждением, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 30 рисунками. Библиография включает 221 источник отечественной и 241 зарубежной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем и методы исследования

Сравнительное, контролируемое двухэтапное исследование проведено с одобрения Локального этического комитета на базе Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва» (директор - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Л.А. Балыкова) и ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» (директор - д.м.н., профессор А.В. Герасименко). На I этапе проведено комплексное обследование детей, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных естественным путем и путем кесарева сечения, в периоде новорожденности и на протяжении первого года жизни. Дети находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (зав. отделением Ануфриева В.Г.), отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (зав. отделением Тишкова О.Е.), детском отделении (зав. отделением Козлова Т.А.), а затем наблюдались в отделении катамнеза (зав. отделением Макеева В.В.) в период 2012-2015гг в ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» (г.Саранск). Сформировано 3 группы: I группа - 290 детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС; II группа - 185 детей, перенесших гипоксию, рожденных естественным путем; III группа (контрольная) – 57 здоровых доношенных новорожденных от физиологических родов. В I и II группах были выделены подгруппы с учетом гестационной зрелости детей к моменту рождения: 1-я подгруппа – дети с гестационным возрастом (ГВ) 32-34 недели, 2-я подгруппа – 35-37 недель гестации, 3-я подгруппа - 38-40 недель гестации.

Критерии включения: перенесенная внутриутробная гипоксия, родоразрешение естественным путем и путем КС в условиях МРКПЦ, ГВ 32-40недель, отсутствие врожденных пороков развития, гнойно – септических заболеваний, клинически манифестирующих форм внутриутробной инфекции, гемолитической болезни, письменное «Информированное согласие» родителей. Критерии не включения: дети, рожденные ранее 32 и позднее 41 недель гестации, дети с ЭНМТ и ОНМТ, синдромальная патология, врожденные пороки развития органов и систем,

гемолитическая болезнь новорожденных, гнойно – септические заболевания, клинически манифестирующие формы внутриутробной инфекции, перинатальные поражения ЦНС травматического, инфекционного, метаболического генеза; дети, рожденные от матерей с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом; многоплодная беременность. Критерии исключения: отказ родителей от участия в исследовании.

Показания к родоразрешению путем КС определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (Москва, 2014). Внутриутробная гипоксия была верифицирована на основании комплексной оценки биофизического профиля плода, включавшей результаты кардиотокографии, доплерометрии, двигательной активности плода, оценки амниотической жидкости. Гипоксия при рождении была подтверждена результатами клинической оценки состояния новорожденных по шкале Апгар, лабораторными методами исследования крови (кислотно-основного состояния и газового состава крови, уровнем лактата).

Среди детей, перенесших гипоксию и рожденных путем КС, превалировала доля новорожденных, извлеченных по экстренным показаниям - 59,7% против 40,3% плановых КС ($\chi^2=21,63$, $p=0,0001$). Необходимость в экстренном извлечении путем КС на доношенных сроках значительно чаще возникала при уже начавшейся родовой деятельности и была обусловлена развитием дистресса плода в родах (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение родовой деятельности, ухудшение состояния матери на фоне тяжелой преэклампсии) – 84,4% против 15,6% ($\chi^2=42,71$, $p=0,0001$) извлеченных до начала родов. При недоношенной беременности, особенно на сроках гестации 32-34 недели, показана тенденция к более частому применению экстренного извлечения путем КС в целях сохранения жизни незрелого плода на фоне прогрессирования гипоксии или в связи с развитием острой гипоксии вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты до начала родовой деятельности (51,6% против 48,4%, $p>0,05$).

Объем исследования включал изучение анамнестических данных с анализом антенатальных и интранатальных факторов риска; физикальное обследование, оценку неврологического статуса. Оценка тяжести церебрального поражения осуществлялась в соответствии с Классификацией перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных (2000г). Мышечно-постуральный тонус оценивали по шкале «INFANIB» (Infant Neurological International Battery), психомоторное развитие - по шкале «CAT/CLAMS» (The Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale). Результаты оценивали исходя из скорректированного возраста (СВ) недоношенных детей. Проводилась оценка заболеваемости детей к возрасту 1 год.

Структурно-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы изучали по результатам эхокардиографии (ЭХО-КГ) на ультразвуковых сканерах «Toshiba» (Япония) с применением спектральной доплерографии и цветового картирования в стандартных позициях (Пыков М.И., Ватолин К.В., 2001; Митьков В.В.,

Рыбакова М.К., 2008). Систолическую функцию оценивали по методу Teichholz, диастолическую функцию - по показателю E/A: отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердной систолы (Шарыкин А.С., 2005). Среднее давление в легочной артерии (МРАР) рассчитывали по методу Kitabatake A. et al. (1983г). Электрофизиологическую функцию и вегетативную регуляцию ритма сердца с расчетом показателей временного анализа (time domain) оценивали по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), проведенного на компьютерной системе «ВАЛЕНТА» (Россия) по стандартной методике (Макаров Л.М., 2017). Постгипоксическую дезадаптацию сердечно-сосудистой системы диагностировали на основании критериев Н.П. Котлуковой (2001).

Структурные особенности головного мозга изучались по результатам нейросонографии (НСГ), примененной по общепринятой методике (Пыков М.И., Ватолин К.В., 2001). Интерпретация ишемических изменений проводилась по классификации De Vries L.S. (1992г), геморрагических – по классификации Levene M., Crespigny L. (1983г); степень вентрикуломегалии оценивалась по классификации Е.А. Зубаревой, И.В. Дворяковского с соавт. (2000г). Церебральная гемодинамика оценивалась на основании качественных и количественных показателей доплерографии сосудов головного мозга (Зубарева Е.А. и др., 2004; Ватолин К.В. и др., 2015). Электрофизиологическая активность головного мозга анализировалась по результатам компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ) физиологического сна, проведенной на системе NicoletOne (США), аппаратно-программном комплексе «МИЦАР-ЭЭГ-202» (Россия). Интерпретация результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Строгановой Т.А., Дегтяревой М.Г. (2005г). Изучение периферической гемодинамики базировалось на результатах доплерографического исследования почечных сосудов (Ольхова Е.Б., 2012). Ультразвуковые методы исследования в неонатальном периоде проводились всем детям на 1-3-и сутки жизни, затем 1 раз в 10-14 дней и в возрасте 1 месяц. ХМ ЭКГ и ЭЭГ исходно регистрировались доношенным в возрасте $5,1 \pm 0,16$ суток жизни, а недоношенным в скорректированном возрасте 36-38 недель, что в среднем составляло $29,3 \pm 2,54$ дней постнатальной жизни. Контроль осуществляли в 3, 6 месяцев и в возрасте 1 год (ЭЭГ и ХМ ЭКГ – с учетом СВ недоношенных детей).

Лабораторные методы исследования крови, проводившиеся в неонатальном периоде всем детям на 1-е сутки жизни, затем по показаниям и в возрасте 1 месяц, включали клинический анализ крови — на гематологическом анализаторе ABX PENTRA 60 (Франция); биохимический — на автоматическом анализаторе FURUNO CA-400 (Япония); содержание гормонов определяли методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре ZENYTH 340 RT (Великобритания); анализ кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови — на анализаторе Rapid Lab 1200 (США).

На II этапе проведена оценка эффективности применения комплексного подхода к ранней диагностике кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, на другой выборке пациентов. 142 ребенка, перенесших гипоксию, рожденных на сроках гестации 32-37 недель различными способами, составили 2 группы: 70 детей (основная группа) участвовали в апробации разработанного нами

диагностического подхода, а 72 ребенка включены в группу контроля, реабилитационные мероприятия в которой проводились в объеме и в сроки, установленные для детей с перинатальным поражением ЦНС. В группах сравнения новорожденные с ГВ 32-34 недели составляли 7,1% (5/70) и 9,7% (7/72); извлеченные путем КС 54,3% (38/70) и 43,1%(31/72). Критерии включения: перенесенная внутриутробная гипоксия, срок гестации 32-37 недель, отсутствие врожденных пороков развития и генетической патологии, письменное «Информированное согласие» родителей. Критерии невключения: срок гестации менее 32 недель и более 37 недель, синдромальная патология, пороки развития органов и систем, гемолитическая болезнь новорожденных, дети, рожденные от матерей с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, многоплодная беременность, перинатальные поражения ЦНС другого генеза. Критерии исключения: отказ родителей от участия в исследовании на любом этапе. Длительность наблюдения за пациентами составляла 12-16 месяцев с учетом скорректированного возраста недоношенных детей. Динамика состояния оценивалась по результатам комплексного клиничко – инструментального исследования в возрасте 1, 3, 6 месяцев и 1 год.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью средней арифметической (M), стандартной ошибки средней (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок при нормальном распределении признака; парный критерий Вилкоксона применялся для выборок с неизвестным/ненормальным распределением. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и доли (в %) от общего числа; для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок применялся точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для установления зависимости между изучаемыми признаками применяли корреляционный анализ с использованием критерия линейной корреляции Пирсона (если обе выборки имели нормальное распределение и линейную зависимость) или непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для определения степени влияния на изучаемый показатель одного или нескольких факторов использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA). Значимость различий между группами оценивалась с использованием критерия Фишера (F) при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и известном числе степеней свободы. Проводился расчёт относительного риска (RR), значение которого считалось статистически значимым в выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал единицу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

На I этапе исследования сравниваемые группы детей, перенесших внутриутробную гипоксию, извлеченных различными способами, исходно были сопоставимы по гестационной зрелости, массе тела при рождении и гендерному составу (табл. 1). Однако сравнение со здоровыми новорожденными выявило в I и II группах значительно более низкие показатели массы тела при рождении, а также балльную

оценку по шкале Апгар на 1/5 минутах.

Таблица 1. Характеристика клинического статуса новорожденных детей, включенных в исследование

Показатели	I группа, n=290			II группа, n=185			III группа, n=57	
	1п, n=42	2п, n=128	3п, n=120	1п, n=30	2п, n=80	3п, n=75		
ГВ, недели <i>M±m</i>	32-34 33,7±1,46	35-37 36,4±1,73	38-40 38,9±0,84	32-34 33,5±1,79	35-37 36,7±1,65	38-40 39,2±1,58	38-40 38,9±1,33	
	36,3±2,61			36,5±2,85				
Пол:М n(%)/ Ж,n(%)	20(47,6%)/ 22(52,4%)	55(42,9%)/ 73(57%)	59(49%)/ 61(51%)	12 (40%)/ 18 (60%)	46(57,5%)/ 34(42,5%)	40(53,4%)/ 35(46,6%)	27(46%)/ 30(53%)	
Масса, г, <i>M±m</i>	1508-2050 1858,4± 48,9	1520-3560 2378,6 ±52,8	2250-4550 3376,3 ±160,5	1687-2420 1973,5± 50,1	2140-2890 2452,9 ±56,5	2330-4790 3371,6 ±144,3	2950-4110 3427,3 ±160,5	
	2537,8±82,8**			2599,3±96,5**				
Апгар I мин, баллы, n(%)	0-3	4 (9,5%)	3 (2,3%)	3 (2,5%)	3 (10%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	0
		10 (3,4%)			6 (3,2%)			
	4-5	6 (14,3%)	3 (2,3%)	16 (13,3%)	7 (23,3%)	6 (7,5%)	6 (8%)	0
		25 (8,6%)**			19 (10,3%)**			
	6-7	32 (76,2%)	117 (91,4%)	45 (37,5%)	20 (66,7%)	67 (83,7%)	26 (34,7%)	0
		194 (66,9%) **			113 (61,1%) **			
8-10	0	5 (3,9%)	56 (46,7%)	0	5 (6,3%)	42 (56%)	57 (100%)	
	61 (21%)**			47 (25,4%) **				
Апгар, 5 мин, баллы, n(%)	0-3	0	0	0	0	0	0	0
		2 (4,8%)			2 (6,7%)			
	4-5	0	0	0	2 (6,7%)	0	0	0
		2 (0,7%)			2 (1,1%)			
	6-7	34 (80,9%)	83 (64,8%)	33 (27,5%)	23 (76,7%)	46 (57,5%)	16 (21,3%)	0
		150 (51,7%) **			85 (45,9%) **			
8-10	6 (14,3%)	45 (35,2%)	87 (72,5%)	5 (16,7%)	34 (42,5%)	59 (78,7%)	57 (100%)	
	138 (47,6%) **			98 (52,9%) **				

Примечание: ГВ – гестационный возраст, М-мальчики, Ж – девочки; ** - достоверность отличий от контрольной группы при $p < 0,05$

Период ранней постнатальной адаптации был осложненным у всех детей, перенесших внутриутробную гипоксию. Общую тяжесть состояния этих детей в неонатальном периоде определяла, прежде всего, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность. Клиническая оценка тяжести дыхательных нарушений по шкале Downes для доношенных и Silverman для недоношенных новорожденных показала, что среди перенесших гипоксию у детей, рожденных оперативным путем, чаще диагностирована дыхательная недостаточность в диапазоне 1-3 балла (28,6% против 14% в группе сравнения, $\chi^2=13,55$, $p=0,0002$) с достоверными различиями во 2-х подгруппах (33,6% против 20%, $\chi^2=4,48$, $p=0,034$) и 3-х подгруппах (22,5% против 6,7%, $\chi^2=8,43$, $p=0,004$). Признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы в группах сравнения были полиморфны, неспецифичны и в основном сопоставимы.

Перенесенная внутриутробная гипоксия привела к частому формированию перинатальных гипоксически-ишемических повреждений ЦНС в группах сравнения с

превалированием у детей, рожденных путем КС, поражений средней тяжести – 46,2% против 36,2% ($\chi^2=4,62$, $p=0,031$) и явной тенденцией к снижению частоты тяжелых поражений ЦНС - 6,6% против 10,8% ($p>0,05$). Оценка неврологического статуса показала у детей, рожденных путем КС, тенденцию к более высокой частоте развития синдрома угнетения и значительное превалирование вегетативно-висцеральных нарушений - 71,3% против 47,5% ($\chi^2=24,30$, $p=0,0001$). Незрелые дети, по тяжести состояния извлеченные путем КС на сроках 32-34 недели, чаще нуждались в зондовом кормлении - 85,7% против 56,6% рожденных естественным путем ($\chi^2=7,60$, $p=0,005$); имели тенденцию к более низким значениям мышечно-постурального тонуса и рефлексов по шкале INFANIB.

Следствием перенесенной внутриутробной гипоксии явился недостаточный рост плода с более высокой частотой у детей I группы – 12% против 5,9% в группе сравнения ($\chi^2=4,84$, $p=0,027$). Новорожденные, извлеченные оперативным путем, чаще нуждались в проведении интенсивной терапии - 35,5% против 21,6% ($\chi^2=10,36$, $p=0,001$), особенно незрелые (ГВ 32-34 недели) – 88% против 63,3% ($\chi^2=6,21$, $p=0,012$), в том числе в более частой и длительной респираторной поддержке (ИВЛ, СРАР, оксигенотерапии) – 37,2% против 24,8% рожденных естественным путем ($\chi^2=7,90$, $p=0,005$).

Тяжесть состояния, обуславливавшая экстренность извлечения путем КС, у доношенных детей значительно повышала представленность среднетяжелых поражений ЦНС (60% против 4%, $p=0,0001$), частоту тахипноэ (93,3% против 28%, $\chi^2=48,14$, $p=0,0001$) при сравнении с извлеченными плановым КС. У этих детей в неврологическом статусе установлено значительное (почти в 4 раза) повышение частоты синдрома угнетения (62,2% против 16%, $p=0,0001$), вегетативно - висцеральных нарушений (77,7% против 32%, $p=0,0001$), а также возникновение судорожного синдрома в 11,1% ($p=0,003$). Отмечено значительное увеличение потребности в реанимационных мероприятиях (55,5% против 2,7%, $p=0,0001$), повышение частоты респираторной поддержки (26,6% против 4%, $p=0,0005$), зондового кормления (40% против 2,7%, $p=0,0001$), в то время как у доношенных, рожденных плановым КС, интенсивные мероприятия применялись в единичных случаях.

У недоношенных детей тяжесть перенесенной гипоксии и вынужденное экстренное извлечение путем КС достоверно повышала частоту синдрома угнетения (73,4% против 54,7%, $p=0,023$), потребность в реанимационных мероприятиях (50% против 28,5%, $p=0,015$) с респираторной поддержкой (60,9% против 33,3%, $p=0,001$) при сравнении с извлеченными плановым КС.

Среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных путем КС, постнатальная дизадаптация проявлялась более выраженным нарушением динамики массы тела и уровня метаболических показателей в неонатальном периоде. У детей, рожденных путем КС, установлены более выраженные изменения кислотно-основного состояния крови по уровню рН ($7,35\pm 0,01$ против $7,39\pm 0,02$, $p=0,029$), бикарбонатов ($21,7\pm 0,31$ ммоль/л против $22,9\pm 0,47$ ммоль/л, $p=0,027$) и значительному дефициту оснований ($-3,9\pm 0,58$ ммоль/л против $-2,8\pm 0,36$ ммоль/л, $p=0,032$), что отражало более неблагоприятное внутриутробное состояние плода.

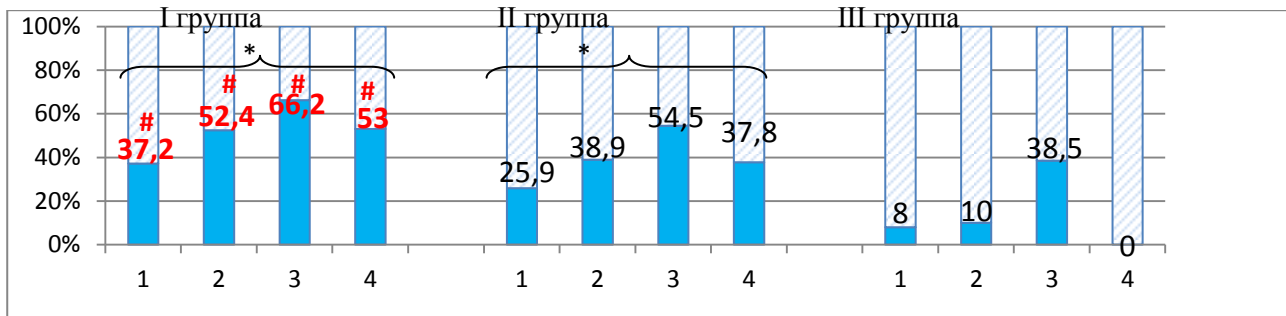
У детей, извлеченных путем КС, уровень лактата (показателя тканевой гипоксии) был выше, чем в группе сравнения – $4,7 \pm 0,58$ ммоль/л против $4,1 \pm 0,49$ ммоль/л ($p=0,025$), особенно у детей с ГВ 32-34 недели – $5,3 \pm 0,66$ ммоль/л против $4,0 \pm 0,47$ ммоль/л при сравнении с детьми аналогичной зрелости ($p=0,049$). У детей этой группы чаще развивался лактацидоз ($34,1\%$ против $22,7\%$ в группе сравнения, $\chi^2=7,08$, $p=0,007$) с наиболее высокой частотой у извлеченных по тяжести состояния путем экстренного КС в отличие от рожденных плановым КС ($49,7\%$ против $11,1\%$, $\chi^2=46,25$, $p=0,0001$).

У этих детей относительно рожденных естественным путем зарегистрирован больший процент убыли первоначальной массы ($7,7 \pm 0,48\%$ против $5,9 \pm 0,36\%$, $p=0,007$), более длительный период ее потери ($6,5 \pm 0,35$ суток против $5,1 \pm 0,54$, $p=0,023$), а также затяжной период восстановления ($12,8 \pm 0,48$ суток против $11,2 \pm 0,63$, $p=0,042$). Наиболее выраженные нарушения динамики первоначальной массы тела установлены у незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели. Катаболическая направленность метаболических процессов в I группе подтверждена более высокой частотой гипопроteinемии – $21,3\%$ против $12,4\%$ ($\chi^2=6,15$, $p=0,013$); повышенным содержанием мочевины и, особенно, креатинина – $50,3\%$ против $32,9\%$ ($\chi^2=13,86$, $p=0,0002$). Установлена также более высокая частота формирования гипогликемии – $36,8\%$ против $25,9\%$ ($\chi^2=6,16$, $p=0,013$). У детей, вынужденно рожденных путем КС, выявлен снижающий эффективность адаптации гормональный дисбаланс, в виде нарушения соотношения между уровнем тиреотропного гормона и тироксина при значительном снижении последнего ($15,9 \pm 0,91$ пмоль/мл против $18,8 \pm 0,85$ пмоль/мл, $p=0,042$); показана более высокая частота гипокортизолемии – $10,3\%$ против $3,2\%$ детей, рожденных естественным путем ($\chi^2=8,13$, $p=0,004$), особенно у незрелых детей с ГВ 32-34 недели – $42,7\%$ против $13,3\%$ ($p=0,007$).

Показано, что тяжесть состояния у доношенных детей, извлеченных экстренным КС, способствовала значимому повышению частоты гипогликемии ($53,3\%$ против 4% , $p=0,0001$), а также возникновению лактацидоза ($33,3\%$, $p=0,0001$), гипопроteinемии (20% , $p=0,0001$) при отсутствии данных нарушений среди доношенных, извлеченных плановым КС. У недоношенных детей нарастание тяжести внутриутробной гипоксии, повлекшее за собой экстренное извлечение путем КС, способствовало повышению частоты лактацидоза ($55,4\%$ против 30% , $p=0,006$), гипопроteinемии ($35,9\%$ против $16,6\%$, $p=0,019$) при сравнении с детьми аналогичного возраста, извлеченными плановым КС. Возможными факторами риска развития более выраженной метаболической дизадаптации у детей, извлеченных путем КС, были низкая частота первого прикладывания к груди матери в родовом зале – $64,4\%$ против $77,2\%$ ($\chi^2=8,75$, $p=0,003$), более частое нарушение совместного пребывания ребенка и матери в неонатальном периоде – $68,2\%$ против $58,9\%$ ($\chi^2=4,33$, $p=0,037$); позднее начало естественного вскармливания – $6,4 \pm 4,84$ суток против $3,6 \pm 3,79$ суток ($p=0,004$) при сравнении с естественно рожденными детьми, особенно у незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели ($12,4 \pm 4,42$ суток).

Среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных оперативным путем, чаще диагностированы кардиальные нарушения: $77,9\%$ против $63,7\%$ группы

сравнения ($\chi^2=11,32$, $p=0,0008$). У трети детей установлен сочетанный вариант (32% против 10,8%, $\chi^2=28,15$, $p=0,0001$), представленный комбинацией дилатационных изменений, неонатальной легочной гипертензии, диастолической дисфункции миокарда и нарушением ритма сердца (рис.1).



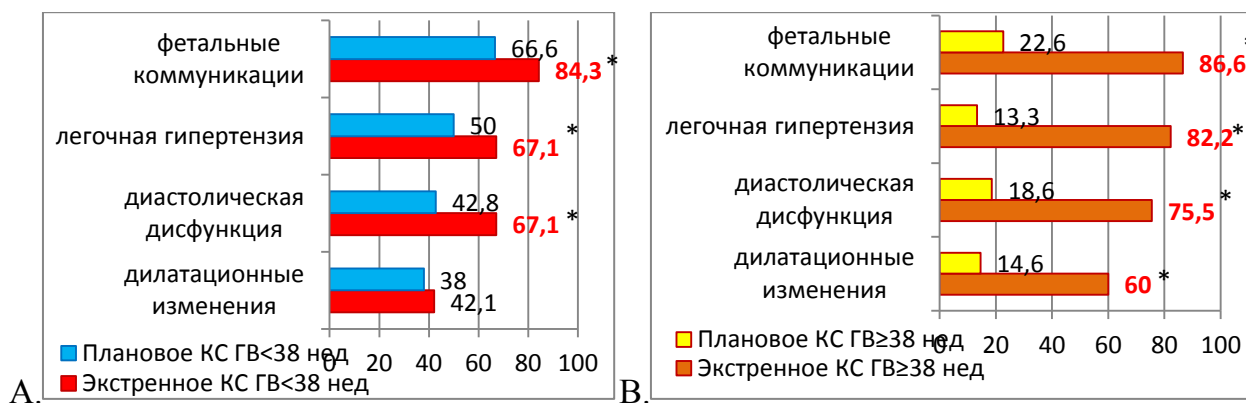
Примечание: 1 - сочетанные дилатационные изменения; 2 - бивентрикулярная диастолическая дисфункция; 3 - функционирование фетальных коммуникаций; 4 - легочная гипертензия; # - достоверность различий детей групп сравнения при $p<0,05$; * - достоверность различий со здоровыми детьми при $p<0,05$

Рисунок 1. Частота структурно-гемодинамических изменений сердца, зарегистрированных в неонатальном периоде, у детей исследуемых групп

У детей, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных абдоминальным путем, по сравнению с естественно рожденными установлено более частое формирование дилатационных изменений ($\chi^2=6,53$, $p=0,010$), бивентрикулярной диастолической дисфункции ($\chi^2=8,25$, $p=0,004$), а у детей, по тяжести состояния извлеченных КС на сроке 32-34 недели, установлены наиболее низкие показатели систолической функции левого желудочка: фракция выброса $53,6\pm 0,46\%$ против $55,8\pm 0,39\%$ у детей аналогичной зрелости, рожденных естественным путем ($p=0,043$). В группе рожденных путем КС по сравнению с рожденными естественным путем выявлено снижение показателя диастолической функции E/A: в левом желудочке - $0,79\pm 0,01$ против $0,82\pm 0,01$ ($p=0,046$); в правом - $0,72\pm 0,01$ против $0,76\pm 0,01$ ($p=0,042$) соответственно.

У детей I группы чаще зарегистрированы сочетанные фетальные коммуникации (ООО+ОАП) ($\chi^2=6,44$, $p=0,011$) и легочная гипертензия ($\chi^2=10,56$, $p=0,001$), особенно среди детей с ГВ 32-34 недели - 88% против 50% ($\chi^2=12,66$, $p=0,0004$). Кроме того у этих детей установлены более высокие значения среднего давления в легочной артерии (МРАР) - $28,7\pm 1,05$ ммртст против $24,1\pm 1,42$ ммртст ($p=0,047$) в группе сравнения. Установлено, что предиктором развития дизадаптационно-дилатационного ремоделирования сердца в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, является сочетанное влияние высокого давления в легочной артерии (МРАР более 25ммртст) и расстройства диастолической функции по бивентрикулярному типу при E/A менее 0,9 ($F=13,16$, $p=0,0003$; RR = 1,90 (95% ДИ 1,53 - 3,15, $\chi^2 = 36,10$ $p=0,0001$); чувствительность - 85,2%, специфичность - 86,8%, точность - 85,7%).

Кардиальные изменения были максимально выражены у детей, тяжесть состояния которых потребовала извлечения путем экстренного КС (рис. 2).



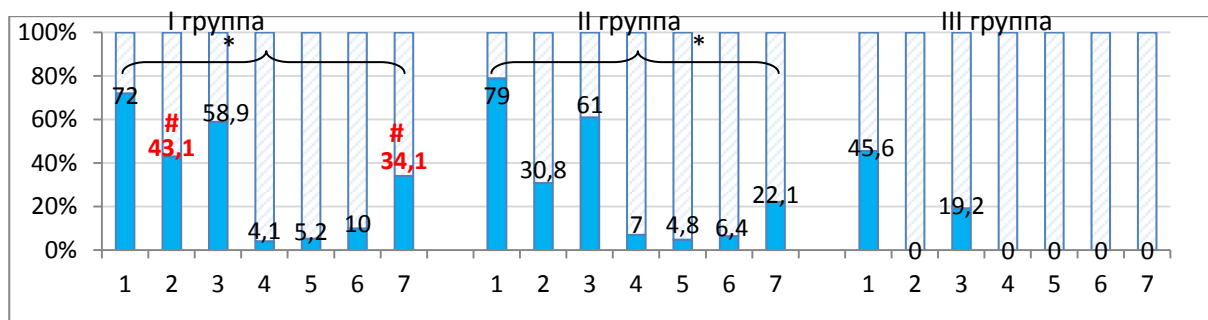
Примечание: А. – новорожденные с ГВ < 38 недель; В - новорожденные с ГВ ≥ 38 недель; * - достоверность различий при $p < 0,05$

Рисунок 2. Представленность структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы в зависимости от экстренности кесарева сечения

Тяжесть состояния доношенных детей, экстренно извлеченных путем КС, способствовала более высокой представленности (почти в 4 раза) функционирующих фетальных коммуникаций ($\chi^2=46,29$, $p=0,0001$), легочной гипертензии ($\chi^2=56,02$, $p=0,0001$), диастолической дисфункции ($\chi^2=37,93$, $p=0,0001$), дилатационных изменений сердца ($\chi^2=26,71$, $p=0,0001$) при сравнении с доношенными, рожденными плановым КС. Влияние внутриутробной гипоксии на состояние недоношенных детей в целом приносило высокую частоту кардиальных нарушений, однако в результате ее прогрессирования у детей, извлеченных по экстренным показаниям, установлена более высокая частота функционирующих фетальных коммуникаций ($\chi^2=6,20$, $p=0,012$), легочной гипертензии ($\chi^2=4,01$, $p=0,045$), диастолической дисфункции ($\chi^2=7,88$, $p=0,005$).

Оценка электрофизиологической активности сердца выявила у детей I группы против группы сравнения более низкие значения базовых показателей сердечного ритма – частоты сердечных сокращений (ЧСС) в период бодрствования и сна и среднесуточной ЧСС, более выраженные признаки электрической нестабильности миокарда по средней продолжительности интервала QTc - $424,1 \pm 3,15$ мс против $415,5 \pm 2,46$ мс ($p=0,048$) и более высокой частоте патологических пауз ритма (более 1100мс) - 18,9% против 10,3% ($\chi^2=6,49$, $p=0,010$), особенно у незрелых детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели – 45,2% против 20% ($\chi^2=4,92$, $p=0,026$). Из нарушений сердечного ритма чаще регистрировалась брадикардия (43,1% против 30,8%, $\chi^2=7,22$, $p=0,007$), особенно у детей с ГВ 32-34 недели - 57,1% против 26,6% ($\chi^2=6,58$, $p=0,010$), а также сочетанные нарушения ритма (рис. 3).

Перенесенная внутриутробная гипоксия и последующее извлечение путем КС способствовало у детей I группы увеличению средних значений показателей variability ритма сердца (BPC) rMSSD и pNN50 в неонатальном периоде относительно результатов детей группы сравнения с наиболее выраженными изменениями у незрелых детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС на сроках гестации 32-34 недели (табл.2), а также высокой частоте патологических значений BPC.



Примечание: 1- тахикардия, 2- брадикардия, 3-наджелудочковая экстрасистолия, 4-миграция водителя ритма, 5-эктопические ритмы, 6-СА-блокада, 7-сочетанные нарушения ритма; # - достоверность различий детей групп сравнения при $p < 0,05$; * - достоверность различий со здоровыми детьми при $p < 0,05$

Рисунок 3. Частота нарушений ритма у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Таблица 2. Анализ некоторых временных показателей variability ритма сердца у детей исследуемых групп

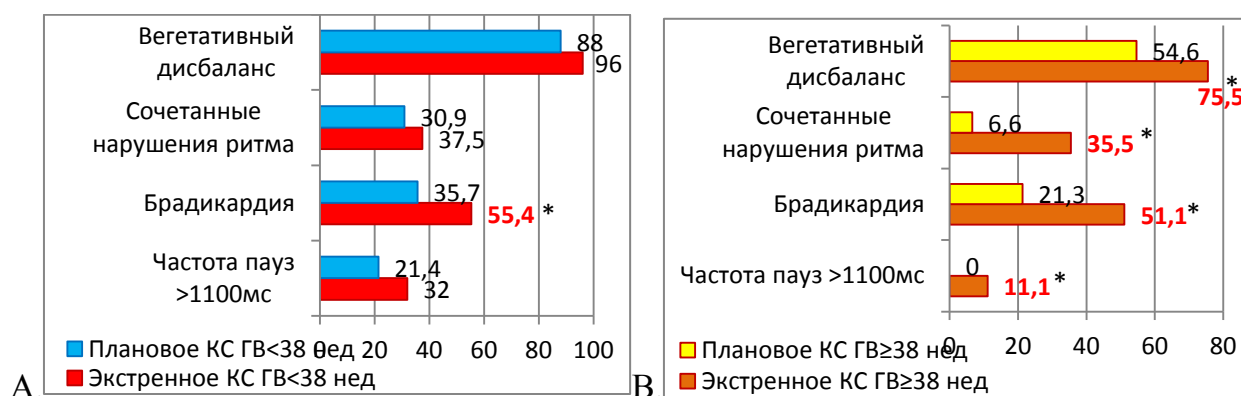
Показатели $M \pm m$	I гр., $n=290$			II гр., $n=185$			III гр., $n=57$
	1п, $n=42$	2п, $n=128$	3п, $n=120$	1п, $n=30$	2п, $n=80$	3п, $n=75$	
MEAN, мсек	361-496 413,6 \pm 3,81	369-512 439,9 \pm 6,44	391-557 459,1 \pm 6,78	298-437 406,6 \pm 6,72*	397-495 445,1 \pm 5,29	413-620 457,3 \pm 5,23	393,5 \pm 4,83
	438,4 \pm 5,21*			446,4 \pm 5,81*			
SDNN, мсек	27,4-98,6 64,1 \pm 4,64	27,5-98,2 58,4 \pm 2,94	32,6-122,4 66,7 \pm 3,88	39,5-81,6 60,1 \pm 4,52	27,6-87,4 57,7 \pm 4,82	35,2-104,3 66,5 \pm 2,61	46,5 \pm 2,37
	64,7 \pm 3,51*			63,9 \pm 3,59 *			
rMSSD, мсек	14,8-129,7 75,7 \pm 4,99#	9,7-92,06 37,3 \pm 3,46	11,2-108,3 36,1 \pm 4,17	14,3-87,2 54,1 \pm 3,21	6,7-55,2 33,9 \pm 5,49	9,7-128,5 33,3 \pm 2,15	23,4 \pm 1,84
	46,8 \pm 3,82# *			35,9 \pm 3,68 *			
pNN50, %	0,4-27,6 6,1 \pm 0,58#	0,2-14,9 3,3 \pm 0,46	0,3-14,8 3,7 \pm 0,76	0,3-10,4 4,8 \pm 0,33	0,1-10,5 3,1 \pm 0,46	0,7-23,2 3,9 \pm 0,53	1,1 \pm 0,31
	4,5 \pm 0,41 #*			3,3 \pm 0,39 *			

Примечание: # - достоверность различий детей групп сравнения при $p < 0,05$; * - достоверность различий со здоровыми детьми при $p < 0,05$

Полученные результаты выявили наличие вегетативного дисбаланса с ослаблением симпатических влияний у детей, рожденных путем КС, особенно недоношенных, определявшего более частое формирование у них брадизависимых нарушений ритма сердца ($F=22,46$, $p=0,0001$) и патологических пауз ритма ($F=11,96$, $p=0,0009$), а дальнейшее исследование установило его значимость в развитии дисфункции головного мозга ($F=39,04$, $p=0,0001$). Установлено, что увеличение показателей variability ритма ($rMSSD > 29$ мсек и $pNN50 > 1,5\%$) ассоциировано с развитием гемодинамически значимых пауз ритма, эпизодов СА-блокады ($F=16,15$, $p=0,0001$; $RR = 1,83$ (95%ДИ 1,48 – 6,22, $\chi^2 = 11,47$ $p=0,008$); чувствительность – 80,9%, специфичность – 79,5%, точность – 80,3%), которые (особенно у недоношенных)

согласно данным литературы могут быть связаны с возникновением апноэ (Прахов А.В., 2008; Крутова А.В. и др., 2015; Макаров Л.М., 2017; Lee A.C. et al., 2011; Elder D.E. et al., 2011).

Выявлено, что тяжесть состояния доношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, значительно повышала частоту вегетативного дисбаланса ($\chi^2=5,24$, $p=0,022$), брадикардии ($\chi^2=11,37$, $p=0,0007$), сочетанных нарушений ритма ($\chi^2=16,26$, $p=0,0001$), патологических пауз ритма ($p=0,006$) при сравнении с рожденными плановым КС (рис. 4). Среди недоношенных детей дефицит симпатических влияний и ассоциированные с ним бради- и сочетанные аритмии диагностировались в целом с более высокой и сопоставимой частотой вне зависимости от экстренности КС, за исключением более значительной представленности брадикардии у детей, перенесших тяжелую гипоксию и извлеченных путем КС по экстренным показаниям – 55,4% против 35,7% ($\chi^2=4,94$, $p=0,026$).



Примечание: А. – новорожденные с ГВ < 38 недель; В - новорожденные с ГВ ≥ 38 недель; * - достоверность различий при $p < 0,05$

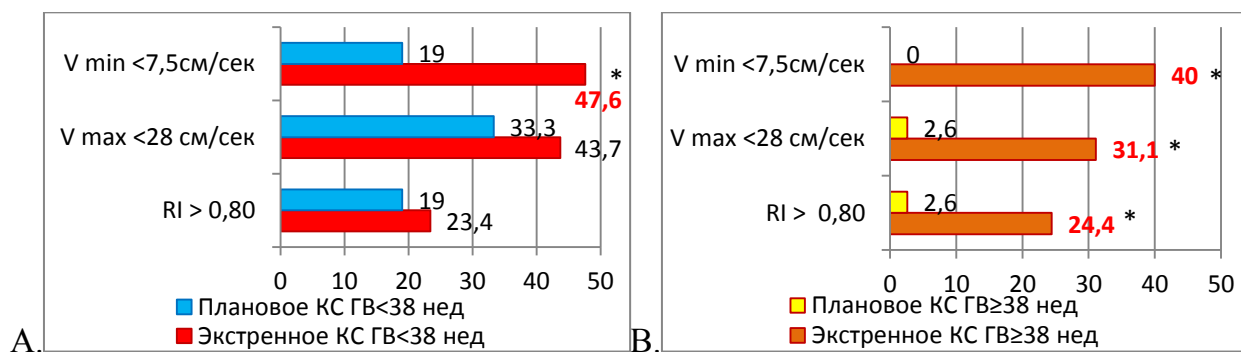
Рисунок 4. Частота нарушений электрофизиологических показателей ритма сердца в зависимости от экстренности кесарева сечения

Изучение структурно-гемодинамических особенностей головного мозга показало у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, превалирование изолированных ишемических изменений и широкий диапазон нарушений сосудистого тонуса, указывающий на нарушение процессов ауторегуляции церебральной гемодинамики. У половины пациентов в каждой группе выявлено снижение индекса резистентности сосудов (RI). Но у детей, извлеченных путем КС, против рожденных естественным путем прослежена тенденция к более частому повышению RI вследствие гипоперфузии головного мозга, особенно среди незрелых детей с ГВ 32-34 недели – 22,3% против 12,7% ($\chi^2=4,09$, $p=0,043$).

Выраженность нарушений церебральной гемодинамики у новорожденных I группы подтверждалась более низкими значениями диастолической скорости кровотока ($8,7 \pm 0,33$ см/сек против $9,9 \pm 0,38$ см/сек в группе сравнения, $p=0,042$) с минимальными значениями у детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели - $6,4 \pm 0,42$ см/сек против $7,7 \pm 0,56$ см/сек ($p=0,032$) у естественно рожденных аналогичного возраста. Частота гипоперфузии мозга была выше среди незрелых новорожденных, по тяжести

состояния извлеченных путем КС по экстренным показаниям на сроках 32-34 недели: V_{max} (<28 см/сек) - 66,6% против 40% ($\chi^2=5,04$, $p=0,024$); V_{min} (<7,5см/сек) - 71,4% против 26,6% ($\chi^2=14,07$, $p=0,0002$). Установлено, что у детей, перенесших гипоксию, гипоперфузию мозга в раннем неонатальном периоде на фоне высокого тонуса сосудов ($RI>0,8$) в совокупности со снижением линейных скоростей кровотока ($V_{max}<28$ см/сек и $V_{min}<7,5$ см/сек) в передней мозговой артерии следует рассматривать как один из факторов риска формирования постгипоксической энцефалопатии с расстройствами сна ($F=6,00$, $p=0,014$; $RR = 1,29$ (95%ДИ 1,17 – 1,41, $\chi^2 = 6,54$ $p=0,013$); чувствительность – 86,3%, специфичность – 83,5%, точность - 84,5%).

Выявлено, что у доношенных новорожденных, извлеченных по экстренным показаниям, чаще регистрировалось обеднение мозгового кровотока на фоне высокого тонуса сосудов ($RI>0,8$) у 24,4% детей ($p=0,0003$) в сочетании с обеднением систолического кровотока (V_{max}) у 31,1% ($p=0,0001$), диастолического кровотока (V_{min}) у 40% ($p=0,0001$) при единичных случаях гипоперфузии мозга у доношенных детей после планового извлечения путем КС (рис. 5).

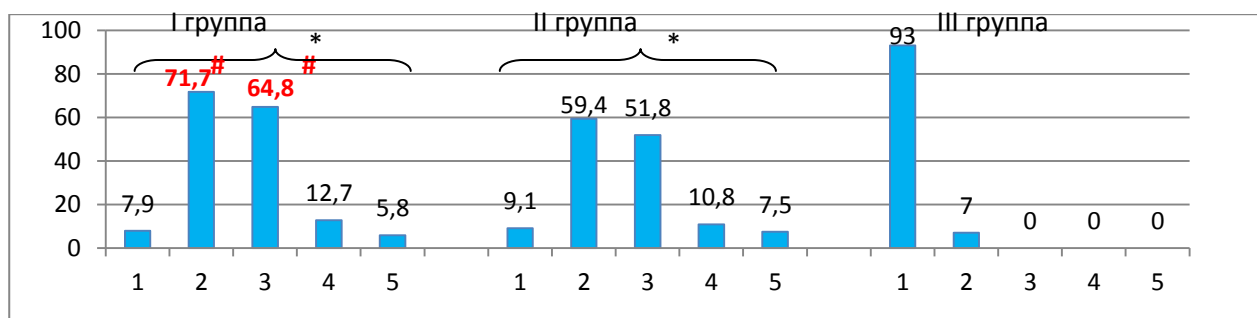


Примечание: А. – новорожденные с ГВ<38 недель; В - новорожденные с ГВ ≥ 38 недель; * - достоверность различий при $p<0,05$

Рисунок 5. Частота нарушений церебральной гемодинамики в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения

У недоношенных новорожденных на фоне перенесенной внутриутробной гипоксии вне зависимости от экстренности извлечения путем КС показана сопоставимо высокая частота гипоперфузии мозга. Однако тяжесть состояния и экстренное извлечение путем КС незрелых детей значительно увеличивало частоту обеднения диастолического кровотока (V_{min}) - 47,6% против 19% недоношенных, извлеченных плановым КС ($\chi^2=10,73$, $p=0,001$).

Оценка электрофизиологической активности головного мозга показала у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, низкую частоту формирования «возрастного» паттерна, независимо от способа родоразрешения - 7,9 и 9,1% против 93% у здоровых детей ($p=0,0001$) соответственно (рис.6).



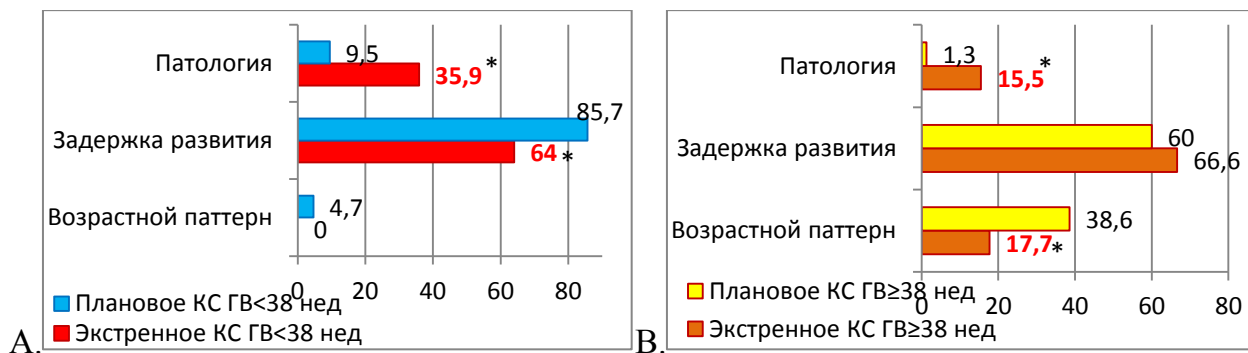
Примечание: 1-возрастной паттерн, 2-излишне прерывистый паттерн, 3- искажение топографии основной активности, 4-низкоамплитудная недифференцированная активность, 5-пароксизмальные изменения; # - достоверность различий детей групп сравнения при $p < 0,05$; * - достоверность различий со здоровыми детьми при $p < 0,05$

Рисунок 6. Структура паттернов ЭЭГ сна у детей исследуемых групп в неонатальном периоде.

Установлено, что дети I группы чаще имели задержку созревания биоэлектрической активности головного мозга в виде излишне прерывистого паттерна ЭЭГ - 71,7% против 59,4% ($\chi^2=7,68$, $p=0,005$) особенно среди рожденных на сроках 35-37 недель (74,2% против 60%, $\chi^2=4,63$, $p=0,031$) и 32-34 недели (65% против 50,6%, $\chi^2=3,93$, $p=0,047$) в сравнении с детьми, рожденными естественным путем. Также среди извлеченных путем КС чаще регистрировались патологические изменения активности мозга в виде искажения топографии амплитудного максимума основной активности (фронтальная медленноволновая дизритмия) – 64,8% против 51,8% ($\chi^2=7,86$, $p=0,005$) с достоверными различиями среди недоношенных, извлеченных на сроках 35-37 недель (87,5% против 76,2%, $\chi^2=4,45$, $p=0,034$). Низкоамплитудная недифференцированная активность и судорожная готовность регистрировались реже и с сопоставимой частотой независимо от способа родоразрешения. Частота формирования незрелых и патологических паттернов ЭЭГ у детей, рожденных путем КС, находилось в обратной зависимости от ГВ ($r=-914$, $p=0,0001$); в прямой зависимости от тяжести ЦИ ($r=738$, $p=0,002$) и выраженности нарушений церебральной гемодинамики ($r=856$, $p=0,001$).

Установлено, что функциональная активность головного мозга у детей, по тяжести состояния извлеченных путем экстренного КС, характеризовалась более выраженными нарушениями при сравнении с рожденными в плановом порядке за счет повышения частоты патологических паттернов ЭЭГ у 35,9% недоношенных ($\chi^2=10,63$, $p=0,001$) и 15,5% доношенных детей ($p=0,002$) (рис. 7). Паттерны ЭЭГ, соответствующие возрастной норме, у доношенных детей, перенесших гипоксию и извлеченных экстренным КС, зарегистрированы лишь в 17,7% против 38,6% извлеченных плановым КС ($\chi^2=5,75$, $p=0,016$). Установлена высокая частота паттернов ЭЭГ, характеризующих «задержку развития» и у доношенных, и особенно, у недоношенных детей вне зависимости от экстренности КС, что согласуется с данными литературы о снижении функциональной активности головного мозга в неонатальном периоде у детей, рожденных путем КС, за счет нарушения активации высших нервных и гуморальных центров в условиях исключения родового акта (Рязанова К.С. и др., 2012; Морозова А.Ю.

и др., 2015; Berghenegouwen L.A. et al., 2014; Radouani M.A. et al., 2015).



Примечание: А. – новорожденные с ГВ < 38 недель; В - новорожденные с ГВ ≥ 38 недель; * - достоверность различий при $p < 0,05$

Рисунок 7. Частота нарушений биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от экстренности кесарева сечения.

Изучение структурно-гемодинамических особенностей почек показало, что за счет более выраженных нарушений ренальной гемодинамики у детей, рожденных путем КС, чаще формируется ишемическая нефропатия - в 37,2% против 29,7% ($\chi^2=8,16$, $p=0,004$). Частота гипоперфузии почек, снижающей по данным литературы перфузионную способность почек и способствующей активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Ольхова Е.Б., 2012; Сафина А.И. и др., 2016; Nasar Y.A.V. et al., 2013; Botwinski S.A. et al., 2014), за счет низкой систолической скорости ренального кровотока ($V_{max} < 20$ см/сек) была достоверно выше среди незрелых новорожденных, по тяжести состояния извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели – 30,9% против 10% от естественных родов ($\chi^2=4,44$, $p=0,035$). Выраженность изменений почечной гемодинамики у новорожденных I группы подтверждали более низкие показатели диастолической скорости кровотока - $7,2 \pm 0,53$ см/сек против $7,9 \pm 0,78$ см/сек ($p=0,044$), особенно среди незрелых детей 1-й подгруппы ($5,3 \pm 0,61$ см/сек против $7,6 \pm 0,63$ см/сек, $p=0,040$) и 2-й подгруппы ($7,2 \pm 0,51$ см/сек против $8,1 \pm 0,93$ см/сек, $p=0,046$). У четверти детей I группы сформировалась венозная дисциркуляция с максимальной частотой среди пациентов с ГВ 32-34 недели - 71,4% против 46,6% естественно рожденных ($\chi^2=4,52$, $p=0,033$).

Следует отметить, что ишемическое поражение почек чаще диагностировано среди детей, извлеченных экстренным КС, как среди доношенных (22,2% против 1,3%, $p=0,0002$), так и среди недоношенных (62,5% против 40,4%, $\chi^2=6,26$, $p=0,012$) при сравнении с детьми, извлеченными путем КС по плановым показаниям.

Таким образом, среди новорожденных, перенесших гипоксию, особенности состояния детей, извлеченных путем КС, особенно по экстренным показаниям, обуславливали большую частоту и выраженность дизадаптационных нарушений. Анализ акушерско – гинекологического анамнеза матерей групп сравнения позволил выявить неоднозначный вклад негативных факторов антенатального и интранатального периодов, которые в ряде случаев затрудняли рост и развитие плода, чаще формировали функциональную незрелость детей к моменту рождения, осложняли течение

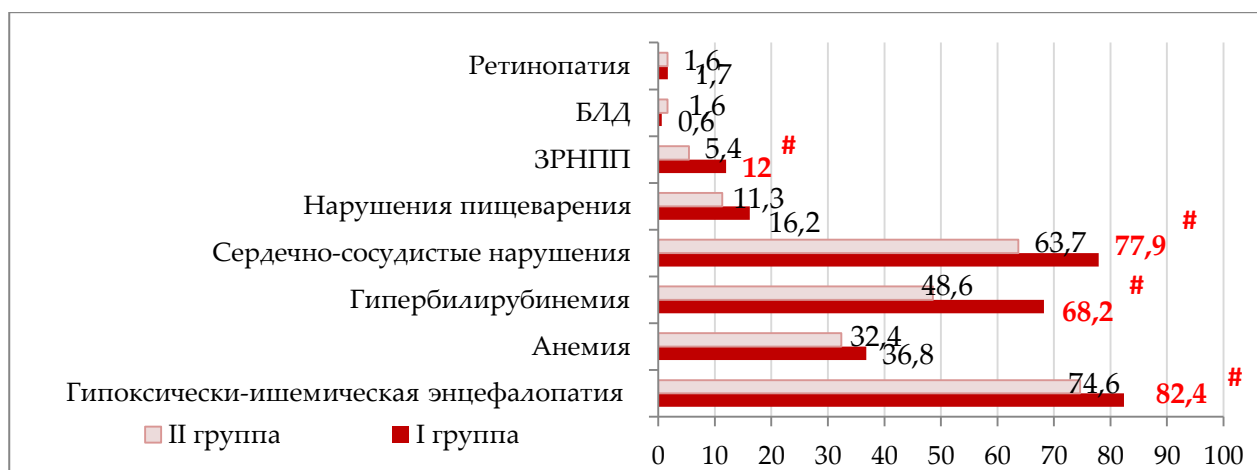
постнатальной адаптации, в развитие кардиоцеребральной дисфункции с более высоким риском ее реализации в неонатальном периоде у детей, рожденных путем КС (табл. 3).

Таблица 3. Анализ значимости некоторых факторов риска антенатального и интранатального периодов в развитии кардиоцеребральной дисфункции у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию

Факторы риска	I гр., n=290		II гр., n=185	
	RR	p	RR	p
социальные факторы	1,21 (95%ДИ 1,06 – 1,40)	0,023	1,18 (95%ДИ 1,04 – 1,34)	0,041
табакокурение	1,36 (95%ДИ 1,31 – 2,37)	0,021	1,24 (95%ДИ 1,18 – 1,78)	0,036
сочетанная соматическая патология	1,85 (95%ДИ 1,21 – 4,52)	0,001	1,16 (95%ДИ 1,15 – 1,45)	0,038
гипертензивные расстройства во время беременности и в родах	3,52(95%ДИ 2,32-11,38)	0,0001	1,62 (95%ДИ 1,53 – 3,23)	0,004
тубуло - интерстициальные болезни почек	1,54 (95%ДИ 1,33 – 1,68)	0,008	1,40 (95%ДИ 1,25 – 1,57)	0,015
воспалительные болезни женских тазовых органов	1,44 (95%ДИ 1,31 – 1,60)	0,010	1,23 (95%ДИ 1,10 – 1,37)	0,034
плацентарные нарушения	1,90 (95%ДИ 1,61 – 2,24)	0,001	1,24 (95%ДИ 1,15 – 1,70)	0,032
дистресс плода	3,16 (95%ДИ 1,76 – 9,71)	0,0001	-	-
преждевременная отслойка плаценты	2,53(95%ДИ 1,14 – 6,64)	0,0002	-	-
нарушение родовой деятельности	2,07(95%ДИ 1,82 – 5,23)	0,0002	1,07 (95%ДИ 0,35 – 1,37)	0,136
обвитие пуповиной	1,33(95%ДИ 0,35 – 4,23)	0,673	1,52(95%ДИ 1,47 – 3,19)	0,012
внутривенная анестезия	2,38(95%ДИ 1,18 – 4,09)	0,0002	-	-

Выраженность дизадаптационных нарушений приводила к более длительному пребыванию в стационаре детей, рожденных путем КС - 23,7±8,96 против 16,1±5,23 суток (p=0,009), особенно среди извлеченных по экстренным показаниям на сроках 32-34 недели - 37,4±10,18 суток против 22,6±9,78 суток у естественно рожденных аналогичной зрелости (p=0,004).

К окончанию неонатального периода у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, доминировала патология ЦНС, при этом у рожденных путем КС чаще проявлялись симптомы гипервозбудимости - 75,8% против 64,8% ($\chi^2=6,71$, p=0,009) и вегетативно-висцеральных нарушений – 52,7% против 36,2% ($\chi^2=12,43$, p=0,0004). Соматическая заболеваемость детей I группы была выше, чем естественно рожденных - на 1 ребенка регистрировалось 2,97 нозологии против 2,51 соответственно ($\chi^2=4,83$, p=0,028) (рис. 8). У этих детей, кроме гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных (P91.6), преобладали сердечно-сосудистые нарушения (P29), гипербилирубинемия (P59), замедленный рост и недостаток питания плода (P05), особенно среди незрелых детей, по тяжести состояния вынужденно извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели.

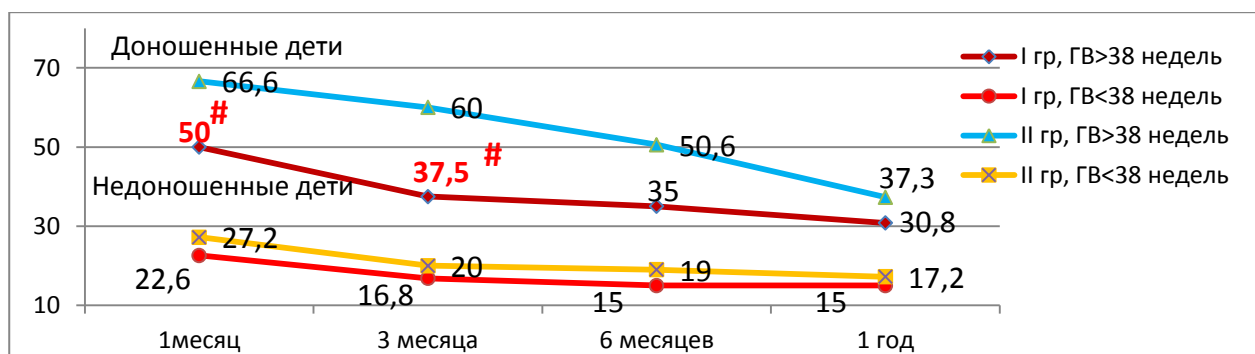


Примечание: БЛД – бронхо-легочная дисплазия; ЗРНПП – замедленный рост и недостаток питания плода; # - достоверность различий детей групп сравнения при $p < 0,05$

Рисунок 8. Структура соматической патологии у детей групп сравнения в неонатальном периоде.

Таким образом, показано, что у всех детей, перенесших внутриутробную гипоксию, период постнатальной адаптации был осложненным. При этом наибольшая частота и выраженность изменений зарегистрирована у детей, которые были вынужденно извлечены путем экстренного КС. Кроме того подтверждено, что извлечение путем КС, препятствуя развитию тяжелых жизнеугрожающих состояний, в то же время способствует формированию некоторых особенностей постнатальной адаптации, связанных с нарушением активации нейроэндокринных центров, происходящей в процессе физиологических родов, что нарушало формирование защитно-приспособительных реакций плода и новорожденного. Следствием этого явилось более частое развитие у детей, перенесших гипоксию и рожденных путем КС, особенно по экстренным показаниям, катаболической направленности обменных процессов и вегетативного дисбаланса с дефицитом адаптационно-трофических симпатических влияний, формирование неонатальной легочной гипертензии и ассоциированных с ней структурно-функциональных изменений сердца. Более того, стартовавшие под влиянием перенесенной гипоксии патологические процессы, поддерживаемые вегетативным дисбалансом, изменяли ауторегуляцию церебрального кровотока и, на фоне нарушения стимуляции регулирующих систем ЦНС, способствовали изменению биоэлектрической активности головного мозга с развитием кардиocereбральной дисфункции.

Несомненный вклад в эффективность адаптационного процесса и формирование здоровья детей раннего возраста вносит естественное вскармливание. При анализе динамики естественного вскармливания детей на протяжении первого года жизни установлено, что среди рожденных путем КС уже к концу неонатального периода частота естественного вскармливания была достоверно ниже, чем в группе сравнения - 33,7% против 43,2% ($\chi^2=4,30$, $p=0,038$) и оставалась более низкой на протяжении всего первого года жизни (рис. 9).

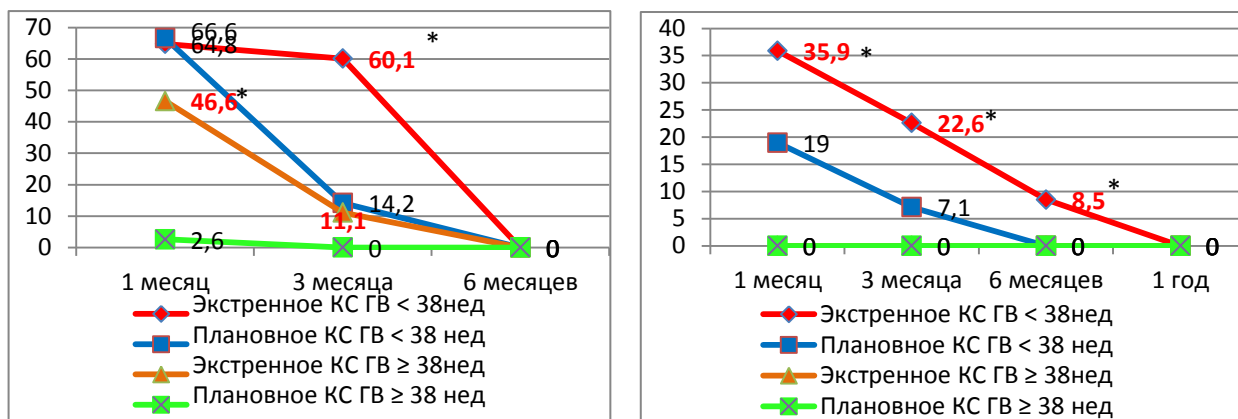


Примечание: # - достоверность различий детей групп сравнения при $p < 0,05$

Рисунок 9. Анализ динамики грудного вскармливания детей групп сравнения на первом году жизни

Среди доношенных к 3-м месяцам в I группе только 1/3 часть детей получала грудное молоко (против 60% в группе сравнения, $\chi^2=9,40$, $p=0,002$). У недоношенных, извлеченных КС, в течение всего первого года жизни показана тенденция к более низкой частоте естественного вскармливания, на которую чаще оказывало влияние отсроченное первое прикладывание к груди ($F=8,36$, $p=0,01$); нарушение кратности последующих кормлений как по состоянию женщины ($F=6,14$, $p=0,02$), так и по состоянию новорожденного ($F=13,17$, $p=0,001$).

Динамический клинико-инструментальный контроль на протяжении первого года жизни выявил у детей, рожденных оперативным путем, замедленную редукцию дизадаптационных нарушений, особенно среди недоношенных. Именно в I группе к 3-м месяцам жизни сохранялась более высокая частота диастолической дисфункции – 30,3% против 19,4% ($\chi^2=6,94$, $p=0,008$) и легочной гипертензии - 11% против 5,4% ($\chi^2=4,44$, $p=0,035$), которая к 6 месяцам имела место у 11 недоношенных детей, рожденных путем КС, и не выявлялась у детей, рожденных естественным путем ($p=0,004$). Следует отметить, что наиболее замедленные восстановительные процессы выявлены у недоношенных детей, извлеченных путем КС по экстренным показаниям (рис. 10). При сравнении с детьми аналогичного возраста, рожденными плановым КС, у них к возрасту 3 месяца сохранялась бивентрикулярная диастолическая дисфункция в 60,1% против 14,2% ($\chi^2=26,63$, $p=0,0001$) и легочная гипертензия в 22,6% против 7,1% ($\chi^2=4,98$, $p=0,025$), которая персистировала у 8,5% до 6 месяцев. У доношенных детей, экстренно извлеченных путем КС, восстановительные процессы происходили более эффективно и после 3 месяцев показатели были сопоставимы с детьми, рожденными плановым КС.

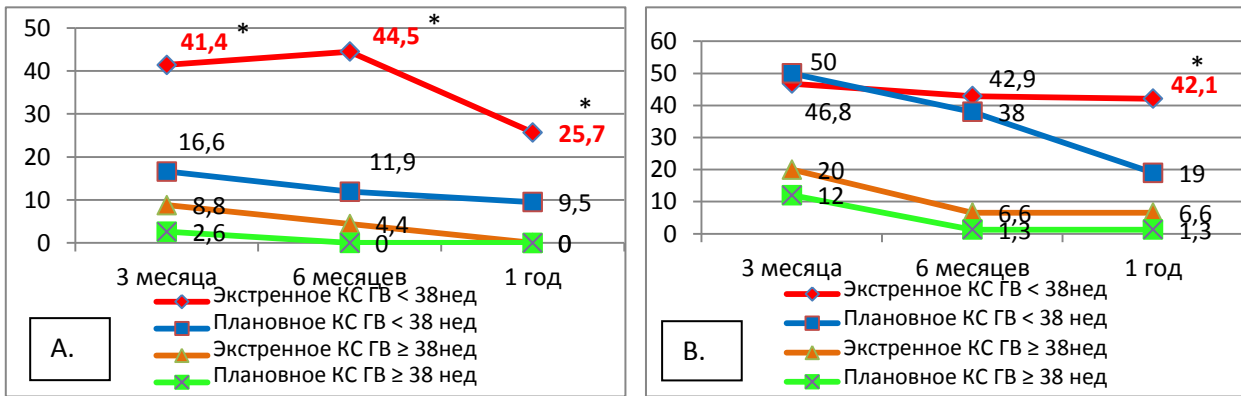


Примечание: А – динамика бивентрикулярной диастолической дисфункции, В – динамика легочной гипертензии; * - достоверность различий при $p < 0,05$

Рисунок 10. Динамика частоты бивентрикулярной диастолической дисфункции и легочной гипертензии на первом году жизни у детей, перенесших гипоксию, в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

У всех детей, перенесших внутриутробную гипоксию, с возрастом происходило постепенное восстановление базовых характеристик сердечного ритма. Однако у детей, извлеченных путем КС, на протяжении всего первого года жизни сохранялась более низкая среднесуточная ЧСС и ригидный циркадный профиль. Патологические паузы ритма регистрировались у детей I группы на протяжении всего исследуемого периода и к возрасту 1 год сохранялись в 6,5% наблюдений ($p=0,0001$) с наиболее высокой частотой 23,8% ($p=0,002$) у детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС на сроках гестации 32-34 недели, при полной редукции патологии у детей, рожденных естественным путем.

Выявлено также замедленное восстановление показателей ВРС, что отражало длительно сохранявшийся вегетативный дисбаланс. Среди рожденных путем КС частота патологических значений $rMSSD$ в возрасте 6 месяцев составляла 56,8% против 43,7% у естественно рожденных ($\chi^2=7,78, p=0,005$), к 1 году - 24,8% против 17,8% ($p > 0,05$). Патологические значения $rNN50$ у детей I группы выявлялись чаще: в возрасте 6 месяцев - 68,9% против 58,3% ($\chi^2=5,55, p=0,018$), в 1 год - 33,7% против 24,8% ($\chi^2=4,26, p=0,039$). При этом среди пациентов I группы наиболее замедленное восстановление электрофизиологической активности сердца установлено у недоношенных детей, извлеченных путем КС по экстренным показаниям. На протяжении всего первого года жизни у них регистрировалась высокая представленность нарушений ритма сердца и к возрасту 1 год частота брадикардии составляла 25,7% против 9,5% ($\chi^2=4,91, p=0,026$), а экстрасистолии 42,1% против 19% ($\chi^2=7,31, p=0,006$) при сравнении с детьми аналогичного возраста, извлеченными путем КС в плановом порядке (рис. 11).



Примечание: А – динамика брадикардии, В – динамика экстрасистолии; * - достоверность различий при $p < 0,05$

Рисунок 11. Динамика частоты брадикардии и экстрасистолии на первом году жизни у детей, перенесших гипоксию, в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

У недоношенных детей на протяжении первого года жизни независимо от экстренности извлечения наблюдалась наиболее высокая и сопоставимая представленность увеличения показателей variability ритма сердца (rMSSD 86,7% и 80,9%, pNN50 92,9% и 85,7%, $p > 0,05$) с тенденцией к большей частоте среди детей, извлеченных по экстренным показаниям. К возрасту 1 год патологические значения показателей rMSSD сохранялись у 38,2% и 33,3%, а pNN50 в 53,1% и 40,4% недоношенных. Среди доношенных, перенесших гипоксию и извлеченных экстренным КС, частота нарушений ВРС значительно превышала таковую у детей, рожденных КС по плановым показаниям. У них повышение rMSSD к 6 месяцам зарегистрировано в 51,1% против 24% ($\chi^2=9,19$, $p=0,002$), а повышение pNN50 имело место на протяжении всего периода наблюдения, сохраняясь к 1 году в 22,2% против 4% (критерий Фишера $p=0,001$).

Динамика показателей церебрального кровотока у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, независимо от способа родоразрешения соответствовала известным стадиям (Барашнев Ю.И., 2011). При этом у детей I группы в «фазу спазма» зарегистрирована тенденция к более высокому тону (RI) церебральных сосудов ($0,76 \pm 0,06$) относительно детей группы сравнения ($0,74 \pm 0,05$, $p > 0,05$). В период «расслабления сосудов» у доношенных детей, рожденных путем КС, зарегистрировано значительное снижение RI ($0,65 \pm 0,04$ против $0,68 \pm 0,03$ в группе сравнения, $p=0,036$), а у недоношенных с ГВ 32-34 недели RI оставался еще самым высоким (до $0,70 \pm 0,05$), что свидетельствовало о сохранявшихся регуляторных нарушениях. В «фазу восстановительных явлений» к возрасту 1 год у детей, рожденных путем КС, при сравнении с детьми, рожденными естественным путем, выявлено прогрессивное снижение RI - $0,59 \pm 0,03$ против $0,63 \pm 0,03$ ($p=0,044$) с более высокой частотой патологических значений RI ($< 0,65$) 84,5% против 56,2% ($\chi^2=46,30$, $p=0,0001$). Таким образом, у детей, извлеченных путем КС, особенно по экстренным показаниям, имело

место более выраженное и пролонгированное нарушение ауторегуляции церебрального кровотока по типу стойкого изменения тонуса артериальных сосудов.

Изучение динамики линейных скоростей кровотока выявило в «фазу спазма» у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, сопоставимое снижение систолической скорости кровотока, но у детей, рожденных путем КС, зарегистрировано более значимое снижение диастолического кровотока против детей, рожденных естественным путем - $12,3 \pm 4,02$ см/сек против $14,1 \pm 4,88$ см/сек ($p=0,005$). К возрасту 1 год в период наиболее выраженного снижения тонуса сосудов у детей I группы имело место сохранение недостаточного гемодинамического обеспечения головного мозга на фоне низких скоростных показателей кровотока: V_{\max} - $79,3 \pm 20,04$ см/сек против $83,4 \pm 18,27$ см/сек ($p=0,036$) и V_{\min} - $31,1 \pm 9,08$ см/сек против $32,5 \pm 9,78$ см/сек ($p>0,05$) в группе сравнения.

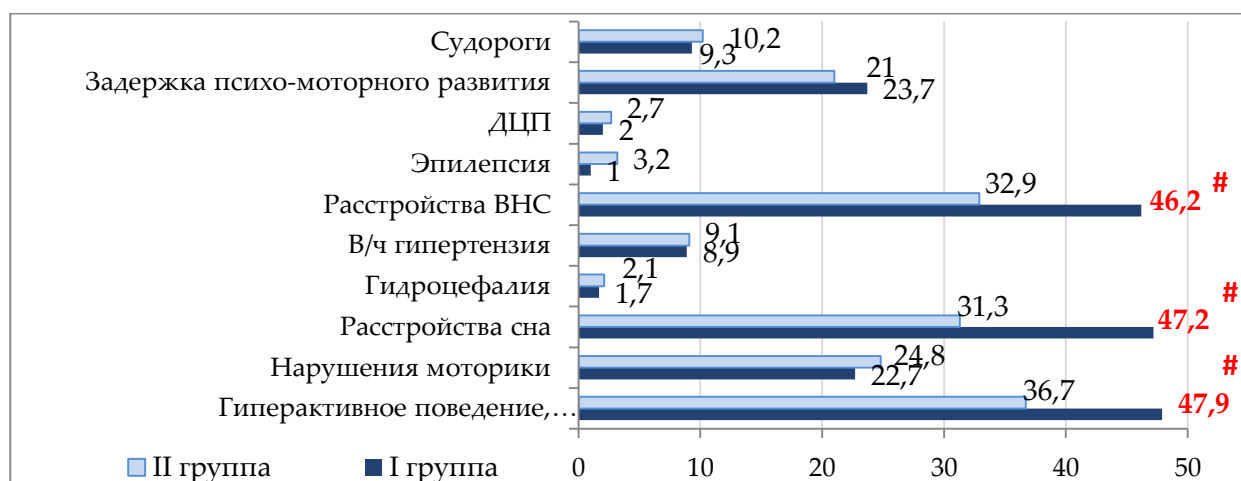
По мере созревания функциональной активности головного мозга у всех детей, перенесших внутриутробную гипоксию, во втором полугодии жизни превалирующей стала дисфункция регулирующих систем. При этом у извлеченных путем КС к году дисфункция зарегистрирована в 77,9% против 63,7% у естественно рожденных ($\chi^2=11,32$, $p=0,0008$), особенно среди детей, извлеченных на сроках 32-34 недели (85,8%). На фоне превалирующей дисфункции лимбических и ретикулярных структур у детей I группы чаще регистрировались нарушения в цикле сна – 48,6% против 38,3% ($\chi^2=4,79$, $p=0,028$) с более высокой частотой изменений среди извлеченных путем КС по экстренным показаниям и тенденция к более частому развитию пароксизмальных нарушений (31% против 25,4%, $p>0,05$).

Таким образом, на протяжении первого года жизни среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных оперативным путем установлено замедленное восстановление структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой, центральной и вегетативной нервной систем, особенно у извлеченных путем КС по экстренным показаниям.

С целью объективизации динамики психомоторного развития использованы количественные методы оценки с применением шкал «INFANIB» и «CAT/CLAMS». Изучение мышечно-постурального тонуса по шкале «INFANIB» показало сопоставимые результаты по среднему оценочному баллу в группах на протяжении первого года жизни с тенденцией к более низким значениям у детей, извлеченных путем КС, с достоверными различиями у детей, рожденных на сроке 35-37 недель, как в 3 месяца ($54,6 \pm 5,07$ против $65,5 \pm 4,32$, $p=0,047$), так и в 6 месяцев ($62,4 \pm 5,12$ против $71,8 \pm 3,03$, $p=0,049$) соответственно. К возрасту 1 год средние оценочные баллы в группах сравнения были сопоставимы и приближались к возрастным значениям. Но у детей I группы на протяжении первого года жизни установлена более низкая частота показателей диапазона «норма» с достоверными различиями в 3 месяца (18,9% против 27%, $\chi^2=4,26$, $p=0,039$). У недоношенных детей превалировали «транзиторные нарушения» с достоверными различиями среди детей, рожденных на сроке 35-37 недель в 6 месяцев (77,3% против 62,5%, $\chi^2=5,34$, $p=0,020$). У доношенных детей показатели были сопоставимы.

Оценка психомоторного развития по шкале «CAT/CLAMS» показала у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, замедленную динамику, особенно, среди недоношенных. Наиболее низкие и сопоставимые коэффициенты развития выявлены у детей, рожденных на сроках 32-34 недели, вне зависимости от способа рождения и к 1 году у них ни один из трех изучаемых параметров не достигал возрастной нормы. Значимые различия установлены у детей, извлеченных КС на сроке 35-37 недель, в 3 месяца по коэффициентам моторного ($52,5 \pm 2,06$ против $57,8 \pm 2,34$, $p=0,037$) и познавательного развития ($54,2 \pm 2,03$ против $59,8 \pm 2,12$, $p=0,029$), а к 6 месяцам - по коэффициенту моторного развития ($61,3 \pm 3,12$ против $68,4 \pm 1,43$, $p=0,023$) с восстановлением показателей до уровня «нормального развития» (более 75) к возрасту 1 год. Среди доношенных детей существенных различий не установлено.

У детей I группы к возрасту 1 год сохранялся высокий уровень неврологической патологии. На 1 ребенка, рожденного путем КС, приходилось 2,07 заболевания ЦНС против 1,74 у детей группы сравнения ($\chi^2=6,97$, $p=0,008$). Произошло снижение частоты синдрома гипервозбудимости в обеих группах ($p=0,0001$ в обеих группах), однако доля детей с гипервозбудимостью и гиперактивным поведением (F90) сохранялась высокой у детей, рожденных путем КС (рис. 12).



Примечание: # - достоверность различий детей групп сравнения при $p < 0,05$

Рисунок 12. Структура исходов перинатального поражения ЦНС к возрасту 1 год у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

Определен относительный риск данных состояний к возрасту 1 год у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем КС - $RR = 3,13$ (95% ДИ 1,28 – 7,63) ($\chi^2 = 27,21$ $p=0,0002$).

Одним из ведущих клинических проявлений синдрома гипервозбудимости у детей раннего возраста являются расстройства сна. К возрасту 1 год зарегистрирована более высокая частота нарушений сна (G47) у детей, извлеченных путем КС, особенно во 2-х и 3-х подгруппах ($\chi^2=5,45$, $p=0,019$ и $\chi^2=8,98$, $p=0,002$). Установлено, что расстройства сна коррелировали как с состояниями, относящимися к психической сфере ребенка - гиперактивным поведением, гипервозбудимостью ($r=0,862$, $p=0,001$), так и с

расстройствами вегетативной нервной системы ($r=0,647$, $p=0,02$). Относительный риск развития нарушений сна у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем КС, составлял $RR = 4,31$ (95%ДИ 1,76 – 10,54) ($\chi^2 = 32,18$, $p=0,0002$).

Предложен и запатентован «Способ прогнозирования формирования нарушений сна у детей из группы высокого перинатального риска в неонатальном периоде» (патент на изобретение № 2639862 от 22.12.2017) по результатам электроэнцефалографического исследования в режиме естественного дневного сна у доношенных детей в возрасте 7-14 дней, у недоношенных в скорректированном возрасте 36-38 недель на основании выявленных фоновых аномалий и расчета индексированных показателей паттерна ЭЭГ сна - индекса каудально-рострального градиента (ИКРГ) доминирующей активности и продолжительности интервалов (ПИ) между всплесками дельта активности. При ИКРГ более 2,0 и ПИ более 6сек прогнозировалось формирование нарушения сна на первом году жизни ($F=19,15$, $p=0,0001$; $RR = 2,64$ (95%ДИ 1,35 – 5,17, $\chi^2 = 27,96$ $p=0,0001$); чувствительность – 81,7%, специфичность – 93,2%, точность - 87%). Это дает возможность выявления изменений биоэлектрической активности головного мозга в цикле сна до появления клинически значимых нарушений.

У детей I группы оставалась высокой частота вегетативно-висцеральных расстройств (G90), особенно во 2-х ($\chi^2=5,31$, $p=0,021$) и 3-х ($\chi^2=4,96$, $p=0,026$) подгруппах. Проведена оценка относительного риска развития вегетативно-висцеральных нарушений у детей, извлеченных путем КС- $RR = 3,94$ (95% ДИ 1,57 – 9,87) ($\chi^2 = 27,46$ $p=0,0002$).

Независимо от способа родоразрешения происходило постепенное восстановление моторной функции. Однако среди вынужденно рожденных путем КС к году нарушения сохранялись более чем у пятой части детей. Наиболее тяжелое инвалидизирующее нарушение моторной функции в форме ДЦП сформировалось в 2% (6 детей) и 2,7% (5 детей) среди недоношенных пациентов обеих групп сравнения. Задержка психомоторного развития сохранялась у пятой части детей вне зависимости от способа рождения, особенно недоношенных с ГВ 32-34 недели.

Анализ ведущих факторов риска неонатального периода, определявших более выраженные функциональные нарушения ЦНС к возрасту 1 год у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных путем КС, выявил значимость комбинированного негативного влияния перенесенного лактатацидоза в сочетании с обеднением мозгового кровотока ($F=6,86$, $p=0,009$) и легочной гипертензией ($F=6,44$, $p=0,011$), а также вегетативного дисбаланса в совокупности с гипогликемией ($F=6,51$, $p=0,011$) и легочной гипертензией ($F=10,89$, $p=0,001$).

Анализ соматической заболеваемости показал, что к возрасту 1 год заболеваемость детей I группы носила сочетанный характер и была выше, чем среди детей группы сравнения - на 1 ребенка I группы приходилось 2,9 нозологий против 2,33 нозологии в группе сравнения ($\chi^2=8,67$, $p=0,003$) (рис.13).



Примечание: # - достоверность различий детей групп сравнения при $p < 0,05$

Рисунок 13. Структура соматической заболеваемости к возрасту 1 год у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

У детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения к году преобладали болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90) – в 73,4% и 69,7% ($\chi^2=0,77$, $p=0,378$). При этом у детей, рожденных путем КС, преобладала избыточность питания (E67), особенно среди доношенных – 43,3% против 26,6% ($\chi^2=5,50$, $p=0,019$). Установлен риск развития избыточности питания у детей, перенесших гипоксию и рожденных путем КС – $RR = 1,48$ (95%ДИ 1,04 – 2,10) ($\chi^2=3,56$, $p=0,032$).

В I группе чаще зарегистрированы болезни органов пищеварения (K00-K93) – в 70,3% против 49,7% ($\chi^2=20,44$, $p=0,0001$). Более трети детей, рожденных путем КС, имели функциональные расстройства кишечника (K59.1), формированию которых, несомненно, способствовала высокая частота дисбиоза (K63). У детей, извлеченных путем КС, чаще выявлялся атопический дерматит (L20)- 27,9% против 17,2% ($\chi^2=7,04$, $p=0,008$), течение которого чаще было сопряжено с дисбиотическими нарушениями, а также с симптомами лактазной недостаточности. У детей, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем КС, установлены риски развития дисбиотических нарушений ($RR = 2,68$ (95%ДИ 1,13 – 6,38) $\chi^2 = 18,52$, $p=0,0003$), функциональных нарушений кишечника ($RR = 1,36$ (95%ДИ 1,03 – 1,78) $\chi^2 = 5,37$, $p=0,024$), атопического дерматита ($RR = 5,70$ (95%ДИ 2,30 – 14,10) $\chi^2 = 31,02$, $p=0,0001$) к возрасту 1 год.

Установлено, что одним из значимых факторов риска неонатального периода, способствовавшим возникновению к возрасту 1 год заболеваний желудочно-кишечного тракта и кожи у детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС, являлось сочетанное влияние нарушения первого прикладывания к груди и

разобшенного пребывания матери и ребенка на первом месяце жизни ($F=4,97$, $p=0,026$), а также нарушение лактации у матерей в неонатальном периоде ($F=7,33$, $p=0,007$).

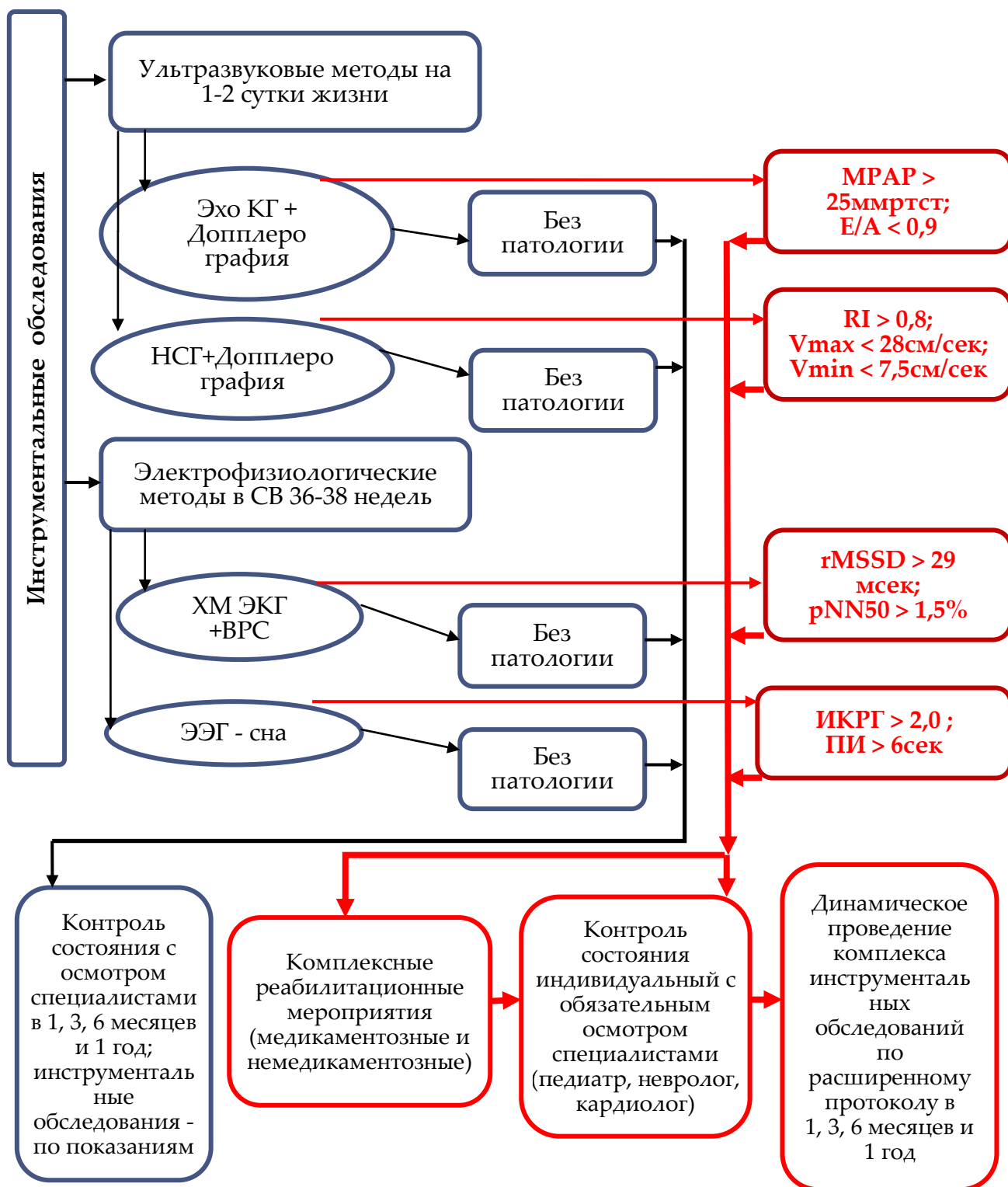
У детей I группы к возрасту 1 год диагностирована высокая представленность нарушений ритма сердца (149) – 27,9% против 18,3% ($\chi^2=5,62$, $p=0,017$), особенно среди недоношенных, извлеченных на сроках 32-34 недели – 59,5% против 33,3% в группе сравнения ($\chi^2=4,81$, $p=0,028$). У этих детей установлен риск развития нарушений ритма сердца на первом году жизни ($RR = 6,05$ (95%ДИ 2,52 – 15,09) $\chi^2 = 10,09$, $p=0,004$). Установлена значимость комбинированного влияния дизадаптационных нарушений неонатального периода, повышающих частоту возникновения нарушений ритма сердца к возрасту 1 год у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных путем КС – вегетативный дисбаланс в сочетании с гипогликемией ($F=10,58$, $p=0,001$), легочной гипертензией ($F=8,06$, $p=0,004$), лактатацидозом ($F=6,06$, $p=0,014$), аритмогенной настроенностью миокарда ($F=5,78$, $p=0,016$); перенесенный лактатацидоз в сочетании с легочной гипертензией ($F=22,22$, $p=0,0002$); аритмогенная настроенность миокарда в сочетании с задержкой созревания биоэлектрической активности головного мозга ($F=5,42$, $p=0,020$).

На основании полученных данных у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных путем КС, установлены замедленные процессы восстановления дизадаптационных нарушений на 1 году жизни с формированием сочетанной неврологической (гиперактивного поведения и гипервозбудимости, расстройств сна и вегетативной нервной системы) и соматической патологии с превалированием гастроинтестинальных, аллергических, кардиальных и эндокринных нарушений.

По результатам I этапа исследования предложен новый комплексный клинико – инструментальный подход к диагностике кардиоцеребральной дисфункции у детей группы риска в раннем неонатальном периоде с выделением предикторов формирования дисфункциональных нарушений, определением кратности и объема обследований на протяжении первого года жизни с целью своевременного проведения коррекционных мероприятий и оптимизации развития детей в отдаленные периоды.

II этап исследования был посвящен оценке эффективности применения нового комплексного подхода к ранней диагностике кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, и проводился на другой выборке пациентов. 142 ребенка, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных различными способами на сроках 32-37 недель, были разделены на 2 группы, исходно сопоставимые по гестационному возрасту к моменту рождения, массе, гендерному составу, оценке по шкале Апгар.

Алгоритм комплексного клиничко – инструментального подхода к ранней диагностике кардиocereбральной дисфункции у детей группы риска



Дети основной группы (n=70) участвовали в апробации разработанного нами диагностического подхода, а в группе контроля (n=72) реабилитационные мероприятия проводились в объеме и в сроки, установленные для детей с перинатальным поражением ЦНС. У новорожденных в группах сравнения чаще диагностирована ЦИ Пст (65,7% и 72,2%, $p > 0,05$) и в единичных случаях Пст (2,8% и 1,4%, $p > 0,05$). В неврологическом статусе превалировало угнетение (58,5% и 61,1%, $p > 0,05$). Более 2/3 детей имели

вегетативно-висцеральные нарушения (72,8% и 69,4%, $p>0,05$). Клинические признаки дисфункции ССС были неспецифичны и сопоставимы.

Всем новорожденным на первом этапе выхаживания в соответствии с учетом Национальной программы и методического письма Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21.04.2010г №15-4/10/2-3204 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» проводилась компенсация витальных функций. Несомненным залогом успеха реабилитации являлась организация лечебно-охранительного режима и поддержание естественного вскармливания. Начиная со второго этапа выхаживания, в обеих группах проводились комплексные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные, на коррекцию последствий перинатального поражения ЦНС. Длительность наблюдения за пациентами составляла 12-16 месяцев с учетом скорректированного возраста недоношенных детей. Динамика состояния оценивалась по результатам комплексного клиничко – инструментального исследования в возрасте 1, 3, 6 месяцев и 1год. Оценка эффективности нового комплексного подхода к ранней диагностике кардиоцеребральной дисфункции проводилась на основе расчета ряда статистических показателей, позволивших сравнить динамику исходов у детей групп сравнения в неонатальном периоде и к возрасту 1 год.

Сроки проведения исходных диагностических мероприятий в основной группе, согласно предложенному подходу, были значительно более ранними, что позволяло при выявлении предикторов развития кардиоцеребральной дисфункции проводить коррекционные мероприятия в неонатальном периоде в более ранние сроки до появления клинически значимых нарушений. Ультразвуковые исследования (НСГ, ЭХО КГ, УЗИ почек) у этих детей проводились на $1,13\pm 0,34$ сутки против $1,76\pm 0,72$ суток ($p=0,0003$), а электрофизиологические методы (ХМ ЭКГ, ЭЭГ) на $7,94\pm 4,23$ сутки против $13,51\pm 12,90$ суток ($p=0,0007$) в группе контроля при проведении обследований при уже реализовавшихся нарушениях.

Диспансерное наблюдение детей контрольной группы в амбулаторно-поликлинических условиях согласно стандартной тактике включало наблюдение педиатром и неврологом, а также дополнительные консультации специалистов по показаниям. Кратность осмотров педиатром и неврологом устанавливалась индивидуально от 1 раза в месяц до 3-4 раз на протяжении первого года жизни. Инструментальные методы обследования проводились в соответствии с показаниями. Стандарты наблюдения детей с дизадаптационной кардиопатией не разработаны.

Согласно предложенному нами алгоритму дети с диагностированной в неонатальном периоде кардиоцеребральной дисфункцией помимо индивидуального контроля их состояния проходили в возрасте 1, 3, 6 месяцев и 1 год обязательный осмотр специалистами (педиатром, неврологом, кардиологом) и динамическое комплексное, углубленное инструментальное обследование. Расширенный протокол обследования детей группы риска включал проведение ЭХО КГ с оценкой диастолической функции сердца, расчета среднего давления в легочной артерии; ХМ ЭКГ с оценкой показателей variability ритма сердца; НСГ с доплерографией сосудов головного мозга; ЭЭГ

периода физиологического сна; УЗИ почек с оценкой ренальной гемодинамики. Эффективность такого алгоритма действий проанализирована по структуре заболеваемости испытуемых детей в неонатальном периоде и в 1 год.

В неонатальном периоде у детей основной группы показана более низкая частота сердечно-сосудистых нарушений (P29) - 61,4% против 77,8% в группе сравнения ($p=0,034$) (RRR 21,0% (95%ДИ: 6,3-48,6), RD16,4% (95%ДИ: 2,5-27,3). К возрасту 1 год в основной группе установлена меньшая представленность нарушений ритма сердца (I49) - 8,6% против 20,8% ($p=0,039$) (RRR 58,9% (95%ДИ: 3,6-70,2); RD12,3% (95%ДИ: 2,1-23,3); расстройств сна (G47) - 31,4% против 51,4% ($p=0,016$) (RRR 38,8% (95%ДИ: 4,1-59,4), RD 20,0 % (95%ДИ: 2,8-39,6); гиперактивного поведения, гипервозбудимости (F90) - 37,1% против 55,6% ($p=0,028$) (RRR 33,1% (95%ДИ:3,9-58,1), RD 18,4% (95%ДИ: 2,4-30,6)); задержки психомоторного развития(R62.0) - 18,6% против 33,3% ($p=0,045$) (RRR 44,3% (95%ДИ: 5,1-67,4); RD 14,8% (95%ДИ: 2,4-23,5)). Полученные результаты доказали эффективность и целесообразность ранней комплексной диагностики кардиocereбральной дисфункции у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, с целью своевременной коррекции выявленных отклонений для улучшения здоровья детей на первом году жизни и оптимизации их дальнейшего развития.

ВЫВОДЫ

1. Среди выявленных антенатальных и интранатальных факторов риска развития постнатальной дизадаптации, в том числе кардиocereбральных нарушений, у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, наиболее значимые из них определены у рожденных оперативным путем - гипертензивные расстройства во время беременности и в родах (RR=3,52(95%ДИ 2,32-11,38), $p=0,000$), дистресс плода (RR=3,16 (95%ДИ 1,76 – 9,71), $p=0,000$), преждевременная отслойка плаценты (RR=2,53(95%ДИ 1,14 – 6,64), $p=0,000$), нарушения родовой деятельности (RR=2,07(95%ДИ 1,82 – 5,23), $p=0,000$), внутривенная анестезия (RR=2,38(95%ДИ 1,18 – 4,09), $p=0,000$), плацентарные нарушения (1,90 (95%ДИ 1,61 – 2,24), $p=0,001$), сочетанная соматическая патология матерей (RR=1,85 (95%ДИ 1,21 – 4,52), $p=0,001$).

2. Катаболическая направленность метаболических процессов у новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, по сравнению с рожденными естественным путем сопряжена с большим процентом убыли первоначальной массы тела, длительным периодом ее потери и замедленными темпами восстановления. У этих детей выраженность метаболических нарушений ассоциирована с комбинированным воздействием негативных факторов антенатального и интранатального периодов, нарушением естественного вскармливания.

3. Среди детей, перенесших гипоксию, рожденных оперативным путем отличается высокая представленность (77,9% против 63,7%, $p=0,000$) и выраженность кардиальных нарушений (дилатация полостей сердца, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, нарушения ритма) в неонатальном периоде и длительный период их редукции (3-6 месяцев). Предикторами развития дизадаптационно-дилатационных изменений сердца в неонатальном периоде у детей, перенесших гипоксию, является

сочетание высокого среднего давления в легочной артерии (более 25мм.рт.ст.) и бивентрикулярной диастолической дисфункции (Е/А менее 0,9).

4. Выраженность вегетативного дисбаланса с дефицитом симпатических влияний и увеличением показателей variability ритма сердца rMSSD более 29 мсек и рNN50 более 1,5% у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, особенно у извлеченных путем КС, создает предпосылки для аритмогенной настроенности миокарда и является предиктором возникновения гемодинамически значимых брадиаритмий.

5. Детей, рожденных оперативным путем, в сравнении с естественно рожденными в раннем неонатальном периоде отличает более значимое нарушение церебральной гемодинамики, которое сопряжено с более высокой частотой задержки созревания биоэлектрической активности головного мозга и формированием излишне прерывистого паттерна ЭЭГ (71,7% против 59,4%, $p=0,005$). На первом году жизни у этих детей чаще формируются резидуальные сосудистые нарушения (84,5% против 56,2%, $p=0,000$), функциональные нарушения ЦНС в виде гиперактивного поведения, гипервозбудимости (47,9% против 36,7%, $p=0,016$), расстройств сна (47,2% против 31,3%, $p=0,000$). Определена значимость гипоперфузии мозга в раннем неонатальном периоде при индексе резистентности (RI) более 0,8, систолической скорости кровотока (V_{max}) менее 28 см/сек и диастолической скорости кровотока (V_{min}) менее 7,5 см/сек в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии с расстройствами сна.

6. Следствием гипоперфузии почек в раннем неонатальном периоде у детей, извлеченных оперативным путем, является более высокая частота ишемической нефропатии (37,2% против 29,7%, $p=0,004$).

7. У детей, перенесших гипоксию и рожденных оперативным путем, в сравнении с естественно рожденными детьми на протяжении первого полугодия жизни имела место замедленная динамика восстановления мышечно-постурального тонуса по шкале «INFANIB» с формированием транзиторных нарушений и темповая задержка психомоторного развития по шкале «CAT/CLAMS» по коэффициентам моторного и познавательного развития.

8. К возрасту 1 год среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у извлеченных путем КС диагностирована более высокая представленность функциональных нарушений ЦНС (46-48%), заболеваемости желудочно-кишечного тракта (32-38,2%) и кожи (27,9%), нарушений сердечного ритма (27,9%), обусловленная выраженностью и длительностью дизадаптационных нарушений в неонатальном периоде и замедленными восстановительными процессами на первом году жизни.

9. Комплексный клинично – инструментальный подход к диагностике кардиocereбральной дисфункции у детей группы риска в раннем неонатальном периоде позволил выделить предикторы кардиocereбральных нарушений, определить кратность и объем обследования на первом году жизни с целью своевременного проведения коррекционных мероприятий и оптимизации развития детей в отдаленные периоды. Эффективность предложенного подхода доказана снижением в неонатальном периоде сердечно-сосудистых нарушений на 16,4% ($p=0,034$); к возрасту 1 год нарушений ритма сердца на 12,3% ($p=0,039$), расстройств сна на 20% ($p=0,016$), гиперактивного поведения,

гипервозбудимости на 18,4% ($p=0,028$), задержки психомоторного развития на 14,8% ($p=0,045\%$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о высокой частоте и выраженности функциональных кардиоцеребральных и метаболических нарушений, снижающих темпы постнатальной адаптации, влияющих на дальнейшее развитие детей, у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных оперативным путем, должны индивидуально учитываться при определении показаний и сроков выполнения оперативного родоразрешения.

2. В клиническую практику целесообразно включить проведение в первые сутки жизни новорожденным, перенесшим гипоксию, особенно извлеченным путем кесарева сечения, расширенного протокола эхокардиографического исследования сердца с оценкой диастолической функции и среднего давления в легочной артерии для выявления предикторов развития дизадаптационно-дилатационного ремоделирования сердца (сочетание среднего давления в легочной артерии (МРАР) более 25мм.рт.ст. и расстройства диастолической функции по бивентрикулярному типу при Е/А менее 0,9).

3. Новорожденным, перенесшим внутриутробную гипоксию, особенно рожденным оперативным путем, рекомендуется проведение холтеровского мониторирования ЭКГ с определением показателей variability ритма сердца (доношенным детям в раннем неонатальном периоде, а недоношенным в скорректированном возрасте 36-38 недель) для раннего выявления нейровегетативной дисфункции с определением предикторов возникновения гемодинамически значимых нарушений ритма сердца (показатели variability ритма сердца rMSSD более 29 мсек и pNN50 более 1,5%).

4. Учитывая основные факторы риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии с расстройствами сна у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, особенно рожденных путем КС, рекомендуем проводить в раннем неонатальном периоде мониторирование церебрального кровотока (в первые 3 суток – ежедневно, затем по показаниям) с целью выявления гипоперфузии мозга на фоне высокого тонуса сосудов ($RI>0,8$) и снижения систолической и диастолической линейных скоростей кровотока ($V_{max}<28$ см/сек и $V_{min}<7,5$ см/сек).

5. Детям, перенесшим внутриутробную гипоксию, в неонатальном периоде рекомендуется проведение оценки состояния биоэлектрической активности головного мозга (доношенным детям в раннем неонатальном периоде, а недоношенным в скорректированном возрасте 36-38 недель) с выявлением предикторов развития нарушения сна на первом году жизни (индекс каудально-рострального градиента (ИКРГ) доминирующей активности более 2,0 и продолжительность интервалов (ПИ) между вспышками дельта активности более 6сек).

6. При диспансерном наблюдении за детьми, перенесшими внутриутробную гипоксию, особенно извлеченными путем кесарева сечения, необходимо на первом году жизни проводить комплексное, динамическое наблюдение врача-педиатра, кардиолога, невролога, профилактировать естественное вскармливание, а также осуществлять

мониторинг структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой, центральной и вегетативной нервной систем в сроки 1, 3, 6 месяцев и в возрасте 1 год с целью проведения своевременной коррекционной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение особенностей постнатальной адаптации у новорожденных различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию, извлеченных различными способами (естественным путем, путем кесарева сечения) остается одним из актуальных вопросов неонатологии и педиатрии.

Актуальным является более детальное обследование пациентов с перинатальной гипоксически опосредованной патологией с применением современных, доступных, неинвазивных методов диагностики, что позволит на ранних этапах выявить дизадаптационные нарушения, провести своевременную коррекцию и профилактику тяжелых состояний новорожденных, обусловленных влиянием внутриутробной гипоксии.

Важным является продолжение изучения последствий кардиocereбральной дизадаптации у детей группы риска с целью оценки причин и исходов в процессе развития детей, для чего целесообразно проведение углубленного, дифференцированного наблюдения функционального состояния ведущих систем организма, психомоторного развития детей и становления их здоровья на протяжении более длительного периода, например, на протяжении 3-5 лет.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Изменения гомеостаза при гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных [Текст] / Л.В. Ледайкина, А.П. Власов, Л.А. Балыкова, А.В. Герасименко, Т.С. Тумаева, Е.В. Анашкина, Е.Н. Коваленко // Детская больница. - 2012. - № 3. - С. 40-42.
2. Опыт метаболической коррекции дизадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы у глубоко недоношенных новорожденных [Текст] / О.А. Пиксайкина, А.В. Герасименко, Т.С. Тумаева, И.С. Назарова, Л.А. Балыкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012.- Т. 57, № 4(2). - С. 19-25.
3. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей различных сроков гестации и возможности их выявления в раннем адаптационном периоде [Текст] / Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, О.А. Пиксайкина, Л.А. Балыкова, О.Ю. Желудкова, И.С. Назарова // Практическая медицина. - 2012.- № 7(62). - С. 91-96.
4. Нарушения ритма и проводимости у детей при различных способах родоразрешения в раннем неонатальном периоде [Текст] / Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, Л.А. Балыкова, Е.И. Науменко // Функциональная диагностика. - 2012. - № 4. – С. 99-105.
5. Пиксайкина, О.А. Функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде [Текст] / О.А. Пиксайкина, Л.А. Балыкова, Т.С. Тумаева // Функциональная диагностика. - 2012. - № 4. – С. 106-112.

6. Тумаева, Т.С. Нарушения функциональной активности сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей в периоде неонатальной адаптации и возможности их раннего выявления [Текст] / Т.С. Тумаева, О.А. Пиксайкина, Л.А. Балыкова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т.4, №5. - С. 42-47.
7. Гипоксически опосредованные нарушения гемодинамики в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных путем кесарева сечения [Текст] / Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, Л.А. Балыкова, О.А. Пиксайкина, Л.В. Ледяйкина // Детская больница. - 2012. - № 4. - С. 30-34.
8. Тумаева, Т.С. Опыт антигипоксикантной терапии дезадаптации сердечно – сосудистой системы у детей, рожденных путем кесарева сечения [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, Е.И. Науменко // Детская больница. - 2013. - № 1. - С. 38-44.
9. Структурные и гемодинамические особенности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, в раннем периоде адаптации [Текст] / Т.С. Тумаева, И.Ю. Рязина, Е.Э. Конакова, Е.И. Науменко // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. - №1(43). – С. 31-35.
10. Тумаева, Т.С. Функциональная активность ЦНС у доношенных детей, рожденных путем операции кесарева сечения, с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в раннем периоде адаптации [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, №3. - С. 38-44.
11. Тумаева, Т.С. Электроэнцефалография в оценке сна у новорожденных после кесарева сечения [Текст] / Т.С. Тумаева // Якутский медицинский журнал.– Якутск, 2013. – Т. 4, №44. - С. 32-35.
12. Недоношенные новорожденные: влияние задержки внутриутробного развития на функционирование сердечно-сосудистой системы [Текст] / О.А. Пиксайкина, Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, Л.А. Балыкова, Е.И. Науменко // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. - №4(46). – С. 59-62.
13. Тумаева, Т.С. Новорожденные группы высокого риска и электрофизиологическая активность сердца в период ранней адаптации [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, №1. - С. 141-146.
14. Ишемически опосредованные нарушения сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде при различных способах родоразрешения [Текст] / Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, Л.А. Балыкова, О.А. Пиксайкина // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – Т. 9, №2. - С. 14-19.
15. Тумаева, Т.С. Влияние осложненного перинатального периода на функциональную активность головного мозга доношенных новорожденных [Текст] / Т.С. Тумаева // Лечащий Врач. – 2014. - №6. - С. 51-55.
16. Тумаева, Т.С. Роль негативных факторов антенатального и интранатального периодов в формировании дезадаптации новорожденных из группы высокого риска [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, О.А. Пиксайкина // Лечащий Врач. – 2014. - №9. - С. 44-49.
17. Тумаева, Т.С. Диагностические и прогностические возможности электроэнцефалографии у новорожденных и детей раннего возраста из группы риска по развитию перинатального поражения ЦНС [Текст] / Т.С. Тумаева // Инновационные

аспекты современной медицины. Часть 1.; под ред. В.П. Волкова. - Новосибирск, «СибАК», 2014. – С. 54-82. – ISBN 978-5-4379-0393-3.

18. Тумаева, Т.С. Влияние отягощенного антенатального и интранатального периодов на метаболическую адаптацию новорожденных группы риска [Текст] / Т.С. Тумаева, Е.И. Науменко // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. - №7 (63), часть 2. – С. 131-132.

19. Тумаева, Т.С. Постнатальная перестройка центральной гемодинамики у детей, рожденных оперативным путем [Текст] / Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, Л.А. Балыкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015.- Т. 60, № 1. - С. 32-37.

20. Тумаева, Т.С. Особенности метаболических процессов у детей, рожденных путем кесарева сечения, в раннем периоде адаптации: роль церебральной ишемии [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова // Вопросы современной педиатрии. – Москва, 2015.- Т. 14, № 3. - С. 374-379.

21. Тумаева, Т.С. Дети группы риска: проблемы адаптации [Текст] / Т.С. Тумаева, Е.И. Науменко. - М.: Издательство «Перо», 2015. – 146 с. – ISBN 978-5-00086-476-0.

22. Тумаева, Т.С. Изменения церебральной гемодинамики в неонатальном периоде при разных способах родоразрешения [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, Е.И. Науменко // Врач. – 2016. - №1. – С. 48-50.

23. Гемодинамика почек в раннем периоде адаптации у детей, рожденных путем операции кесарева сечения [Текст] / Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, Е.И. Науменко, И.Ю. Рязина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - Т.95, №1. – С. 35-40.

24. Церебральная гемодинамика у детей группы высокого риска в неонатальном периоде [Текст] / Т.С. Тумаева, И.Ю. Рязина, Е.Э. Конакова, Ю.Р. Блохина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, № 2. – С. 42-49.

25. Недоношенные дети, рожденные посредством кесарева сечения: динамика состояния в раннем возрасте при использовании в составе комплексной терапии препарата левокарнитина [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, О.А. Пиксайкина, С.В. Гарина, О.Е. Тишкова // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 31–37.

26. Динамика изменений центральной гемодинамики у детей после абдоминального родоразрешения на протяжении неонатального периода [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, Е.И. Науменко, О.А. Пиксайкина // Проблемы и перспективы современной кардиологии; под ред. В.П. Волкова.– Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2017. – С. 26-44. - ISBN: 978-5-4379-0532-6.

27. Тумаева, Т.С. Влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения: результаты открытого рандомизированного исследования [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, А.С. Моторкина // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 163-169.

28. Нейровегетативная регуляция сердечного ритма у недоношенных детей, рожденных кесаревым сечением: клинико-инструментальные особенности, возможности медикаментозной коррекции [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, Е.И. Науменко, Н.Н. Шамова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96, №3. – С. 8-15.

29. Особенности вегетативной регуляции у детей, перенесших внутриутробную

гипоксию, при различных способах родоразрешения на первом году жизни [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.С. Целкович, Е.И. Науменко, Е.С. Самошкина, С.В. Гарина, В.С. Верещагина, А.А. Широкова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2018. - Т. 15, №6. – С. 814-823.

30. Дети, извлеченные путем кесарева сечения: структурно-функциональные особенности сердца на первом году жизни [Текст] / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, Л.В. Ледяйкина, Е.И. Науменко, Е.С. Самошкина, С.В. Гарина, И.С. Назарова, Л.С. Целкович // Вопросы практической педиатрии. - 2018. – Т. 13, № 6. – С. 7-15.

Объекты интеллектуальной собственности

1. Патент на изобретение (№ 2639862 от 22.12.2017) «Способ прогнозирования формирования нарушения сна у детей из группы высокого перинатального риска в неонатальном периоде» / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, Л.В. Ледяйкина, С.В. Гарина, Е.В. Новикова; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». Заявка № 2016141554/14(066535) от 24.10.2016.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВРС	-	вариабельность ритма сердца
ГВ	-	гестационный возраст
ИВЛ	-	искусственная вентиляция легких
КС	-	кесарево сечение
МПА	-	магистральная почечная артерия
МПВ	-	магистральная почечная вена
НСГ	-	нейросонография
ПВЛ	-	перивентрикулярная лейкомаляция
СВ	-	скорректированный возраст
ОАП	-	открытый артериальный проток
ООО	-	открытое овальное окно
ХМ ЭКГ	-	холтеровское мониторирование ЭКГ
ЦНС	-	центральная нервная система
ЦИ	-	церебральная ишемия
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ЭХО КГ	-	эхокардиография
ЭЭГ	-	электроэнцефалография
CAT/CLAMS	-	The Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale
INFANIB	-	Infant Neurological International Battery
МРАР	-	среднее давление в легочной артерии
RI	-	индекс резистентности
RRR	-	снижение относительного риска
RD	-	снижение абсолютного риска
Vmax	-	максимальная скорость кровотока
Vmin	-	минимальная скорость кровотока