

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ  
ФГБОУ ВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. Н.П. ОГАРЁВА»

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

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН Л.А. Балыкова

Саранск – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	20
1.1. Охрана здоровья ребенка в концепции современной перинатологии .....	20
1.2. Факторы риска антенатального и интранатального периодов развития. Постнатальная адаптация новорожденных.....	21
1.2.1. Антенатальный период: структура материнских факторов риска.....	22
1.2.2. Интранатальный период. Кесарево сечение в структуре интранатальных факторов риска .....	26
1.2.3. Особенности адаптационных процессов у новорожденных с осложненным перинатальным периодом.....	33
1.2.4. Постнатальная кардиocereбральная адаптация у новорожденных с осложненным перинатальным периодом.....	38
1.3. Современные возможности инструментальной диагностики в неонатологии.....	46
Глава 2. Клинический материал и методы исследования.....	51
2.1. Дизайн исследования. ....	51
2.2. Клиническая часть исследования .....	53
2.3. Методы статистической обработки полученных результатов... ..	59
Глава 3. Особенности неонатального периода у детей различных сроков гестации, перенесших внутриутробную гипоксию.....	60
3.1. Общая характеристика и особенности клинического статуса детей исследуемых групп в неонатальном периоде.....	60
3.2. Анализ особенностей антенатального и интранатального периодов у детей исследуемых групп.....	72
3.3. Оценка метаболических процессов у детей исследуемых групп в неонатальном периоде.....	87

3.4. Оценка структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у детей исследуемых групп в неонатальном периоде .....	102
3.5. Анализ электрофизиологической активности сердца у детей исследуемых групп в неонатальном периоде .....	111
3.6. Оценка структурно-гемодинамических особенностей головного мозга у детей исследуемых групп в неонатальном периоде.....	121
3.7. Анализ электрофизиологической активности головного мозга у детей исследуемых групп в неонатальном периоде .....	128
3.8. Оценка периферической гемодинамики у детей исследуемых групп в неонатальном периоде .....	132
3.9. Динамика неврологического статуса детей исследуемых групп в неонатальном периоде.....	138
3.10. Анализ структуры соматической заболеваемости детей исследуемых групп в неонатальном периоде.....	141
Глава 4. Результаты динамической оценки адаптационных процессов на первом году жизни у детей, перенесших внутриутробную гипоксию.....	147
4.1. Динамика естественного вскармливания детей исследуемых групп на первом году жизни.....	147
4.2. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у детей исследуемых групп на первом году жизни.....	150
4.3. Динамика электрофизиологической активности сердца у детей исследуемых групп на первом году жизни.....	154
4.4. Динамика структурно-гемодинамических показателей головного мозга у детей исследуемых групп на первом году жизни .....	167
4.5. Динамика биоэлектрической активности головного мозга у	

детей исследуемых групп на первом году жизни.....	173
4.6. Динамика показателей периферического кровотока у детей исследуемых групп на первом году жизни.....	181
4.7. Неврологический статус детей, перенесших внутриутробную гипоксию, к возрасту 1 год .....	185
4.8. Состояние здоровья детей, перенесших внутриутробную гипоксию, к возрасту 1 год .....	196
Глава 5. Оценка эффективности применения комплексного подхода к ранней диагностике кардиocereбральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию.....	207
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	213
Выводы.....	240
Практические рекомендации.....	242
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	244
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	245
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	295

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Медицинское сообщество неуклонно объединяет усилия по решению вопросов материнского и детского здоровья, приобретающих на фоне демографических проблем современности политическую и социальную значимость [391, 396, 440]. 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 [63, 117, 234, 324, 457]. Наиболее уязвимым к воздействию гипоксии является развивающийся головной мозг, в котором стартовавшие патологические биохимические процессы индуцируют явление эксайтотоксичности, связанное с нарушением энергозависимых процессов утилизации нейротрансмиттеров [89, 235, 286, 418]. В результате процесс повреждения мозга становится самоподдерживающимся, пролонгированным во времени, распространяющимся на отдаленные неповрежденные участки, что уже на протяжении первых лет жизни определяет вариабельность неврологических отклонений, в том числе инвалидизирующих, в стато-моторном, психоэмоциональном и речевом развитии, ограничивающих социальную адаптацию детей [60, 79, 162, 178, 228, 282, 310, 328].

Запущенные гипоксией патологические процессы способствуют развитию у новорожденных кардиоваскулярных нарушений [40, 65, 78, 285, 288, 297, 323]. 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 [72, 144, 308, 348, 459]. 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 [29, 204, 229, 319, 328, 341, 427].

Одной из признанных мер по снижению перинатальных потерь является родоразрешение путем кесарева сечения (КС) [83, 103, 201, 402, 454]. В последние годы доля детей, рожденных путем КС, неуклонно возрастает, в том числе за счет повторных родоразрешений путем КС, и в ряде перинатальных центров достигает 40% - 50%, хотя по рекомендации экспертов ВОЗ частота КС не должна превышать 10-15% [126, 298, 398, 454]. Известно, что технические сложности в ходе оперативного родоразрешения могут способствовать развитию у новорожденных аспирационного синдрома, родовой травмы спинного мозга, а также другой патологии, особенно при извлечении по экстренным показаниям [85, 176, 253, 374]. 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 [19, 175, 252, 353]. 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 [80, 175, 246, 399].

Родоразрешение путем КС не устраняет полностью всех перинатальных проблем, а эффективность его в высокой степени зависит от своевременности выполнения [19, 126, 393, 398, 454]. В исследовании Шпрах В.В. и соавт. (2008) показана высокая представленность гипоксически обусловленных поражений головного мозга даже у доношенных новорожденных, извлеченных оперативным путем, обусловленная многочисленными негативными факторами перинатального периода [216]. Одной из серьезных проблем для детей, рожденных путем КС, является транзиторная легочная патология, которая может быть связана с нарушением естественного механизма выведения фетальной жидкости из легких [99, 253, 397], недостаточной продукцией стрессовых и адаптивных гормонов [77,

175, 399]. 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 легких и обеспечивающих адекватность постнатальной легочной и системной циркуляции [137]. Однако на сегодняшний день состояние сердца и сосудов малого круга кровообращения, представленность легочной гипертензии у детей, извлеченных путем КС, изучены не в полной мере [128, 344, 359].

Представляет интерес исследование взаимосвязи изменений различных звеньев гемодинамики (центральной, церебральной, периферической) в период постнатальной адаптации, а также особенностей вегетативной регуляции ритма сердца как маркера функциональной активности организма у детей, перенесших внутриутробную гипоксию. Несмотря на важность проблемы, исследований, посвященных изучению нейровегетативной регуляции и метаболических показателей, как индикаторов полноценности постнатальной адаптации у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, недостаточно.

Особую актуальность представляет изучение закономерностей постнатальной адаптации у детей различной гестационной зрелости, перенесших гипоксию, с учетом способа рождения и экстренности извлечения путем КС [62, 194, 199, 392, 443, 457]. Не менее важно, по нашему мнению, изучение катамнеза этих детей, 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 дисфункции 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 кардиоцеребральных взаимодействий у детей с осложненным перинатальным анамнезом [10, 285, 288, 459]. В научной литературе недостаточно данных о взаимосвязи постнатальной дизадаптации и нейровегетативного дисбаланса, метаболических нарушений у новорожденных детей [30, 58, 74, 91, 309, 327, 334]. Недостаточно изучена сопряженность гемодинамических изменений и функциональной активности ведущих регулирующих систем в организме новорожденного ребенка [65, 98, 114, 224, 235, 245, 251, 287]. Предпринимаются попытки исследования постнатальной адаптации новорожденных, извлеченных оперативным путем [80, 85, 99, 128, 199, 204, 227, 253, 271, 370].

Существуют проблемы поиска патогенетических факторов (предикторов) возникновения кардиоцеребральной 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 [43, 50, 60, 98, 105, 194, 457, 459]. 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 кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, обоснованной тактики 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 кардиоцеребральных 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 кардиоцеребральной дизадаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, с целью своевременной коррекции выявленных нарушений и оптимизации дальнейшего развития детей.

### Научная новизна исследования

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 кардиоцеребральной 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 путем КС, 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  $V_{min} < 7,5$  см/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 кесарева сечения 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), оценку периферической гемодинамики (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 кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, включены 142 ребенка, рожденных различными способами на 32-37 неделе гестации. Динамика наблюдения пациентов была аналогична I этапу исследования. Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных технологий.

#### Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Среди новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных оперативным путем более выраженное изменение метаболических процессов (лактатацидоз, гипопроотеинемия, 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 (МРАР) 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 Международна научна практична 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 inowacja - 2013» (Przemyśl, 2013); XIV, XV, XVI Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования 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, выступлении на российских и международных конгрессах по теме диссертационной работы.

#### Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в соответствии с планом основных научно – исследовательских работ кафедры педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». 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.

#### 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, список литературы. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 30 рисунками. Библиография включает 221 источник отечественной и 241 источник зарубежной литературы.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Охрана здоровья ребенка в концепции современной перинатологии

Современная концепция здравоохранения предусматривает один из глобальных вопросов - охрану здоровья матери и ребенка. Начало нового столетия ознаменовано принятием ряда стратегических документов, таких как комплекс Целей ООН в области развития, сформулированных в 2000г в Декларации тысячелетия (ЦРДТ), поставивших перед мировым медицинским сообществом задачу первоочередной важности - снижение материнской и детской смертности [55]. Это способствовало тому, что проблемы материнского и детского здоровья были оправданно возведены до уровня мировой значимости. Они приобрели политический и социальный статус, что дало возможность консолидировать действия специалистов, занимающихся развитием, и своевременно разработать единую конструктивную программу нового направления [23, 322, 335, 396, 403, 440].

Демографическая ситуация в России за последние десятилетия носила сложный характер. В конце XX века был зарегистрирован демографический кризис с устойчивым отрицательным приростом населения, среди многообразных причин которого весомое значение имело ухудшение состояния здоровья женщин репродуктивного возраста на фоне социально-экономических проблем в стране [22, 184, 220]. Начало нового тысячелетия характеризовалось нестабильными показателями [14, 196], и только в начале второго десятилетия XXI века стало возможным констатировать естественный прирост населения [191].

Правительством России было предпринято ряд конструктивных мер по стабилизации и улучшению демографической ситуации, среди которых в 2008г утверждена Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020г, предусматривающая поэтапное реформирование всех

структур и отраслей здравоохранения [24, 94, 111, 188]. Одним из важных этапов в реорганизации службы родовспоможения и перинатологии явилось внедрение трехуровневой системы оказания помощи беременным женщинам и новорожденным детям [1, 26, 153].

Одним из направлений по снижению перинатальных потерь явилась оптимизация показаний к проведению родоразрешения путем кесарева сечения (КС) и совершенствование техники оперативного вмешательства, признанного наиболее эффективным методом бережного родоразрешения при осложненной беременности [103, 241, 319, 374, 445]. Следствием успехов перинатологии по снижению перинатальных потерь явился рост рождаемости, в том числе и за счет детей из группы высокого риска [13, 198, 244, 257, 314, 337, 460]. В России коэффициент рождаемости в 2015 г. увеличился с 12,6 в 2011г. до 13,3 на 1000 населения (на 5,6%). Однако влияние негативных факторов перинатального периода на плод и новорожденного, прежде всего универсального повреждающего фактора внутриутробной гипоксии, а также их роль в формировании детской заболеваемости, инвалидности, смертности является предметом постоянного внимания для перинатологов, педиатров и врачей смежных специальностей [160, 185, 355, 372, 374, 381].

## 1.2. Факторы риска антенатального и интранатального периодов развития.

### Постнатальная адаптация новорожденных

Перинатальный период является той основной, на которой происходит формирование ребенка. В связи с этим вопросы здоровья женщин, которое влияет на формирование, рост и развитие плода, и, следовательно, на состояние новорожденного, являются приоритетными в сфере охраны детского здоровья [23, 192, 395, 403, 404]. Следствием неблагоприятного состояния женского здоровья в период репродуктивной активности является повышение детской заболеваемости,

инвалидизации, а также смертности [20, 110, 204, 311, 352, 358]. Дисфункция организма матери приводит к нарушению формирования адаптационных изменений периода беременности, в результате чего становятся неполноценными многочисленные онтогенетически запрограммированные приспособительные процессы [48, 269, 415, 426]. Как правило, результатом дисфункции организма беременной женщины является обострение хронических или манифестация латентных заболеваний [148, 187, 197, 209, 258, 376]. На этом фоне чаще формируется акушерская патология – невынашивание беременности, развитие гипертензивных осложнений, нарушение родовой деятельности и т.д. [133, 186, 257, 357, 401, 405]. Осложнения антенатального и интранатального периодов многократно увеличивают риск развития перинатальной патологии [20, 102, 119, 254, 283, 365].

#### 1.2.1. Антенатальный период: структура материнских факторов риска

Антенатальные факторы риска развития перинатальных нарушений включают, прежде всего, особенности акушерско-гинекологического статуса матери, характер и тяжесть экстрагенитальной патологии, осложнения беременности, влияющие на состояние плода [6, 21, 307, 412, 442]. Среди актуальных проблем остаются последствия для женского организма перенесенного ранее искусственного прерывания беременности [41, 277, 358, 360]. В многочисленных исследованиях показано, что при абортах, сопутствующих им воспалительных процессах женской половой сферы, в организме женщины формируются изменения в результате патологического раздражения вегетативных центров гипоталамуса, лимбической системы и коры головного мозга, которые, приобретая стабильный характер, тормозят формирование адаптации при вновь возникшей беременности, нарушая ее доминанту [413], создают предпосылки к выкидышу или преждевременным родам

[120, 121, 281, 284], нарушению родовой деятельности, а также осложнениям в послеродовом периоде [146, 166, 273, 338].

В результате перенесенного воспалительного процесса чаще развиваются структурные и функциональные изменения в маточных трубах, эндометрии. Это нарушает транспорт оплодотворенной яйцеклетки, ее имплантацию, а также последующее развитие зародыша [102, 218, 292, 347]. Перенесенные женщиной воспалительные заболевания тазовых органов могут приводить к инфицированию плода, задержке его внутриутробного развития [35, 254, 406], преждевременным родам [83, 166, 212, 247]. Следствием неблагополучного акушерского статуса беременной женщины могут быть вторичное нарушение гемодинамики в системе мать-плацента-плод [177, 357]. Несостоятельность матки часто формируется в результате ранее перенесенных оперативных вмешательств, в том числе кесарева сечения [213, 380], с развитием дистрофических и фиброзных изменений, преждевременной отслойки плаценты, угрозы спонтанного разрыва матки во время беременности или в родах [93, 115, 119, 298, 186, 398, 405].

Экстрагенитальная патология женщин вносит существенный вклад в развитие осложнений во время беременности, в том числе преэклампсии, гипохромной анемии [48, 97, 107, 110, 185]. Известно негативное влияние на плод заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной, гепатобилиарной и других систем матери, возникающих как до, так и во время беременности [108, 187, 318, 431]. Одним из ведущих факторов увеличения частоты преждевременных родов признана «мировая эпидемия» ожирения и диабета [7, 15, 197, 451].

Осложненная беременность формирует основной повреждающий фактор для плода и новорожденного – гипоксию [50, 200, 366, 405, 432, 437, 452], нарушающую энергозависимые процессы и запускающую патологические эндогенные реакции [117, 200, 255, 324, 390, 418, 429]. Кратковременная умеренная гипоксия не оказывает повреждающего воздействия на плод. Она вызывает развитие компенсаторных механизмов для сохранения эффективной оксигенации тканей: повышается выработка глюкокортикоидов, увеличивается

объем циркулирующей крови и число эритроцитов; повышается систолическое давление без увеличения сердечного выброса; возникает тахикардия; повышается двигательная активность плода, «дыхательные» движения грудной клетки при закрытой голосовой щели [207, 245].

Иное влияние оказывает прогрессирующая гипоксия, под воздействием которой происходит активация многообразных патологических процессов с развитием «оксидантного стресса», оказывающего повреждающее воздействие на незрелый организм [390, 444, 450, 457]. Прежде всего нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, происходит активация анаэробного гликолиза с избыточным накоплением недоокисленных метаболитов [129, 163, 233, 255, 264, 390]. Вызванные изменения нарушают основную энергосинтетическую функцию митохондрий, способствуют прогрессирующему снижению уровня макроэргических соединений (АТФ) в клетках различных тканей [49, 117, 205, 234], что способствует повышенной выработке лактата [96, 144, 163, 234].

Нарастающий энергетический дефицит в свою очередь нарушает работу ионных насосов, обеспечивающих интрацеллюлярный водно-электролитный гомеостаз. Нарушение К/Na-насосов приводит к массивной деполяризации клеток, повреждающему притоку натрия, накоплению внутриклеточного кальция. Возникающая деполяризация клеточных мембран и сопутствующая ей активация перекисного окисления липидов, внутриклеточных протеолитических ферментов оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны с последующим разрушением и гибелью клеток [49, 200, 235, 280, 320].

Избыток свободных радикалов способствует усилению токсичности избыточного оксида азота, дальнейшему повреждению митохондрий с усугублением недостаточности энергии, повреждению эндотелия капилляров, активации лейкотриенов, адгезии лейкоцитов, тромбообразованию, продукции вазоактивных веществ и, провоцируя спазм сосудов, формирует ишемию, создавая, таким образом, порочный круг [31, 45, 228, 233, 287, 390]. Нарушение



проницаемости сосудистой стенки вызывает гемоконцентрацию, гиповолемию, дисэлектролитемию и ДВС-синдром [255, 280, 282, 320].

Наиболее чувствительным к повреждающему воздействию гипоксии является развивающийся головной мозг (ГМ) [34, 60, 235, 245, 255, 310, 418]. В результате запущенной цепочки патологических биохимических реакций в нем происходит синтез возбуждающих аминокислот - аспартата и глутамата, воздействующих на специфические рецепторы постсинаптических нейронов. Особенностью поврежденного гипоксией ГМ является активация «глутамат-кальциевого каскада», в результате которого происходит возбуждение NMDA-рецепторов нейронов интактных участков мозга, что приводит к распространению повреждающего возбуждения на отдаленные участки мозга [49, 79, 228, 286, 444]. Процесс повреждения становится самоподдерживающимся, пролонгированным во времени, в результате которого происходит как быстрая гибель клеток за счет некроза, так и отдаленная - через 6 - 48 часов после эпизода гипоксии-ишемии, опосредованная запуском апоптоза [47, 178, 195, 200, 234]. Некроз и апоптоз являются основными процессами, преобладание и/или сочетание которых определяет выраженность дальнейших функциональных нарушений мозга от тяжелых поражений до полного восстановления [53, 63, 79, 178, 234, 441, 449].

Плод, а затем и новорожденный, перенесший воздействие гипоксии, становится уязвим к влиянию внутренних и внешних факторов, тяжелее переносит процесс рождения, имеет большую предрасположенность к формированию полиорганной дисфункции [50, 194, 214, 233, 333]. Возникает дисбаланс между центральной нервной и сердечно-сосудистой системами, являющимися основными регуляторами адаптационных процессов новорожденного [43, 63, 88, 89, 113, 255, 288, 459], который способствует системному дефициту кровообращения [75, 90, 132, 249, 291, 368].

Последствия перенесенных в неонатальном периоде дисфункциональных состояний могут стать в дальнейшем основной для развития заболеваний (неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, митохондриальных, психических, онкологических) [29, 138, 181, 240, 243, 305, 337, 389, 401]. В этой

связи актуальной является разработка комплексных диагностических мероприятий, позволяющих в максимально короткий срок в раннем адаптационном периоде новорожденного выявить дизадаптационные изменения с последующей возможностью оказания своевременного терапевтического вмешательства в каскад запущенных гипоксией патологических процессов с целью ограничения очага поражения, улучшения исхода [32, 59, 60, 79, 194, 303, 310, 324, 444].

### 1.2.2. Интранатальный период. Кесарево сечение в структуре интранатальных факторов риска

Интранатальные факторы риска обусловлены состоянием матери, плода, плаценты и пуповины в период родовой деятельности [215, 219, 244, 248, 254]. Наиболее значимыми отклонениями в интранатальном периоде считают нарушение родовой деятельности; раннее излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток; патологию плаценты и пуповины; возникшие кровотечения в результате отслойки плаценты; крупный плод, неправильное положение плода и т.д., ухудшающие состояние ребенка еще до его рождения [235, 247, 250, 454]. Комбинация факторов риска провоцирует наступление преждевременных родов и/или создает предпосылки к досрочному родоразрешению путем КС в интересах матери и/или плода [166, 186, 201, 241, 259, 393, 445].

В последние годы родоразрешение путем КС признано одной из основных мер по снижению перинатальных потерь и наиболее щадящим способом завершения осложненной беременности [11, 18, 25, 92, 398, 454]. Техника оперативного родоразрешения постоянно совершенствуется, внедряются новые методики, в том числе рассечение матки в нижнем сегменте над пузырно-маточной складкой, извлечение недоношенного плода в целом плодном пузыре

[103, 154, 201, 252, 336]. Пересмотр и расширение медицинских показаний к абдоминальному родоразрешению направлен на снижение осложнений у женщин, улучшение состояния плода и новорожденного [92, 152, 231, 267, 272].

Однако в последние годы обсуждается проблема значительного увеличения частоты кесарева сечения, в то время как экспертами ВОЗ признанной оптимальной частотой родоразрешений путем КС в целях достижения самой низкой материнской и неонатальной смертности считается частота КС в пределах 10% - 15% [454]. Статистика последних лет показывает, что в 47,2% стран частота абдоминального родоразрешения превышает 15%, а в России кесарево сечение применяется до 23,3%, достигая 40-50% в учреждениях третьего уровня [126].

Объективная необходимость расширения показаний к применению кесарева сечения связана, прежде всего, с качеством здоровья женщин и высокой частотой осложненной беременности [83, 365, 398]. Известно, что оптимальным является проведение планового родоразрешения путем КС при сроках беременности 38-39 недель, которое обеспечивает наиболее эффективные перинатальные исходы [11, 296, 365, 393, 454]. Между тем, за последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты КС при недоношенной беременности [83, 143, 246, 298, 398, 402], среди причин которой рассматриваются короткий интервал между беременностями, низкую массу тела матери, юный и пожилой возраст беременных женщин [146, 166, 256, 421]. К числу возможных причин преждевременных родов, в том числе с применением КС, относят повышение репродуктивного возраста женщин, сопутствующие заболевания матерей, в первую очередь, диабет и артериальную гипертензию [7, 15, 48, 257, 381]. В последние годы распространение методов лечения бесплодия и рост доступности искусственного оплодотворения привели к росту частоты многоплодной беременности, при которой перерастяжение матки увеличивает риск преждевременных родов почти в 10 раз, а роды чаще проводят при помощи КС [154, 201, 384, 428].

Одним из важных положений является то, что до 34 недель гестации КС не является операцией выбора - ее проводят в основном по экстренным показаниям

при ухудшении состояния женщины (отслойка плаценты и начавшееся кровотечение, угроза разрыва матки, тяжелая преэклампсия и т.д.) [97, 107, 186, 270, 365, 400]. Доказано, что незрелый плод, особенно при сроках гестации 26-32 недели и массе тела до 1500 грамм, наиболее подвержен травматизации и гибели, что обуславливает чрезвычайную важность строгого соблюдения показаний к оперативному родоразрешению [64, 83, 99, 108, 154, 296].

Все чаще анализируется «излишне агрессивная» акушерская тактика с применением КС до истечения полных 37 недель гестации без значимых медицинских показаний [83, 149, 242, 247, 304, 321]. Не менее важным является решение вопроса о целесообразности КС по желанию женщины при отсутствии медицинских показаний, т.к. в этом случае показан более высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов [126, 393, 425, 445].

В многочисленных публикациях родоразрешение путем КС относят к разряду операций с высокой частотой осложнений (3,3% - 54,4%), обусловленных, в том числе, квалификацией хирурга, техникой примененного вмешательства [11, 149, 183, 201, 250, 380]. При абдоминальном родоразрешении технические сложности могут возникнуть как при проведении оперативного вмешательства (трудное и/или травматичное извлечение плода), так и при анестезиологическом пособии (гипоксия, гиперкапния, вид примененного наркоза, использование высоких концентраций наркотических средств) [8, 19, 85, 252, 263]. При этом возрастает число новорожденных с аспирационным синдромом, асфиксией, родовой травмой спинного мозга, внутричерепными кровоизлияниями и другой патологией, особенно при недоношенной беременности [63, 108, 253, 289, 315, 365, 374, 402, 448].

В ряде исследований показано, что извлечение путем КС является существенным интранатальным фактором риска для плода и новорожденного, т.к. связано с воздействиями, несвойственными для естественных родов [80, 128, 145, 246, 397, 402]. При естественном рождении переход к внеутробному существованию осуществляется последовательной подготовкой в диаде «мать-плод» через активацию комплекса компенсаторно-приспособительных реакций. В

процессе рождения на плод оказывают воздействие многочисленные факторы - биологически активные вещества материнского и плодового генеза, нарастающее внутриматочное давление, изменение плацентарного кровотока, гипоксемия, гипогликемия, перепады внешней и внутриматочной температур [221], а качественные изменения, происходящие в организме плода, определяются степенью его зрелости, особенностями акушерской ситуации [6, 207].

Физиологическое течение родового акта сопряжено с активацией нейроэндокринной системы, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выбросом кортизола, что обеспечивает реакцию на стресс и поддержание гомеостаза у новорожденного ребенка [150, 169]. Сразу после рождения и в течение первых 12 часов жизни у ребенка имеет место «катехоламиновый всплеск» с концентрацией катехоламинов в пуповинной крови в 2–3 раза выше, чем в крови матери. Гиперкатехоламинемия – необходимое условие для приспособления новорожденного к изменившимся условиям жизни, т.к. обеспечивает всасывание жидкости, находящейся в дыхательных путях у плода, способствует расправлению легких, расширению воздухоносных путей, стимулирует синтез сурфактанта, повышает гемодинамику в сердце и головном мозге, обеспечивает эффективный липолиз и гликогенолиз, мобилизуя запас энергии из депо [13, 62, 150, 171, 207].

Немаловажное значение имеет активация гипофизарно-тиреоидной системы. Гормоны щитовидной железы (трийодтиронин – Т3 и тироксин - Т4) оказывают регулирующее влияние на процессы роста, энергетический обмен, ускоряют анаболизм белков, углеводов, жиров. Особая роль отводится тиреоидным гормонам в созревании нервной системы и скелета, синтезе ряда дыхательных ферментов [61, 118, 169, 268]. Регуляция синтеза гормонов щитовидной железы осуществляется под влиянием тиреотропного гормона (ТТГ), который вырабатывается в передней доле гипофиза, а связь между гипофизом и щитовидной железой осуществляется через ретикулярную формацию ствола мозга [118].

Следствием активирующих нейрофизиологических и нейробиологических воздействий в момент рождения является изменение функциональной активности плода. Изменение газового состава крови, повышение уровня адаптивных гормонов и биологически активных веществ приводят к возбуждению центральных хеморецепторов, активации различных структур головного мозга, в том числе ретикулярной формации, оказывающей сразу после рождения мобилизирующее влияние на дыхательный центр, обеспечивая начало легочного дыхания и глобальную гемодинамическую перестройку в организме новорожденного ребенка [10, 161, 203]. Таким образом, при естественном рождении залогом эффективного становления постнатальной адаптации является полноценная активация целого комплекса адапционно-приспособительных реакций плода, обусловленная его морфо-функциональной зрелостью к моменту рождения.

Родоразрешение путем кесарева сечения исключает влияние на плод комплекса вышеперечисленных физиологических факторов (механических, метаболических и др.), сопровождающих прохождение через естественные родовые пути, что нарушает активацию высших нервных центров, ретикулярной формации ствола мозга, нейроэндокринной системы, ответственных за адекватное течение постнатальной адаптации [62, 81, 137, 176, 246, 399, 443]. В проведенных исследованиях показано, что даже у доношенных новорожденных, извлеченных абдоминальным путем, установлена недостаточная продукция стрессовых и адаптивных гормонов, и как следствие снижение эффективности приспособительных реакций в неонатальном периоде [77, 175, 399]. Исследование Морозовой А.Ю. с соавт. (2015) [137] выявило низкий уровень нейротрофинов – пептидных регуляторов, оказывающих многогранное воздействие на развивающийся мозг и, кроме того, стимулирующих синтез оксида азота в эндотелии сосудов легких, обеспечивая адекватность постнатальной легочной циркуляции. В исследовании Ипполитовой Л.И. (2010г) показано, что в результате исключения родового стресса у новорожденных, извлеченных оперативным путем, недостаточную продукцию гормонов различных

функциональных осей можно приравнять к минимальной эндокринной дисфункции, что является фактором риска последующего развития эндокринопатий [77].

У детей, извлеченных путем КС, исключение фактора механического сдавления грудной клетки при рождении, за счет которого при прохождении по естественным родовым путям удаляется фетальная жидкость из легких, нарушения гуморальных факторов, способствующих резорбции жидкости, происходит затруднение расправления легочной ткани и отсутствие физиологической стимуляции к началу легочного дыхания, что приводит к значительным респираторным нарушениям [10, 99, 253, 300, 343, 344, 397, 441].

В ряде исследований есть суждение о том, что исключение естественного биомеханизма родов значительно снижает многочисленную экзогенную и эндогенную стимуляцию активности ферментов, вовлеченных в перестройку постнатального кровообращения, в том числе циклооксигеназы и NO-синтетазы. При этом происходит неадекватный синтез основных медиаторов вазодилатации легочных сосудов (простагландинов и оксида азота), высвобождаемых эндотелием, что способствует более высокому давлению в легочной артерии у новорожденных, извлеченных путем КС [5, 128, 172, 359, 367].

Кроме того установлено, что воздействие на плод анестезиологического пособия, оказываемого матери, особенно при использовании тотальной внутривенной анестезии, может вызывать у новорожденного наркотическую депрессию с торможением формирования приспособительных рефлексов не только в первые часы, но даже в течение нескольких суток жизни [8, 129, 175, 353, 408]. В последние годы в перинатальном акушерстве широко обсуждается вопрос об оптимальности применения спинномозговой анестезии в качестве метода обезболивания при кесаревом сечении, позволяющего снизить негативное влияние на состояние новорожденного и, тем самым, поддержать более физиологичное течение постнатального периода [8, 19, 36, 175, 252].

В многочисленных исследованиях по изучению влияния «стерильного рождения» (т.е. исключения прохождения через родовые пути матери) на

процессы контаминации естественной микрофлорой новорожденного [17, 29, 99, 101, 173, 182, 271, 370, 427] установлено, что извлечение путем КС, позднее прикладывание к груди матери является риском инфицирования детей патогенными микроорганизмами, развития иммунологической недостаточности, пищевой аллергии, бронхолегочной патологии [2, 36, 189, 301, 317, 331, 443, 458].

С учетом возросшего количества повторных родоразрешений путем КС, актуальным является изучение состояния новорожденных от повторных оперативных родов [99, 115, 213, 294, 446]. Показано, что за счет сформировавшихся рубцовых изменений в эндометрии повышается вероятность нарушения плацентации, изменений структуры и функциональной активности плаценты, которые способствуют формированию плацентарной недостаточности, чаще хронической и реже острой [101, 126, 265, 326, 363, 383]. Плацентарные нарушения снижают доставку питательных веществ и выведение продуктов обмена из организма плода, функцию газообмена за счет недостаточности синтеза плацентарных гормонов, снижения активности ферментов, дистрофических изменений в эпителиальном покрове и других структурах ворсин [35, 115, 147, 369, 387]. В результате чаще возникает гипоксия плода, задержка его развития, формируется сочетанная патология, неврологические нарушения, даже при доношенном сроке беременности [20, 91, 190, 215, 227, 276, 296, 319, 438]. Между тем, дисфункция организма в раннем возрасте, особенно среди недоношенных детей, способствует более частому развитию соматических и неврологических заболеваний в отдаленные периоды жизни, приобретая в этой связи высокую социальную значимость [67, 98, 106, 122, 123, 145, 204, 414, 449].

Таким образом, используемые в настоящее время акушерские оперативные технологии не устраняют полностью последствия негативного воздействия факторов риска антенатального и интранатального периодов, не исключают развитие осложнений в процессе проведения самого оперативного вмешательства и, более того, способны приносить негативные последствия в результате исключения физиологического процесса рождения. Несмотря на широкое обсуждение перинатальных исходов с позиции акушеров, исследований,



посвященных особенностям постнатальной адаптации у новорожденных различных сроков гестационной зрелости, перенесших внутриутробную гипоксию, с учетом способов родоразрешения беременных, а также изучению их катамнеза недостаточно.

### 1.2.3. Особенности адаптационных процессов у новорожденных с осложненным перинатальным периодом

Негативное влияние антенатальных и интранатальных факторов риска создают предпосылки к формированию осложненного течения постнатального периода, особенно среди недоношенных новорожденных [7, 30, 83, 416, 454, 461]. В многочисленных исследованиях недоношенность рассматривается не только как показатель неблагоприятного внутриутробного формирования, но и последующего развития ребенка [64, 146, 215, 304, 372, 460]. В мировой практике преждевременные роды являются второй по распространенности причиной (после пневмонии) смертности среди детей в возрасте до 5 лет и серьезным фактором снижения человеческого потенциала среди недоношенных детей на протяжении их дальнейшей жизни [21, 53, 60, 199, 255, 257, 338, 365].

В первые сутки жизни новорожденные из группы риска (перенесшие гипоксию, недоношенные) чаще нуждаются в специальном уходе, проведении интенсивной терапии [9, 64, 124, 346, 350]. Практика последних лет показывает, что базовая реанимация и интенсивная терапия новорожденных, находящихся в тяжелом состоянии, особенно недоношенных, уменьшает смертность примерно на 10% [9, 193, 339, 345, 419]. Однако выявлено, что любая манипуляция с ослабленным ребенком приводит к кратковременной гипоксии, усугубляя его состояние [139, 236, 253, 373].

Известно, что помимо тактильных и болевых раздражителей, пассивное влияние различных внешних факторов (звук, свет, температурный фактор,

влажность и т.д.) на незрелых, больных и/или недоношенных новорожденных может провоцировать развитие временных или прогрессирующих повреждений организма различной степени тяжести - расстройств зрения и слуха, хронических легочных заболеваний, церебрального паралича, нарушений интеллектуального развития [155, 158, 167, 204, 331, 341, 355, 372, 443].

Для новорожденного, особенно больного и/или недоношенного, большое значение имеет состояние внутренней среды организма [42, 171, 207]. Переход во внеутробное состояние сопровождается изменениями практически всех функциональных систем организма с развитием ряда пограничных состояний. Эти состояния, являясь для новорожденных физиологическими, в зависимости от условий (особенности течения антенатального и интранатального периодов, гестационный возраст к моменту рождения, условия окружающей среды после рождения, характер вскармливания, наличие у ребенка заболеваний) могут трансформироваться в патологический процесс [12, 174, 208, 221, 264, 407, 430].

Интегральным показателем адекватно протекающей постнатальной адаптации является уровень потери первоначальной массы тела, не превышающий к 3-5 суткам жизни 6-10% и восстанавливающийся к 6-10 суткам. Потеря массы тела более 10% и более длительные сроки ее восстановления свидетельствуют о преобладании катаболических процессов в организме новорожденного, которые изменяют показатели крови, но прежде всего уровень белка и его метаболитов [169, 171, 207].

В исследованиях Неудахина Е.В. (2012г) показано, что ферментный статус ребенка объективно характеризует изменения, происходящие в его организме, особенно в условиях хронического стресса, в частности при плацентарных нарушениях [144]. Установлено, что изменения активности лактатдегидрогеназы, которая является чутким индикатором любого повреждения клеток, указывают на превалирование анаэробного гликолиза, а также на катаболическую направленность метаболизма [385, 447]. Известно, что при хроническом стрессе индукция щелочной фосфатазы указывает на напряженность процессов в системе гипофиз-кора надпочечников [127].

Интенсивность постнатальной адаптации находится в прямой зависимости от гормонального фона новорожденного, обусловленного в первую очередь активностью коры надпочечников и щитовидной железы [61, 171, 268]. Известно, что в первые часы жизни решающая роль отводится гормонам матери и фетоплацентарного комплекса. При физиологических родах за счет активации симпатoadреналовой системы в крови новорожденного содержание катехоламинов в несколько раз выше в сравнении с показателями крови матери [150, 207]. Однако уже через 3-6 часов значительно повышается роль собственных гормонов ребенка, которые играют ведущую роль в адаптационном процессе на первой неделе жизни [61, 268]. Изучение состояния детей, рожденных от матерей с осложненным акушерским анамнезом, в том числе извлеченных путем КС, показало частое формирование транзиторной гормональной недостаточности, замедляющей адаптационные процессы [77, 101, 118, 268, 431, 443].

Базовые показатели крови позволяют оценить динамику физиологической анемии, которая у здоровых доношенных детей возникает через несколько дней после рождения, а минимальный уровень гемоглобина отмечается в 2-3 месяца (до 95-100г/л), но не отражается на их состоянии [16, 169, 207]. Развитие анемии вследствие патологических причин приводит к уменьшению кислородной емкости крови, способствуя снижению уровня окислительно-восстановительных процессов, нарушая энергетический потенциал, отражаясь на пластических процессах в развивающемся организме и, тем самым, поддерживает тяжесть состояния, обусловленную основным заболеванием ребенка [171, 174, 439].

Перенесенная гипоксия часто способствует компенсаторной активации эритропоэза, следствием чего является транзиторная полицитемия, при которой уровень гемоглобина может повышаться до 220 г/л [42, 203, 361]. Известно, что на фоне неонатальной полицитемии состояние новорожденных осложняется за счет усугубления кардиореспираторных расстройств в результате снижения эластичности легочной ткани, гипербилирубинемии вследствие повышенного распада эритроцитов, церебральных и периферических гемодинамических нарушений на фоне гипервязкости крови [33, 221, 291, 361, 372].

В период новорожденности к пограничным состояниям относится транзиторная гипербилирубинемия, которая существенно не влияет на состояние детей [16, 207]. Для нее характерна концентрация билирубина в сыворотке пуповинной крови - 26-34 мкмоль/л, а к 3-5 суткам за счет непрямого билирубина прирост достигает в среднем 103-107 мкмоль/л. Окрашивание кожных покровов появляется на 2-3 день жизни при концентрации непрямого билирубина у доношенных новорожденных 51-60 мкмоль/л, а у недоношенных - 85-103 мкмоль/л. Более того, установлено, что билирубин является антиоксидантом и способен предотвращать избыточное перекисное окисление липидов в условиях оксидантного стресса сразу после рождения [33, 169].

Иное значение для организма имеет патологическая желтуха, провоцирующими факторами развития которой чаще являются перенесенная гипоксия, ацидоз, гипотермия, гипогликемия, анемия, РДС-синдром, кровоизлияния в мозг, судороги [291]. У недоношенных детей установлена повышенная чувствительность нейронов к токсическому действию непрямого билирубина [33, 372], вызывающему повреждение ядер основания мозга уже при гипербилирубинемии 171 мкмоль/л [203, 221, 435] с формированием билирубиновой энцефалопатии [169, 291, 334].

Основным энергетическим субстратом человека является глюкоза, а потребности мозга новорожденного в глюкозе вдвое превышают потребности мозга взрослого [169, 203, 225]. У здорового новорожденного концентрация глюкозы стабилизируется через 2-3 часа после рождения до 4 ммоль/л (2,83-5,0 ммоль/л) [207, 309]. Патологические процессы у ослабленного ребенка могут нарушать баланс глюкозы с развитием гипогликемии, для которой характерно снижение концентрации глюкозы до 1,4-2,2 ммоль/л (безопасный уровень в сыворотке крови у новорожденных детей более 2,6 ммоль/л) [71, 225, 371, 430]. Исследователями среди перинатальных факторов риска развития гипогликемии у новорожденного наиболее значимыми признаны сахарный и гестационный диабет, гипертензивные расстройства при беременности и в родах, абдоминальное родоразрешение [7, 73, 80, 309, 429]. Выраженная и/или длительная гипогликемия

приводит к повреждениям специфичных зон ГМ, отличных от зон ишемического поражения: кора головного мозга, гиппокамп, хвостатое ядро [71, 327, 371].

В исследовании Kayiran S.M., Gürakan B.(2010г) показано, что дети, рожденные путем КС, имеют значительно более низкий уровень глюкозы в первые часы жизни [327] и связывается это прежде всего с более поздним прикладыванием новорожденных к груди матери [80, 458]. Профилактикой гипогликемии признано раннее начало грудного вскармливания, устранение гипотермии (контакт «кожа к коже» матери и ребенка), что позволяет достичь адекватного уровня глюкозы без медикаментозной коррекции, снижает неонатальную смертность, оказывает позитивное воздействие на пищеварение, формирование иммунитета и неврологическое развитие детей [2, 293, 439].

К компенсаторным механизмам, препятствующим развитию повреждений ЦНС, относят использование организмом новорожденного альтернативных субстратов энергии (лактат, пируват и т.д.). В организме многие клетки вырабатывают лактат, формируя его нормальный уровень в крови - 0,5–2,2 ммоль/л [16, 127, 207]. Это наиболее характерно для тканей с высокой метаболической активностью (скелетные мышцы, головной мозг, кишечник и др.). Метаболизация лактата осуществляется в основном в печени путем превращения в пируват. Последующие сложные биохимические реакции способствуют дальнейшей конверсии пирувата в ацетил-коэнзим-А, метаболизации в цикле Кребса, окислительному фосфорилированию с образованием основного универсального источника энергии - аденозинтрифосфата (АТФ). Не менее важным является глюконеогенез, происходящий через метаболизацию лактата в цикле Кори [127]. Оба эти процесса (окисление пирувата и глюконеогенез) являются кислородозависимы и при дефиците кислорода происходит сложный комплекс метаболических нарушений с увеличением продукции лактата и снижением его утилизации [434]. Одним из маркеров тканевой гипоксии является уровень лактата крови, а при его концентрации более 5 ммоль/л в сочетании со снижением рН крови,

гипогликемией развивается лактацидоз, нейротоксическое действие которого реализуется при лактатемии более 9 ммоль/л [96, 163].

Осложненное течение антенатального и интранатального периодов, особенно на фоне перенесенной гипоксии, способствует нарушению метаболических процессов у новорожденных детей, что, несомненно, отражается на течении постнатальной адаптации. Базовые клиническо - биохимические показатели крови новорожденных, уровень гормонов, лактат крови позволяют оценить выраженность метаболических нарушений уже с первых суток жизни.

#### 1.2.4. Постнатальная кардиоцеребральная адаптация у новорожденных с осложненным перинатальным периодом

Темпы постнатальной адаптации зависят от сбалансированного функционирования основных систем организма – центральной нервной и сердечно - сосудистой, что способствует поддержанию внутреннего гомеостаза новорожденного [100, 171, 211, 288, 379, 453]. Регулирующая роль в адаптационных процессах отводится центральной нервной системе. При физиологических родах в течение первых пяти суток после рождения у части новорожденных может формироваться транзиторная неврологическая дисфункция в виде угнетения ЦНС либо, наоборот, физиологического повышения мышечного тонуса, важной отличительной чертой которой является непродолжительность проявлений и благоприятный исход [169].

Однако влияние негативных перинатальных факторов, прежде всего гипоксии, может способствовать повреждению мозга [43, 136, 203, 235, 287, 457]. В соответствии с Классификацией перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных (2000г) с учетом ведущего механизма выделяют 4 основных группы повреждений: гипоксические, травматические, токсико-метаболические и инфекционные [86]. Среди

гипоксических повреждений выделяют церебральную ишемию и внутричерепные кровоизлияния [219, 237, 416]. Особенностью воздействия гипоксии на незрелый мозг является запуск самоподдерживающегося процесса отсроченной гибели нейронов, который разворачивается на протяжении длительного периода времени [156, 178, 195, 305, 382]. Синдромологические проявления повреждения ЦНС определяются степенью тяжести процесса: легкому повреждению сопутствуют возбудимость или угнетение ЦНС; при средне-тяжелом и тяжелом повреждении кроме этих проявлений могут развиваться внутричерепная гипертензия, вегетативно - висцеральные нарушения, судорожный синдром, кома [27, 157, 255, 444].

Структурные изменения головного мозга определяются временем возникновения, тяжестью процесса, его этиологией и гестационным возрастом ребенка [57, 69, 316, 457]. Одним из инвалидизирующих повреждений вещества мозга в результате перенесенной гипоксии является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) - процесс некротизации белого вещества ишемического характера в области паренхимы мозга с наименее интенсивным кровоснабжением - перивентрикулярной области боковых желудочков [52, 112]. Исходом ПВЛ является кистозная дегенерация мозга. Время образования кист варьирует от 5–6 дней до 2–3 недель после рождения. Наиболее уязвимыми признаны новорожденные с гестационным возрастом менее 35 недель [69, 450].

У здоровых доношенных новорожденных, условно здоровых недоношенных детей церебральная гемодинамика с первых суток жизни не зависит от уровня системного артериального давления, действия различных внешних и внутренних факторов за счет зрелости механизмов ауторегуляции [57, 235, 288, 342, 356]. Обеспечение постоянства мозгового кровотока происходит за счет тесного единства миогенных, химических, метаболических и нейрогенных механизмов регуляции [38, 217, 230, 462].

Результатом нарушения ауторегуляции церебральной гемодинамики при гипоксическом поражении головного мозга могут быть геморрагические осложнения, чаще возникающие на фоне морфо - функциональной незрелости детей [65, 70, 136, 282, 288, 372]. Среди различных вариантов внутричерепных

кровоизлияний у новорожденных доминируют две основные группы: субарахноидальные и пери-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК) [142, 158, 237, 416]. ПИВК наиболее характерны для недоношенных новорожденных, в развитии которых ведущая роль отводится герминативному матриксу – эмбриональной сосудистой ткани, расположенной в субэпендимальных отделах желудочков мозга [57, 68, 237]. К быстрому повреждению этих сосудистых структур приводят незрелость механических свойств стенок сосудов и их иннервации, высокая фибринолитическая активность [287]. По данным ряда авторов частота ПИВК достигает 31-55%, а в случае тяжелой асфиксии и проведения ИВЛ - до 70% [139, 404, 444]. У доношенных детей основным фактором геморрагических осложнений является родовая травма [52, 69, 237, 372].

Кровоизлияния и их осложнения определяют летальность, а также прогноз дальнейшего психоневрологического развития детей [43, 60, 157, 239, 255, 368]. Исходом гипоксически/геморрагических повреждений головного мозга становится поражение желудочковой системы от формирования клинически мало значимых дилатационных изменений до более тяжелого, инвалидизирующего состояния – гидроцефалии [27, 138, 162, 316, 445].

Интегральным показателем, объективно отражающим функциональное состояние ЦНС, является биоэлектрическая активность мозга, уровень которой зависит от многих факторов: структурных повреждений мозга, интенсивности восстановительных процессов, реализации отсроченных механизмов повреждения и т.д. [98, 130, 159, 195]. Исходы перинатального гипоксического поражения ГМ на первом году жизни могут быть различны – от полной компенсации функций либо функциональных нарушений, до стойкого неврологического дефицита с формированием ДЦП, эпилепсии, гидроцефалии, органических форм нарушения психического развития с нарушением интеллекта и ограничением социализации [31, 135, 239, 341, 349].

Помимо центральной нервной системы важнейшим механизмом регуляции деятельности организма является вегетативная нервная система, которая



выполняя адаптационно-трофическую функцию, осуществляет контроль над сосудистым тонусом и сердечной деятельностью, терморегуляцией, эндокринной функцией, регуляцией обменных процессов и т.д. [39, 44, 51, 98, 140, 141, 348]. Связующую роль между корковыми и подкорковыми образованиями, головным и спинным мозгом выполняет надсегментарный аппарат вегетативной нервной системы - гипоталамо-лимбико-ретикулярный комплекс, одна из уникальных функций которого - регуляция цикла сна и бодрствования [302, 312, 414, 433]. Исследованиями показано, что сон и формирование интеллекта ребенка находятся в тесной взаимосвязи [32, 82]. Однако область гипоталамуса достаточно легко поражается, что связано с близостью расположения кровеносных сосудов и ликворноспинных путей. При этом возникшие в раннем возрасте расстройства сна могут нарушать развитие когнитивных возможностей, в том числе формирование ассоциативной памяти, снижать способность к обучению, отражаться на эмоционально-волевой сфере ребенка и ухудшать процессы его социализации в отдаленные периоды жизни [46, 82, 243, 328, 449, 456].

Основным маркером уровня нейровегетативного контроля признан ритм сердца, характеризующий глобальные процессы регуляции не только в сердечно-сосудистой системе, но и в организме в целом [58, 100, 125, 279, 325, 394]. Установлено, что изменение вариабельности ритма сердца является одним из проявлений компенсаторных реакций организма на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды [30, 394]. У здоровых детей с момента рождения и на протяжении первого года жизни преобладают симпатические влияния на сердечный ритм, тогда как вагусное влияние выражено слабо [98,100].

На фоне влияния неблагоприятных факторов перинатального периода, особенно гипоксии, может развиваться функциональная недостаточность симпатического звена нейровегетативной регуляции с формированием вегетативного дисбаланса [58, 74, 113, 132, 279]. Вегетативный дисбаланс в свою очередь способствует развитию кардиальной дисфункции: нарушению сердечного ритма и его циркадной организации, формированию электрофизиологической нестабильности миокарда с риском развития угрожающих жизни состояний,

особенно у недоношенных, незрелых, ослабленных детей [56, 105, 125, 244, 351, 410]. На фоне вегетативной дисфункции могут развиваться нарушения центральной и периферической гемодинамики, синдром срыгиваний и рвоты, дисфункция кишечника, что значительно отягощает состояние новорожденных [30, 91, 141, 203, 394, 459].

Неврологическая адаптация новорожденных находится в тесной сопряженности с кардиореспираторной перестройкой, эффективность которой зависит от состояния легких, баланса гемодинамического давления в легочной артерии и аорте [169, 193, 211, 222, 344, 346]. При физиологических родах за счет механического сдавления грудной клетки ребенка через рот и нос удаляется около половины фетальной легочной жидкости, а последующее освобождение легких происходит за счет прекращения ее секреции и всасывания оставшейся части жидкости в лимфатические пути [169, 203]. Нарастающие в родах гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и прочие метаболические изменения оказывают возбуждающее воздействие на ретикулярную формацию. Под ее влиянием, а также за счет многообразных сенсорных раздражителей (температурных, проприоцептивных, тактильных и т.д.) у новорожденного происходит активация дыхательного центра, что и определяет начало легочного дыхания [10, 203, 207].

Одновременно с началом легочного дыхания происходит переход от фетального кровообращения к кровообращению новорожденного, эффективность которого зависит от особенностей внутриутробного периода, типа родов, перенесенной гипоксии, гестационных факторов [100, 171, 221, 378, 453]. У здоровых новорожденных наиболее выраженные изменения происходят в первые часы и дни после рождения, что обусловлено функциональным закрытием фетальных коммуникаций - открытого овального окна (ООО) и артериального протока (ОАП), снижением легочного сосудистого сопротивления и усилением кровотока в малом круге кровообращения на фоне инволюции легочных сосудов [28, 161, 313, 343, 411], которая завершается к 2-3 неделе и легочное артериальное давление становится сопоставимым с уровнем взрослых [34, 169, 413].

Под влиянием негативных факторов перинатального периода, прежде всего гипоксии, может происходить нарушение постнатальной перестройки гемодинамики с пролонгированием фетальных коммуникаций, усилением их гемодинамической значимости, развитием легочной гипертензии (ЛГ) [54, 64, 78, 210, 251, 364, 377, 420]. Гемодинамически значимый ОАП приводит к осложнениям, ухудшающим состояние новорожденных: развитию дистресс-синдрома на фоне повышенной гемодинамики в легочной ткани; развитию кровоизлияний головного мозга, острой почечной недостаточности, некротизирующего энтероколита в результате нарушения периферической гемодинамики с обеднением кровотока [75, 165, 249, 251, 288, 379, 407, 411, 461].

Остро возникающие патологические состояния (асфиксия, синдром аспирации мекония, РДС, гипогликемия, гипотермия) провоцируют спазм легочных сосудов, чаще в сочетании с изменением реологических свойств крови, наличием полицитемии, что создает функциональную обструкцию легочному кровотоку [193, 211, 290, 306, 362]. У недоношенных детей провоцирующими факторами являются высокий уровень простагландинов в крови, недостаточность кортизола, применяемая ИВЛ и т.д. [10, 72, 222, 297]. Внутриутробная гипоксия вследствие плацентарных нарушений и/или переносимости формирует структурные изменения стенки сосудов в виде гипертрофии гладкомышечного слоя вплоть до преацинарных и, не имеющих в норме мышечного слоя, интраацинарных сосудов. Утолщенный мышечный слой, сужая просвет артерий, создает механическое препятствие кровотоку [3, 172, 222, 297]. В исследованиях Liu J. et al. (2012, 2015) в формировании легочной гипертензии отмечается роль родоразрешения путем КС, которое увеличивает ее частоту, по мнению авторов, почти в 5 раз по сравнению с детьми, рожденными естественным путем [343, 344].

Перенесенная гипоксия нарушает биохимические процессы в эндотелии сосудов с накоплением свободных радикалов, нарушением соотношения концентрации вазоактивных медиаторов (снижение активности нитроксидсинтетазы, гуанилатциклазы в сочетании с высокой активностью сосудосуживающих факторов типа эндотелина) [3, 5, 181, 290, 297, 367]. При ЛГ в

секрете трахеобронхиального дерева и сыворотке крови концентрируются медиаторы обладающие вазоконстрикторными свойствами - лейкотриены, тромбоксан, фактор, активирующий тромбоциты. Происходящие в легочной ткани изменения на макро- и микроуровнях приводят в конечном итоге к нарушению газообмена в альвеолах с развитием тяжелой гипоксемии [4, 9, 168, 339, 350, 422]. Клиническая картина выраженной ЛГ и персистирования фетальных коммуникаций характеризуется прогрессирующим ухудшением оксигенации в течение первых нескольких часов жизни, нарастанием цианоза, тахипное, развитием сердечной недостаточности [238, 297, 330, 359, 388, 409].

Повышение легочного сосудистого сопротивления, особенно в сочетании с функционирующими значимыми фетальными коммуникациями, формирует увеличение постнагрузки правого желудочка, способствует повышению потребности миокарда в кислороде и уменьшению его поступления. Данные изменения приводят к ишемическому повреждению миокарда, нарушению сердечного ритма [3, 40, 114, 179, 386, 418]. Объемная перегрузка правых отделов сердца, сопряженная с повышенным давлением в них, способствует его ремоделированию с формированием дилатационных изменений, нарушению систолической и диастолической функции желудочков, что снижает сердечный выброс [72, 238, 290, 323, 350]. При стойкой ЛГ причиной летального исхода у новорожденных является развитие кардиогенного шока [9, 211, 350, 417].

Нарушение центральной гемодинамики негативно отражается на гемодинамическом обеспечении всего организма. Формирование «синдрома гемодинамического обкрадывания» способствуют нарушению не только церебрального, но и периферического кровотока с развитием ишемии тканей различных органов и нарушением их функции. Так дефицит гемодинамического обеспечения почек может способствовать значимому снижению фильтрационного давления и, как следствие, острой почечной недостаточности [90, 104, 180, 407].

Почки новорожденного, активно участвуя в регуляции гомеостаза, испытывают значительную нагрузку при осложнённом течении перинатального периода [165, 206]. Гипоксия провоцирует нейроэндокринные нарушения

(гиперальдостеронизм, увеличение секреции ренина, антидиуретического гормона и др.), способствующие развитию вазоконстрикции и нарушению перфузии почек [12, 90, 104, 151]. Усугубляющими факторами тяжелой гипоксии являются метаболический ацидоз, ДВС-синдром, которые приводят к формированию острой почечной недостаточности [224]. Резкое снижение почечного кровотока может сочетаться с функционированием артериовенозных шунтов Труэта на уровне юкстамедуллярных нефронов, приводя к значимому сбросу крови из приносящих в выносящие артериолы, минуя собственно гломерулярный аппарат. Следствием является повреждение проксимальных канальцев нефронов, формируя в дальнейшем дистрофические изменения почек с ограничением или нарушением их функции [90, 180, 232, 308].

Таким образом, негативные факторы перинатального периода, особенно перенесенная гипоксия, нарушают регулирующие влияния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, ухудшают метаболические процессы, осложняя течение постнатального периода, определяющего дальнейшее развитие ребенка. Нарушения перинатального периода влияют на здоровье детей не только в период постнатальной адаптации, но и в долгосрочной перспективе, вплоть до пожизненной инвалидности, особенно среди недоношенных [43, 135, 138, 246, 448]. Снижение уровня здоровья детей группы риска, изменение интеллектуального развития, нарушение обучаемости и социализации отражается на качестве жизни этих детей и их семей, ставит сложные задачи перед обществом и системой здравоохранения [149, 166, 190, 204, 262, 319, 341, 443]. Создается межпоколенчатый цикл риска по развитию ряда хронических неинфекционных заболеваний, прежде всего заболеваний центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, хронических легочных заболеваний, эндокринопатий, нарушений в репродуктивной сфере со снижением в конечном итоге человеческого потенциала [67, 192, 301, 317, 331, 338].

### 1.3. Современные возможности инструментальной диагностики в неонатологии

При инструментальном обследовании новорожденных важными критериями диагностического процесса являются безопасность, доступность, информативность, возможность динамического контроля, прогностическая ценность. К числу высокоинформативных неинвазивных методов обследования относятся ультразвуковые исследования, позволяющие определить структуру и функцию, особенности гемодинамического обеспечения исследуемого органа.

Оценка структурно-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы проводится по результатам эхокардиографии (ЭХО КГ) с применением цветового картирования и спектральной доплерографии [57, 134]. Применение ЭХО КГ позволяет оценить как анатомические особенности (соответствие камер сердца и магистральных сосудов, размеры полостей сердца, толщину миокарда, клапанный аппарат и т.д.), так и функциональную активность сердца (систолическую и диастолическую функции), а также характеристики кровотока по магистральным артериям [34, 168, 210, 260, 299].

Влияние негативных факторов перинатального периода может неблагоприятно отразиться на систолической функции сердца, осуществляющей гемодинамическое обеспечение всего организма, вызывая изменения как по гиперкинетическому, так и по гипокинетическому типу [100, 161, 214, 285, 323, 417]. Исследование диастолической функции сердца, от которой зависит, прежде всего, эффективность коронарного кровотока и, следовательно, функциональная активность миокарда, позволяет выявить нарушение расслабления миокарда, возникающее в ответ на перенесенную гипоксию раньше, чем изменения систолической функции сердца [100, 211, 323, 423].

У новорожденных детей ЭХО КГ дает возможность оценить функционирующие фетальные коммуникации (открытое овальное окно, открытый артериальный проток), их гемодинамическую значимость [54, 210, 278, 288, 299, 413, 423]. Применение доплерографических методик позволяет

проанализировать состояние малого круга кровообращения и на основе расчетных показателей оценить давление в легочной артерии [4, 172, 299, 425].

Электрофизиологическая функция сердца детей, начиная с периода новорожденности, может быть оценена с применением холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) [56, 95, 98, 113, 125, 348]. ХМ ЭКГ дает возможность за длительный период времени (в течение суток) оценить базовые характеристики сердечного ритма (ЧСС бодрствования и сна, среднесуточную ЧСС) [100, 125]. Суточный цикл свободной активности, характеризующийся наличием двух различных функциональных состояний – бодрствования и сна, служит своеобразной нагрузочной пробой для детей раннего возраста и изменения сердечной деятельности дают важную информацию о физиологии и адаптивных резервах сердечного ритма [125, 302, 424, 433, 459]. Динамика ЧСС при различных функциональных состояниях ребенка является проявлением циркадной организации ритма, в основе которой лежит баланс между симпатической и парасимпатической нервной системой и является проявлением вариабельности ритма сердца (ВРС), отражая функциональные резервы ССС при адаптации к суточному циклу свободной активности [51, 95, 98, 125, 312, 348, 424, 436]. Для оценки циркадной динамики ЧСС используется несколько методов: определение разницы между ночным и дневным значением RR интервалов – Night/day difference и расчет циркадного индекса (ЦИ) как отношения средней дневной к средней ночной ЧСС [125].

Оценить уровень нейровегетативного контроля можно при проведении анализа вариабельности ритма сердца с использованием различных методов, в том числе временного, или статистического (time domain), и частотного, или спектрального (frequency domain) анализа [125, 140]. В последние годы проводились исследования по изучению показателей суточного цикла свободной активности, ВРС у новорожденных различных сроков гестации, а также динамики показателей на протяжении первого года жизни, но без учета способов рождения детей [30, 56, 95, 113, 325, 348, 351, 394].

Методом ультразвуковой диагностики состояния и заболеваний головного мозга детей раннего возраста является нейросонография (НСГ), которая основана на визуализации структур мозга в режиме реального времени сканирования [52, 57, 69]. Среди многообразных изменений структуры мозга особое значение отводится ишемическим изменениям и внутричерепным кровоизлияниям [60, 69, 239, 255, 368, 392]. При оценке тяжести и объема кровоизлияний под контролем УЗИ чаще используют модифицированную классификацию Levene M.J., Crespighny L.C.H. (1983): 1-я степень – локализованное субэпендимальное кровоизлияние на уровне герминативного матрикса менее 10мм в наибольшем размере (одностороннее или двух стороннее); 2-я степень – кровоизлияние больше 10мм в наибольшем размере, но без расширения бокового желудочка выше антральной части; 3-я степень – визуализация тромба или тромбов в просвете желудочка с расширением его выше антральной части или на всем протяжении; 4-я степень – комбинация внутримозгового кровоизлияния с паренхиматозным [340].

Динамический ультразвуковой контроль позволяет оценить исходы поражений мозга. Следствием некротизации белого вещества при ПВЛ является кистозная дегенерация мозга от единичных до множественных кист, а при тяжелом поражении за счет явлений атрофии вещества мозга формируется расширение желудочковой системы с исходом в гидроцефалию [52, 57, 60, 69, 266, 368, 372, 378]. Исходом перенесенных кровоизлияний также может быть поражение желудочковой системы от формирования дилатационных изменений ликворсодержащих пространств до инвалидизирующего состояния – гидроцефалии с последующими изменениями со стороны вещества мозга, базальных ганглиев, оболочек, костей черепа и других структур [162, 226, 237, 240, 316, 338].

Современный уровень ультразвуковых исследований мозга невозможен без использования доплеровского режима и цветового картирования. Проведение оценки качественных и количественных показателей кровотока, позволяющих получить базовую информацию о тонусе сосудов (индекс RI),



линейных скоростях систолического ( $V_{max}$ ) и диастолического кровотока ( $V_{min}$ ), дает представление о полноценности гемодинамического обеспечения ГМ [38, 68, 70, 109, 287, 342, 356] с учетом изменений, вызванных перенесенной перинатальной патологией [60, 65, 288, 372].

Внутриутробная гипоксия приводит к срыву регуляторных механизмов гемодинамики, что способствует различным патологическим сосудистым реакциям в неонатальном периоде [70, 235, 282, 354]. У детей, перенесших гипоксическое поражение мозга, в раннем возрасте установлена стадийность восстановления мозгового кровотока с последовательным переходом от острого периода, «фазы спазма» в неонатальном периоде, затем «фазы расслабления сосудов» в возрасте 3-4 месяцев к «фазе восстановительных явлений» во втором полугодии жизни. К годовалому возрасту значения  $RI\ 0,66\pm 0,1$  свидетельствуют о восстановлении тонуса сосудов, но если  $RI < 0,65$ , то можно судить о стойком резидуальном изменении тонуса артериального сосудистого русла [27, 76]. Большое значение придается состоянию венозного кровотока, изменения которого зависят от гестационной зрелости детей к моменту рождения [38, 57, 84, 237, 240, 316]. Известно, что вазомоторные нарушения чаще возникают у недоношенных новорожденных, способствующие дилатации венозных сосудов с явлениями стаза крови, образованием тромбов крупных вен и синусов, повышением проницаемости стенки сосудов и, как следствие, геморрагической инфильтрацией вещества мозга [142, 158, 229, 239, 282].

Доступным для применения в неонатологии, диагностическим и прогностическим методом оценки функциональной активности мозга является электроэнцефалография (ЭЭГ), проводимая в состоянии естественного сна [53, 63, 98, 159, 162, 251, 303, 332]. ЭЭГ регистрирует совокупные изменения соматодендритных потенциалов нейронов коры мозга, обусловленные возбуждающими (активирующими) и тормозными (сомногенными) влияниями, поступающими через интернейронные связи, взаимодействие которых определяет организацию цикла сон-бодрствование [66, 195, 261, 302, 456].

Проведение качественного и количественного анализа биоэлектрической активности (БЭА) ГМ базируется на представлениях о возрастных особенностях детской ЭЭГ, а также разработанных критериях оценки БЭА при перинатальном поражении ЦНС [53, 157, 159, 170, 195, 302, 329, 415, 455]. Среди отклонений в паттерне ЭЭГ в периоде новорожденности и в грудном возрасте выделяют фоновые аномалии (отсутствие характерных для возраста и состояния ребенка форм ритмики), аномальные графоэлементы (эпилептиформная активность, грубая пароксизмальная активность), а также нарушения регуляторного характера (изменения в цикле сон-бодрствование) [63, 170, 223, 243, 261, 303, 332, 375]. Установлено, что нарушения фоновой активности мозга являются максимально информативными в плане прогноза развития ребенка [53, 130, 195].

Исследование периферического кровотока (ренального, мезентериального) проводится с применением доплеровских методик и оценки линейных скоростей кровотока, расчетом индексированных показателей, что позволяет полноценно проанализировать эффективность гемодинамического обеспечения различных органов и тканей [37, 52, 57]. У новорожденных детей актуальность исследования периферического кровотока связана с диагностикой «синдрома обкрадывания», возникающего в результате централизации кровообращения при функционировании гемодинамически значимого ОАП, который можно выявить при раннем проведении УЗИ и обеспечить новорожденному тем самым своевременную медикаментозную поддержку [151, 164, 224, 407].

Таким образом, адекватная оценка состояния новорожденного в постнатальном периоде возможна при использовании доступных в неонатологии инструментальных методов исследования, к которым относятся ультразвуковые и электрофизиологические методы с проведением углубленного анализа структурно – функциональных и биоэлектрических характеристик различных органов и систем, обеспечивающих возможность динамического контроля на любом этапе развития ребенка как при стационарном, так и при амбулаторном наблюдении.

## Глава 2. Клинический материал и методы исследования

### 2.1. Дизайн исследования

Сравнительное, контролируемое двухэтапное исследование выполнено с одобрения Локального этического комитета на базе кафедры педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарёва» (директор института, зав. кафедрой педиатрии - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Л.А. Балыкова), ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» (директор – д.м.н., профессор А.В. Герасименко). На I этапе проведено комплексное обследование 532 детей, отобранных методом случайной выборки, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных естественным путем и путем кесарева сечения, в периоде новорожденности и на протяжении первого года жизни. Сформировано 3 группы: I группа – 290 детей различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных путем кесарева сечения; II группа – 185 новорожденных различного срока гестации, перенесших внутриутробную гипоксию, рожденных естественным путем. Контрольную группу составили 57 здоровых новорожденных от нормально протекавшей беременности и физиологических родов. Учитывая, что гестационный возраст (ГВ) к моменту рождения является фактором, определяющим как морфофункциональные особенности, так и спектр соматической патологии неонатального периода, для объективности оценки сравниваемых показателей 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 в исследование для I группы: внутриутробная гипоксия в анамнезе; рождение путем кесарева сечения; срок гестации 32-40 недель; возраст на момент первичного осмотра 1-3 дня; отсутствие врожденных пороков развития, гнойно – септических заболеваний, клинически

манифестирующих форм внутриутробной инфекции, гемолитической болезни; наличие письменного информированного согласия на проведение исследования от родственников/опекунов. Критерии включения в исследование для II группы: внутриутробная гипоксия в анамнезе; рождение через естественные родовые пути; срок гестации 32-40 недель; возраст на момент первичного осмотра 1-3 дня; отсутствие врожденных пороков развития, гнойно – септических заболеваний, клинически манифестирующих форм внутриутробной инфекции, гемолитической болезни; наличие письменного информированного согласия на проведение исследования от родственников/опекунов. Критерии включения в исследование для контрольной группы: рождение от естественных родов; срок гестации 38-40 недель; возраст на момент первичного осмотра 1-3 дня; отсутствие заболеваний перинатального периода, врожденных пороков развития, инфекционной патологии; наличие письменного информированного согласия на проведение исследования от родственников/опекунов. Критерии невключения в исследование: срок гестации менее 32 недель и более 41 недели; дети с ЭНМТ и ОНМТ; синдромальная патология, пороки развития органов и систем; гемолитическая болезнь новорожденных; гнойно – септические заболевания, клинически манифестирующие формы внутриутробной инфекции; дети, рожденные от матерей с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом; многоплодная беременность; перинатальные поражения ЦНС другого генеза (травматические, инфекционные, метаболические). Критерии исключения из исследования: отказ родителей от проведения исследования на любом этапе.

Всем детям в неонатальном периоде было проведено комплексное клиническое - инструментальное и лабораторное исследование, включавшее анализ антенатального и интранатального периодов; физикальное обследование, оценку неврологического статуса. Анализ метаболических процессов проведен по динамике первоначальной массы тела, результатам лабораторного исследования крови (клинические, биохимические показатели, содержание гормонов, кислотно-основного состояния и газов крови). Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы изучали по результатам эхокардиографии (ЭХО-

КГ); анализ электрофизиологической активности и вегетативной регуляции ритма сердца проводили по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) с оценкой вариабельности ритма сердца по результатам временного анализа (time domain). Структурные особенности головного мозга изучались по результатам нейросонографии (НСГ); церебральная гемодинамика оценивалась на основании качественных и количественных показателей доплерографии сосудов головного мозга. Электрофизиологическая активность головного мозга анализировалась по результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) физиологического сна. Изучение периферической гемодинамики базировалось на результатах доплерографического исследования почечных сосудов.

Проведено катамнестическое клинико-инструментальное наблюдение детей с оценкой психомоторного развития и состояния здоровья к возрасту 1 год. Динамический контроль осуществляли в 1, 3, 6 месяцев и в возрасте 1 год (ЭЭГ и ХМ ЭКГ – с учетом СВ недоношенных детей).

На II этапе проведена оценка эффективности применения комплексного подхода к ранней диагностике кардиocereбральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, на другой выборке пациентов. 142 ребенка, перенесших внутриутробную 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, диагностические 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 в группы сравнения: 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 клинико – инструментального исследования в возрасте 1, 3, 6 месяцев и 1 год.

## 2.2. Клиническая часть исследования

Клинико-инструментальное наблюдение и реабилитация детей проводились в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей (зав. отделением Ануфриева В.Г.), отделении патологии новорожденных детей (зав. отделением Тишкова О.Е.), детском отделении (зав. отделением Козлова Т.А.), отделении катамнестического наблюдения (зав. отделением Макеева В.В.) в период 2012-2015гг на базе ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» (Саранск).

Объем обследования включал изучение анамнестических данных с анализом антенатальных и интранатальных факторов риска. Показания к КС определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (Москва, 2014) [87]. Внутриутробная гипоксия была верифицирована на основании комплексной оценки биофизического профиля плода, включавшей результаты кардиотокографии, доплерометрии, двигательной активности плода, оценки амниотической жидкости.

Новорожденным проводилось физикальное обследование, оценка неврологического статуса. Внутриутробная гипоксия при рождении была подтверждена результатами клинической оценки состояния новорожденного по

шкале Апгар, лабораторными исследованиями крови (кислотно-основного состояния и газового состава крови, уровнем лактата). Оценка степени тяжести церебрального поражения осуществлялась в соответствии с Классификацией перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (2000г) [86]. Мышечно-постуральный тонус оценивали по шкале «INFANIB» (Infant Neurological International Battery), которая предусматривает тестирование по 20 пунктам с оценкой в баллах от 0 до 5 [275]. Суммарная оценка соответствовала одному из 3-х диапазонов - «патологические изменения», «транзиторное нарушение» или «норма». Пороговые значения диапазона определялись возрастом ребенка с учетом гестационной зрелости. Для корректного сравнения данных, полученных у недоношенных детей различного гестационного возраста, все результаты оценивали, исходя из скорректированного возраста (СВ), рассчитываемого по формуле:

$СВ = \text{гестационный возраст (ГВ)} + \text{хронологический возраст (ХВ)} - 40.$

Психомоторное развитие оценивали при помощи шкалы «CAT/CLAMS» (The Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), позволявшей оценить формирование навыков решения наглядных (раздел CAT) и речевых (раздел CLAMS) задач [295]. Решение вопроса о соответствии ребенка возрасту развития проводилось путем сопоставления с фактическим (хронологическим) возрастом. Подсчет коэффициента развития (КР) осуществлялся при помощи уравнения:

$КР = \text{возраст развития} / \text{фактический возраст} \times 100.$

Путем сопоставления возраста развития с ХВ высчитывали коэффициент развития: при коэффициенте  $\geq 75$  развитие оценивали как «нормальное»; при значении показателя  $< 75$  определяли отставание в развитии. При различных значениях коэффициента во всех 3-х системах устанавливали диссоциацию развития. Динамическое клинико-инструментальное наблюдение проводили в 1, 3, 6 месяцев и 1 год на базе отделения катамнестического наблюдения с учетом скорректированного возраста недоношенных детей.

Инструментальное исследование включало лучевые методы (нейросонографию (НСГ) с применением доплеровского метода оценки церебральной гемодинамики; эхокардиографию (ЭХОКГ) с цветовым картированием и спектральной доплерографией кровотока; УЗИ почек с доплеровским исследованием ренального кровотока); электрофизиологические методы (электроэнцефалографию (ЭЭГ) в состоянии естественного сна, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с оценкой variability ритма сердца (BPC)).

Лучевые методы исследования проводились всем детям на 1-3-и сутки жизни, затем 1 раз в 10-14 дней и по показаниям с обязательным контролем в возрасте 1 месяц; при катamnестическом наблюдении в 3, 6 месяцев, в возрасте 1 год на ультразвуковых сканерах «Toshiba APLIO MX», «Toshiba NEMIO», «Toshiba VIAMO» (Япония) с использованием мультислотных датчиков (5 - 9МГц) с применением спектральной доплерографии и цветового картирования.

Нейросонографическое исследование (НСГ) применялось с целью выявления гипоксически/ишемических структурных повреждений головного мозга (ГМ) и наблюдения за процессами их дальнейшей трансформации по общепринятой методике [38, 52, 57, 68, 69]. Интерпретация ишемических изменений проводилась по классификации De Vries L.S. (1992г) [266], геморрагических – по классификации Levene M., Crespigny L. (1983г) [340]; степень вентрикуломегалии оценивалась по классификации Е.А. Зубаревой, И.В. Дворяковского с соавт. (2000г) [68].

НСГ была дополнена доплерографией сосудов головного мозга с анализом качественных (оценка формы доплерограммы, распределения в ней частот, направление кровотока) и количественных показателей [38, 68, 70]. Количественная оценка кровотока базировалась на измерении максимальной систолической ( $V_{max}$ ) и конечной диастолической ( $V_{min}$ ) скоростей кровотока. Из расчетных индексов использован индекс резистентности (RI):  $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ , отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Состояние венозного оттока исследовалось по характеру спектрограммы и скоростным показателям в вене Галена.

По результатам эхокардиографии (ЭХО КГ), проводимой в стандартных



позициях с применением спектральной доплерографии и цветового картирования, оценивались структурно-функциональные характеристики сердца [57, 134, 299]. Анализировались размеры полостей сердца; эффективность систолической и диастолической функции сердца. Систолическая функция левого желудочка рассчитывалась по стандартной методике Teichholz с определением фракции выброса левого желудочка. Диастолическая функция желудочков изучалась по кровотоку через атриовентрикулярные клапаны сердца в импульсно-волновом доплеровском режиме с расчетом соотношения (E/A) максимальной скорости раннего диастолического наполнения ( $V_{\max} E$ ) к максимальной скорости предсердной систолы ( $V_{\max} A$ ) [210]. Анализ гемодинамики в легочной артерии проводился с учетом среднего давления (MPAP) по методу Kitabatake A. et al.(1983г), основанному на вычислении отношения (AT/ET) времени ускорения потока (AT) в выходном отделе правого желудочка к времени изгнания потока (ET) в режиме импульсно-волнового доплера [3, 134, 172, 299]. Постгипоксическую дезадаптацию сердечно-сосудистой системы диагностировали на основании критериев Н.П. Котлуковой (2001) [88].

УЗИ почек, помимо стандартной визуализации и оценки структуры в В-режиме, включало доплеровское исследование сосудистого русла от магистральных до интерлобарных сосудов [37, 57, 151, 164]. Проводилась количественная оценка спектральных характеристик ренальной гемодинамики по стандартным показателям в магистральной почечной артерии (МПА) и магистральной почечной вене (МПВ): максимальной скорости ( $V_{\max}$ ), минимальной скорости ( $V_{\min}$ ) кровотока и индекса резистентности (RI).

Электрофизиологические методы исследования исходно проводились всем доношенным детям в возрасте  $5,1 \pm 0,16$  суток жизни, а недоношенным при скорректированном возрасте 36-38 недель, что в среднем составляло  $29,3 \pm 2,54$  дней постнатальной жизни. При катамнестическом наблюдении контроль осуществляли в 3, 6 месяцев и в возрасте 1 год (с учетом СВ недоношенных детей).

Функциональная активность головного мозга оценивалась по результатам компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ), проведенной на энцефалографах NicoletOne (США), «МИЦАР-ЭЭГ-202» (Россия) в состоянии естественного сна.

Применялась международная схема с уменьшенным количеством электродов (Gibbs F., Gibbs E., 1950) в позициях Fp1,2; C3,4; P3,4; O1,2; T3,4 с регистрацией в монополярном отведении с объединенным референтным ушным электродом в режиме мониторинга физиологического дневного сна длительностью от 25 мин до 1 часа [195, 261]. Критерии визуальной оценки данных ЭЭГ в СВ 36-38 недель включали: оценку структуры сна (последовательность фаз в цикле, их продолжительность, возможность идентификации, наличие неопределенной фазы сна), фазы спокойного сна (амплитуда и топографическое распределение фоновой активности, ее прерывистость). При интерпретации полученных данных мы руководствовались современными представлениями о качественных и количественных критериях паттерна сна доношенных новорожденных с применением Типологической классификации ЭЭГ у детей с перинатальным поражением ЦНС (Т.А. Строгонова, М.Г. Дегтярева, 2005) [195]. Согласно классификации выделяли 5 типов паттерна ЭЭГ сна (I тип - «норма», II тип - «задержка созревания», III тип - «нарушение созревания», IV тип - «патология», V тип - «угнетение БЭА»).

Во втором полугодии жизни исследование паттерна ЭЭГ сна дополнялось критериями дисфункции регулирующих систем мозга: диэнцефальных (повышение продукции веретен сна, увеличение амплитуды более 120 мкВ, сочетание с острыми волнами, К-комплексами, вертекс-потенциалами амплитудой не менее 200мкВ), лимбико-ретикулярных (гиперсинхронизация тета активности в периоде дремоты (амплитуда до 250-300 мкВ), в медленноволновом сне повышение индекса тета активности в сочетании с пароксизмальными вспышками в диапазоне 6-7 Гц), стволовых (в дремоте и медленноволновом сне – диффузная бета-активность, снижение продукции (менее 5-6 в минуту) и амплитуды (менее 30 мкВ) веретен сна); оценивалось соответствие характеристик активности мозга возрасту ребенка (для недоношенных детей с коррекцией на гестационный возраст) [195].

Уровень нейровегетативной регуляции ритма сердца оценивался по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), проведенного на компьютерной системе «ВАЛЕНТА» (Россия) по стандартной методике (Л.М.

Макаров, 2017) с оценкой ЧСС сна, бодрствования, среднесуточной ЧСС; ЧСС<sub>min</sub>, ЧСС<sub>max</sub>; продолжительности интервала QTc; нарушений ритма, проводимости, длительности пауз ритма; организация суточного ритма сердечной деятельности оценивалась по циркадному индексу (ЦИ): отношение средней дневной к средней ночной ЧСС [125]. Оценка вариабельности ритма сердца проводилась с учетом показателей временного анализа (time domain): MEAN(мс)-среднее значение всех RR интервалов, SDNN(мс)-стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов, rMSSD(мс)-квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов, pNN50(%) - процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс.

Лабораторные методы исследования крови выполняли в клиничко-диагностической лаборатории Мордовского республиканского клинического перинатального центра в неонатальном периоде всем детям на 1-е сутки жизни, затем по показаниям и в возрасте 1 месяц: 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).

### 2.3. Методы статистической обработки полученных результатов

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 ( $\sigma$ ). 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  $\chi^2$  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.

### Глава 3. Особенности неонатального периода у детей различных сроков гестации, перенесших внутриутробную гипоксию

#### 3.1. Общая характеристика и особенности клинического статуса детей исследуемых групп в неонатальном периоде

В соответствии с целями и задачами исследования под наблюдением находилось 532 новорожденных ребенка различного гестационного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию и дистресс плода в родах, рожденных естественным путем и путем кесарева сечения (табл. 1).

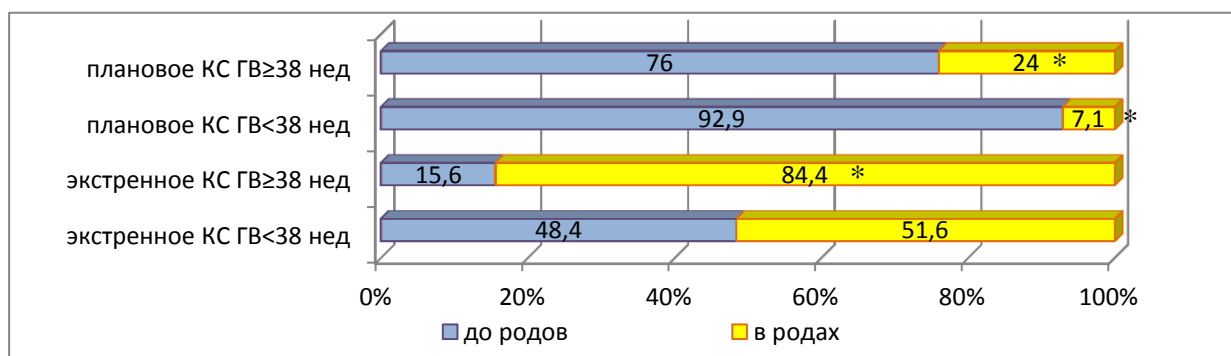
Таблица 1. Краткая характеристика клинического статуса новорожденных, включенных в исследование

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	35-37	38-40	32-34	35-37	38-40	38-40	
	33,7±1,46	36,4±1,73	38,9±0,84	33,5±1,79	36,7±1,65	39,2±1,58	38,9±1,33	
	36,3±2,61**			36,5±2,85**				
I гр-II гр p=0,940; I гр-III гр p=0,024; II гр-III гр p=0,031								
Пол: М / Ж, n(%)	20(47,6%)/	55(42,9%)/	59(49%)/	12 (40%)/	46(57,5%)/	40(53,4%)/	27(46%)/	
	22(52,4%)	73(57%)	61(51%)	18 (60%)	34(42,5%)	35(46,6%)	30(53%)	
	134(46,2%) / 156 (53,8%)			98 (52,9%) / 87 (47,1%)				
I гр-II гр $\chi^2=1,81$ , p=0,18; I гр-III гр $\chi^2=0,01$ , p=0,98; II гр-III гр $\chi^2=0,35$ , p=0,56								
Масса, г, <i>M±m</i>	1508-2050	1520-3560	2250-4550	1687-2420	2140-2890	2330-4790	2950-4110	
	1858,4±	2378,6	3376,3	1973,5±	2452,9	3371,6	3427,3	
	48,9	±52,8	±160,5	50,1	±56,5	±144,3	±160,5	
2537,8±82,8**			2599,3±96,5**					
I гр-II гр p=0,487; I гр-III гр p=0,016; II гр-III гр p=0,025								
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%)			
	I гр-II гр $\chi^2=0,01$ , p=0,904; I гр-III гр p=0,162; II гр-III гр p=0,195							
	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%)**			
	I гр-II гр $\chi^2=0,37$ , p=0,545; I гр-III гр p=0,009; II гр-III гр p=0,004							
	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%) **			
	I гр-II гр $\chi^2=1,67$ , p=0,196; I гр-III гр p=0,0001; II гр-III гр p=0,0001							
	8-10	0	5 (3,9%)	56 (46,7%)	0	5 (6,3%)	42 (56%)	57 (100%)
61 (21%)**			47 (25,4%) **					
I гр-II гр $\chi^2=1,23$ , p=0,268; I гр-III гр $\chi^2=132,36$ , p=0,0001; II гр-III гр $\chi^2=98,94$ , p=0,0001								
Апгар, 5 мин, баллы, n(%)	0-3	0	0	0	0	0	0	0
		2 (0,7%)			2 (1,1%)			
	I гр-II гр p=0,507; I гр-III гр p=0,837; II гр-III гр p=0,761							
	4-5	2 (4,8%)	0	0	2 (6,7%)	0	0	0
		150 (51,7%) **			85 (45,9%) **			
	I гр-II гр $\chi^2=1,51$ , p=0,219; I гр-III гр p=0,0001; II гр-III гр p=0,0001							
	6-7	34 (80,9%)	83 (64,8%)	33 (27,5%)	23 (76,7%)	46 (57,5%)	16 (21,3%)	0
		138 (47,6%) **			98 (52,9%) **			
	I гр-II гр $\chi^2=1,31$ , p=0,252; I гр-III гр $\chi^2=53,16$ , p=0,0001; II гр-III гр $\chi^2=41,85$ , p=0,0001							
	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%) **					
I гр-II гр $\chi^2=1,31$ , p=0,252; I гр-III гр $\chi^2=53,16$ , p=0,0001; II гр-III гр $\chi^2=41,85$ , p=0,0001								

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

Исходно дети групп сравнения были сопоставимы по гестационной зрелости к моменту рождения, гендерному составу, первоначальной массе тела, оценке состояния новорожденных по шкале Апгар. Однако сравнение со здоровыми новорожденными выявило у детей, перенесших гипоксию, значительно более низкие показатели массы тела при рождении, а также балльную оценку по шкале Апгар на 1/5 минутах.

Следует отметить, что среди детей I группы превалировала доля новорожденных, извлеченных путем КС по экстренным показаниям - 59,6% (173 ребенка) против 40,4% (117 детей) рожденных путем планового КС ( $\chi^2=21,63$ ,  $p=0,0001$ ). При сроках гестации менее 38 недель в нашей выборке чаще выполнялось экстренное родоразрешение путем КС в целях сохранения жизни плода при сравнении с частотой родоразрешения по экстренным показаниям на сроках более 38 недель (73,9% (128/173) против 26% (45/173),  $\chi^2=79,64$ ,  $p=0,0001$ ). Кесарево сечение в плановом порядке чаще применялось на доношенных сроках беременности - 64,1% (75/117) против 35,9% (42/117) на сроках беременности менее 38 недель ( $\chi^2=18,62$ ,  $p=0,0002$ ). В нашей выборке при плановом родоразрешении новорожденные чаще извлекались до начала родовой деятельности (рис. 1).



Примечание: \* - достоверность различий при  $p < 0,05$

Рисунок 1. Оценка частоты примененного кесарева сечения с учетом начала родовой деятельности

При доношенной беременности абдоминальное извлечение в плановом порядке до начала родовой деятельности чаще проводилось при невозможности

проведения родов через естественные пути по состоянию матери, значительно не ухудшавшего внутриутробного развития ребенка (при предыдущих операциях на матке и ее рубцовых изменениях, патологии зрения, аномалии костного таза и половых органов, соматических заболеваниях) – 76% (57/75) против 24% (18/75) КС при начавшейся родовой деятельности ( $\chi^2=40,56$ ,  $p=0,0001$ ). При недоношенной беременности, особенно на сроках гестации 32 – 34 недели, напротив, показаниями к плановому извлечению путем КС являлись акушерские ситуации, определявшие невозможность пролонгирования беременности в интересах сохранения жизни плода (плацентарные нарушения, недостаточный рост плода, преэклампсия тяжелой степени) – 92,9% (39/42) против 7,1% (3/42) ( $\chi^2=61,71$ ,  $p=0,0001$ ) родов, проведенных при начавшейся родовой деятельности (подробный анализ показаний к проведению КС изложен в разделе 3.2.).

При доношенных сроках беременности необходимость в вынужденном экстренном извлечении путем КС значительно чаще возникала при начавшейся родовой деятельности, что было обусловлено осложнившейся акушерской ситуацией (при нарушениях родовой деятельности, клиническом несоответствии плода тазу матери, дистрессе плода в родах, преждевременной отслойке плаценты) – 84,4% (38/45) против 15,6% (7/45) ( $\chi^2=42,71$ ,  $p=0,0001$ ) извлеченных до начала родов (при неправильном предлежании плода, ухудшении состояния женщины при лечении преэклампсии). При недоношенной беременности, особенно на сроках гестации 32-34 недели, показана тенденция к более частому применению экстренного извлечения путем КС до начала родовой деятельности на фоне прогрессирования гипоксии плода, связанной с ухудшением состояния матери, в целях сохранения жизни незрелого и ослабленного ребенка (51,6% против 48,4%,  $p>0,05$ ).

Анализ примененного анестезиологического пособия показал, что при экстренном родоразрешении путем КС чаще использовалась внутривенная анестезия с применением ИВЛ – 60,7% (105 пособий) против 39,3% спинальной анестезии (68 пособий) ( $\chi^2=15,83$ ,  $p=0,0002$ ), в отличие от планового КС, при котором чаще применялась спинальная анестезия – 86,3% (101 пособие) против

13,7% (16 пособий) соответственно ( $\chi^2=123,5$ ,  $p=0,0001$ ), которая, как известно, не угнетает физиологические приспособительные реакции плода [175, 399].

Период ранней постнатальной адаптации был осложненным у всех новорожденных, 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 внутриутробную гипоксию доля детей без дыхательных нарушений была наиболее низкой в I группе (52,1% против 65,9% в группе сравнения,  $\chi^2=8,90$ ,  $p=0,003$ ) (табл. 2). 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 у новорожденных, перенесших гипоксию, были полиморфны, неспецифичны и в основном сопоставимы, но их частота достоверно отличалась от здоровых детей ( $p<0,05$ ).

Перенесенная внутриутробная гипоксия явилась причиной развития ряда патологических состояний у новорожденных детей. Следствием неблагоприятного внутриутробного состояния явился недостаточный рост плода (ОЗ6,5) с более высокой частотой в I группе - 12% против 5,9% ( $\chi^2=4,84$ ,  $p=0,027$ ) при достоверных различиях во 2-х подгруппах (16,4% против 8,7%,  $\chi^2=6,91$ ,  $p=0,032$ ) (табл. 3). У детей, перенесших гипоксию, установлена высокая представленность перинатальных гипоксически-ишемических повреждений ЦНС с наиболее высокой частотой у новорожденных, извлеченных путем КС – 82,4% против 74,6% детей, рожденных естественным путем ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,040$ ). При этом у детей I группы чаще диагностирована ЦИ средней тяжести – 46,2% (134 ребенка) против 36,2% (67 детей) в группе сравнения ( $\chi^2=4,62$ ,  $p=0,031$ ). Отмечена тенденция к снижению частоты тяжелых поражений ЦНС в этой группе (6,6%



против 10,8%,  $p > 0,05$ ). Легкое поражение ЦНС в группах сравнения выявлено с сопоставимой частотой (29,6% и 27,5%,  $p > 0,05$ ).

Таблица 2. Анализ частоты дисфункции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей исследуемых групп

Показатели	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		
Silverman/ Downes, Баллы, n(%)	0	0	66 (51,6%)#	85 (70,8%)#	0	56 (70%)	66 (88%)	57 (100%)
		151 (52,1%)# **			122 (65,9%) **			
		I гр-2п $\chi^2=6,90$ , $p=0,009$ ; I гр-3п $\chi^2=7,78$ , $p=0,005$ ; I гр-II гр $\chi^2=8,90$ , $p=0,003$ ; I гр-III гр $p=0,0001$ ; II гр-III гр $p=0,0001$						
	1-3	15 (35,7%)	43(33,6%)#	27(22,5%)#	5 (16,7%)	16 (20%)	5 (6,7%)	0
		83 (28,6%) # **			26 (14%)**			
		I гр-2п $\chi^2=4,48$ , $p=0,034$ ; I гр-3п $\chi^2=8,43$ , $p=0,004$ ; I гр-II гр $\chi^2=13,55$ , $p=0,0002$ ; I гр-III гр $p=0,0001$ ; II гр-III гр $p=0,0006$						
	4-6	17 (40,5%)	13 (10,2%)	5(4,2%)	15 (50 %)	2 (2,5%)	3 (4%)	0
		35 (12 %) **			20 (10,8%) **			
		I гр-II гр $\chi^2=0,17$ , $p=0,676$ ; I гр-III гр $p=0,001$ ; II гр-III гр $p=0,004$						
	7-10	10 (23,8%)	6 (4,7%)	3 (2,5%)	10 (33,3%)	6 (7,5%)	1(1,3%)	0
19 (6,6%)**			17 (9,2%)**					
I гр-II гр $\chi^2=1,12$ , $p=0,289$ ; I гр-III гр $p=0,029$ ; II гр-III гр $p=0,008$								
Дизритмия, n(%)	19(45,2%) *	54(42%)	25(20,8%)	12(40%)	30(37,5%)	14(18,6%)	9(15,7%)	
	1п-3п $\chi^2=9,37$ , $p=0,009$			0				
	98(33,7%)**			56(30,2%)**				
	I гр-II гр $\chi^2=0,49$ , $p=0,48$ ; I гр-III гр $\chi^2=7,24$ , $p=0,007$ ; II гр-III гр $\chi^2=4,65$ , $p=0,031$							
Систолический шум, n(%)	26(61,9%) *	50(39%)	21(17,5%)	14(46,6%)	30(37,5%)	14(18,6%)	11(19,2%)	
	1п-2п $\chi^2=6,68$ , $p=0,036$			0				
	1п-3п $\chi^2=29,79$ , $p=0,0001$			58(31,3%)**				
	I гр-II гр $\chi^2=0,14$ , $p=0,71$ ; I гр-III гр $\chi^2=7,00$ , $p=0,008$ ; II гр-III гр $\chi^2=5,27$ , $p=0,021$							
Приглушенность/глухость тонов, n(%)	29(69%)*	74(57,8%)	39(32,5%)	18(60%)*	44(55%)	26(34,6%)	0	
	1п-3п $\chi^2=17,06$ , $p=0,004$			1п-3п $\chi^2=4,22$ , $p=0,047$				
	142(48,9%) **			88(47,5%) **				
	I гр-II гр $\chi^2=0,04$ , $p=0,84$ ; I гр-III гр и II гр-III гр критерий Фишера $p=0,0001$							
Цианоз, n(%)	24(57%)*	65(50,7%)	31(25,8%)	17(56,6%) *	42(52,5%)	17(22,6%)	0	
	1п-3п $\chi^2=13,60$ , $p=0,007$			1п-3п $\chi^2=7,94$ , $p=0,008$				
	120(41,3%) **			76(41%) **				
	I гр-II гр $\chi^2=0,02$ , $p=0,97$ ; I гр-III гр и II гр-III гр критерий Фишера $p=0,0001$							

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность отличий детей групп сравнения от контрольной группы при  $p < 0,05$

Таблица 3. Оценка частоты патологических состояний у детей исследуемых групп и характеристика неврологического статуса

Показатели	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	
Недостаточный рост плода, n(%)	6(14,2%)	21(16,4%)#	8(6,6%)	1(3,3%)	7(8,7%)	3(4%)	0
	35(12%) # **			11(5,9%) **			
	I гр-2п-III гр $\chi^2=6,91$ , p=0,032; I гр-II гр $\chi^2=4,84$ , p=0,027; I гр-III гр критерий Фишера p=0,001; II гр-III гр критерий Фишера p=0,048						
ЦИ I ст, n(%) II ст, n(%) III ст, n(%)	4(9,5%)	41(32%)	41(34,1%)	3(10%)	27(33,7%)	21(28%)	0
	27(64,2%)	77(60%)#	30(25%)	15(50%)	37(46,3%)	15(20%)	
	10(23,8%)	6(4,6%)	3(2,5%)	10(33,3%)	9(11,3%)	1(1,3%)	
	239 (82,4%) # **			138 (74,6%) **			
I гр-2п – II гр-2п $\chi^2=3,84$ , p=0,049; I гр – II гр $\chi^2=4,22$ , p=0,040; I гр-III гр и II гр-III гр критерий Фишера p=0,0001							
<i>Неврологический статус</i>							
Синдром возбуждения ЦНС, n(%)	6(14,3%)*	50(39%)	77(64,1%)	7(23,3%)*	35(43,7%)	50(66,6%)	11(19,2%)
	1п-2п $\chi^2=17,99$ , p=0,000			1п-2п $\chi^2=6,25$ , p=0,044			
	1п-3п $\chi^2=21,69$ , p=0,000			1п-3п $\chi^2=11,25$ , p=0,004			
	133 (45,8%)**			92 (49,7%)**			
I гр – II гр $\chi^2=0,53$ , p=0,47; I гр-III гр $\chi^2=13,85$ , p=0,0001; II гр-III гр $\chi^2=16,51$ , p=0,0001							
Синдром угнетения ЦНС, n(%)	36(85,7%)*	78(60,9%)	43(35,8%)	23(76,6%)*	45(56,2%)	25(33,3%)	0
	1п-2п $\chi^2=8,79$ , p=0,003			1п-2п $\chi^2=3,85$ , p=0,049			
	1п-3п $\chi^2=21,69$ , p=0,000			1п-3п $\chi^2=11,25$ , p=0,004			
	157(54,1%)**			93(50,3%)**			
I гр – II гр $\chi^2=0,53$ , p=0,47; I гр-III гр и II гр-III гр критерий Фишера p=0,0001							
Судорожный синдром, n(%)	2(4,7%)	8(6,3%)	5(4,2%)	1(3,3%)	7(8,7%)	2(2,6%)	0
	15 (5,1%)			10 (5,4%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,01$ , p=0,92; I гр-III гр критерий Фишера p=0,064; II гр-III гр критерий Фишера p=0,064						
Вегетативно-висцеральный синдром, n(%)	16(38%)	113(88%)*	78(65%)#	10(33,3%)	58(72,5%)*	20(26,6%)	9(15,7%)
	2п-1п $\chi^2=43,52$ , p=0,0001			2п-1п $\chi^2=9,89$ , p=0,007			
	2п-3п $\chi^2=18,96$ , p=0,0003			2п-3п $\chi^2=32,53$ , p=0,0001			
	207(71,3%)# **			88(47,5%)**			
I гр-3п-III гр-3п $\chi^2=27,13$ , p=0,0001; I гр-II гр $\chi^2=24,30$ , p=0,0001; I гр-III гр $\chi^2=62,64$ , p=0,0001; II гр-III гр $\chi^2=18,32$ , p=0,0001							

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность отличий от контрольной группы при p<0,05

Оценка исходного неврологического статуса показала у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, в сравнении со здоровыми детьми вне зависимости от способа рождения значительно более высокую частоту синдрома возбуждения ( $\chi^2=13,85$ , p=0,0001 и  $\chi^2=16,51$ , p=0,0001 соответственно) и вегетативно-висцеральных нарушений ( $\chi^2=62,64$ , p=0,0001 и  $\chi^2=18,32$ , p=0,0001

соответственно), а синдром угнетения и судорожный синдром в контрольной группе не зарегистрирован вовсе. Выраженность неврологической симптоматики у детей групп сравнения коррелировала с тяжестью перенесенной церебральной ишемии ( $r=915$ ,  $p=0,0001$ ).

У детей, рожденных путем КС, выявлено значительное превалирование вегетативно-висцеральных нарушений - 71,3% против 47,5% в группе сравнения ( $\chi^2=24,30$ ,  $p=0,0001$ ) с достоверными различиями среди доношенных детей – 65% против 26,6% ( $\chi^2=27,13$ ,  $p=0,0001$ ) и показана тенденция к более высокой частоте развития синдрома угнетения безусловной рефлекторной деятельности (54,1% против 50,3%,  $p>0,05$ ), особенно среди недоношенных детей. Судорожный синдром как показатель тяжести церебрального поражения в группах сравнения был сопоставим (5,1% - 5,4%).

Синдромологическая оценка неврологического статуса была дополнена количественной оценкой мышечно-постурального тонуса и рефлексов по шкале «INFANIB» (табл. 4).

Таблица 4. Количественная оценка мышечно-постурального тонуса по шкале «INFANIB» у детей исследуемых групп

Показатели	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	
Оценочный балл, $M\pm\sigma$	49,8±6,57	51,5±8,03	59,1±7,78	49,4±7,59	51,9±9,73	60,6±9,01	68,6±3,52
	53,5±7,46**			53,9±8,77**			
	I гр-II гр $p=0,541$ ; I гр-III гр $p=0,003$ ; II гр-III гр $p=0,005$						
Диапазон изменений, n(%)							
норма, n(%)	0	0	43(35,8%)	0	0	28(37,3%)	51 (89,5%)
	43 (14,8%)**			28 (15,1%)**			
	I гр-II гр $\chi^2=0,05$ , $p=0,96$ ; I гр-III гр $\chi^2=134,39$ , $p=0,000$ ; II гр-III гр $\chi^2=109,52$ , $p=0,000$						
транзиторное нарушение, n(%)	11(26,2%)	59(46%)	74(61,6%)	10(33,3%)	42(52,5%)	45(60%)	6(10,5%)
	144 (49,6%)**			97 (52,4%)**			
	I гр-II гр $\chi^2=0,25$ , $p=0,62$ ; I гр-III гр $\chi^2=29,72$ , $p=0,000$ ; II гр-III гр $\chi^2=31,30$ , $p=0,0001$						
патология, n(%)	31(73,8%)	69(53,9%)	3(2,5%)	20(66,6%)	38(47,5%)	2(2,7%)	0
	103 (35,5%)**			60 (32,4%)**			
	I гр-II гр $\chi^2=0,35$ , $p=0,55$ ; I гр-III гр и II гр-III гр критерий Фишера $p=0,0001$						

Примечание: \*\* - достоверность отличий детей групп сравнения от контрольной группы при  $p<0,05$

У детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения, при сравнении со здоровыми детьми выявлено значительное снижение оценочных баллов ( $p=0,000$ ). У недоношенных детей групп сравнения отсутствовал диапазон «нормальных значений», но преобладали изменения в диапазоне «патология» (58,8% и 52,7%,  $p>0,05$ ), а у доношенных чаще формировались «транзиторные нарушения» (61,6% и 60%,  $p>0,05$ ).

Более пятой части новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, по тяжести состояния нуждалась в проведении интенсивной терапии (табл. 5). При этом показано, что среди перенесших гипоксию дети, рожденные путем КС, чаще нуждались в проведении интенсивных мероприятий - 35,5% против 21,6% ( $\chi^2=10,36$ ,  $p=0,001$ ), особенно извлеченные на сроках 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% ( $\chi^2=7,90$ ,  $p=0,005$ ). У детей I группы прослежена тенденция к более продолжительному нахождению в отделении интенсивной терапии -  $7,8\pm 0,72$  суток против  $7,1\pm 1,25$  суток ( $p>0,05$ ). Новорожденные, извлеченные путем КС, на фоне угнетения рефлекторной деятельности чаще, чем в группе сравнения, нуждались в зондовом кормлении (39,6% и 31,3%,  $p>0,05$ ), особенно дети с ГВ 32-34 недели (85,7% против 56,6%,  $\chi^2=7,60$ ,  $p=0,005$ ).

Таким образом, анализ исходного клинического статуса детей, перенесших внутриутробную гипоксию, показал более высокую частоту патологических состояний у новорожденных, извлеченных путем КС. С учетом того, что извлечение путем КС применялось как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям, нам представлялось целесообразным оценить различия в состоянии детей I группы в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения. Установлено, что у доношенных новорожденных, извлеченных путем КС по экстренным показаниям, при сравнении с рожденными плановым КС чаще диагностировано среднетяжелое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (60% против 4%,  $p=0,000$ ) и реже легкая степень ЦИ (22,2% против 41,3%,

$\chi^2=4,57$ ,  $p=0,032$ ); тяжесть их состояния чаще осложнялась тахипноэ (93,3% против 28%,  $\chi^2=48,14$ ,  $p=0,0001$ ) (табл. 6).

Таблица 5. Анализ некоторых лечебно-охранительных мероприятий у детей групп сравнения

Показатели	I гр., $n=290$			II гр., $n=185$		
	1п, $n=42$	2п, $n=128$	3п, $n=120$	1п, $n=30$	2п, $n=80$	3п, $n=75$
<b>Реанимационные мероприятия</b>						
Частота, $n(\%)$	37(88%)*#	39(30,4%)*	27(22,5%)	19(63,3%)*	15(18,7%)	8(10,6%)
	1п-2п $\chi^2=42,48$ , $p=0,0001$ 1п-3п $\chi^2=76,52$ , $p=0,0001$ 2п-3п $\chi^2=9,42$ , $p=0,002$			1п-2п $\chi^2=20,31$ , $p=0,0001$ 1п-3п $\chi^2=36,17$ , $p=0,0001$		
	103 (35,5%)*#			40(21,6%)		
	I гр-I п – II гр-I п $\chi^2=6,21$ , $p=0,012$ ; I гр-II гр $\chi^2=10,36$ , $p=0,001$					
Кол-во суток, диапазон, $M\pm m$	5-34	1-11	1-13	4-28	1-16	1-13
	12,2 $\pm$ 1,38*	6,6 $\pm$ 0,47	5,1 $\pm$ 0,36	9,9 $\pm$ 2,15*	6,9 $\pm$ 1,27	4,4 $\pm$ 0,35
	1п-2п $p=0,008$ ; 1п-3п $p=0,002$			1п-2п $p=0,014$ ; 1п-3п $p=0,003$		
	7,8 $\pm$ 0,72			7,1 $\pm$ 1,25		
I гр-II гр $p=0,442$						
<b>Респираторная поддержка (оксигенотерапия/ СРАР (ИВЛ))</b>						
Частота оксигенотерапия/ СРАР (ИВЛ), $n(\%)$	40(95,2%)* / 25(59,5%)*	41#(32%)* / 19(14,8%)*	27(22,5%) / 8(6,6%)	25(83,3%)* / 17(56,6%)*	16(20%)* / 8(10%)	5(6,6%) / 4(5,3%)
	1п-2п $\chi^2=48,57$ , $p=0,0001$ / 1п-2п $\chi^2=32,91$ , $p=0,0001$ ; 1п-3п $\chi^2=82,68$ , $p=0,0001$ / 1п-3п $\chi^2=53,59$ , $p=0,0001$ ; 2п-3п $\chi^2=8,37$ , $p=0,003$ / 2п-3п $\chi^2=4,27$ , $p=0,038$			1п-2п $\chi^2=41,32$ , $p=0,0001$ / 1п-2п $\chi^2=27,06$ , $p=0,0002$ ; 1п-3п $\chi^2=61,72$ , $p=0,0001$ / 1п-3п $\chi^2=35,29$ , $p=0,0001$ ; 2п-3п $\chi^2=4,22$ , $p=0,039$		
	108(37,2%) #/52(17,9%)			46(24,8%)/29(15,6%)		
	I гр2п – II гр2п $\chi^2=5,34$ , $p=0,020$ ; I гр-II гр $\chi^2=7,90$ , $p=0,005$ / $\chi^2=0,26$ $p=0,609$					
Сутки оксигенотерапия/ СРАР (ИВЛ), диапазон, $M\pm m$	1-24	1-12	1-10	1-22	1-16	1-10
	7,5 $\pm$ 0,96* / 1-14	4,5 $\pm$ 0,35 / 1-8	3,3 $\pm$ 0,39 / 1-8	7,4 $\pm$ 1,97* / 1-10	4,4 $\pm$ 0,84 / 1-10	3,3 $\pm$ 0,37 / 1-7
	4,1 $\pm$ 0,56	3,8 $\pm$ 0,23	2,6 $\pm$ 0,36	3,1 $\pm$ 1,02	3,9 $\pm$ 0,85	2,5 $\pm$ 0,29
	1п-2п $p=0,045$ ; 1п-3п $p=0,003$			1п-2п $p=0,048$ ; 1п-3п $p=0,004$		
5,2 $\pm$ 0,57/3,5 $\pm$ 0,38			5,1 $\pm$ 0,94/3,2 $\pm$ 0,72			
I гр-II гр $p=0,664$ / $p=0,485$						
<b>Зондовое кормление</b>						
Частота, $n(\%)$	36(85,7%)*#	59(46%)	20(16,6%)	17(56,6%)*	29(36,2%)	12(16%)
	1п-2п $\chi^2=17,74$ , $p=0,001$ 1п-3п $\chi^2=61,66$ , $p=0,0001$			1п-2п $\chi^2=5,03$ , $p=0,017$ 1п-3п $\chi^2=20,33$ , $p=0,001$		
	115(39,6%)			58(31,3%)		
	I гр-II гр $\chi^2=3,01$ , $p=0,083$ ; I гр1п – II гр1п $\chi^2=7,60$ , $p=0,005$					
Кол-во суток, диапазон, $M\pm m$	5-60	2-60	1-18	4-44	3-25	1-15
	25,1 $\pm$ 2,44*	11,3 $\pm$ 1,36	5,7 $\pm$ 0,73	23,3 $\pm$ 3,91*	8,5 $\pm$ 0,88	4,8 $\pm$ 0,64
	1п-2п $p=0,036$ ; 1п-3п $p=0,001$			1п-2п $p=0,016$ ; 1п-3п $p=0,001$		
	14,0 $\pm$ 1,51			12,2 $\pm$ 1,81		
I гр-II гр $p=0,296$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$

Таблица 6. Анализ частоты патологических состояний в неонатальном периоде у детей I группы в зависимости от экстренности кесарева сечения

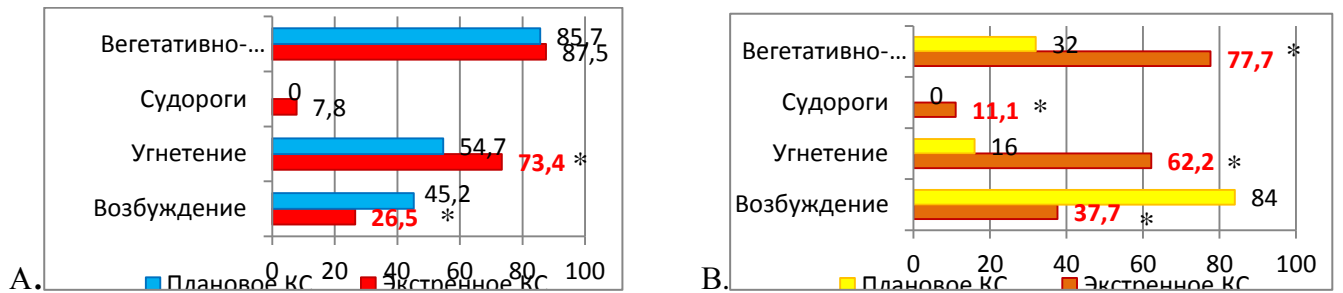
Показатели, n(%)		ГВ < 38, n=170		ГВ ≥ 38, n=120	
		Экстренное КС, n=128	Плановое КС, n=42	Экстренное КС, n=45	Плановое КС, n=75
ЦИ	I ст	34(26,5%)	11 (26,1%)	10 (22,2%)*	31 (41,3%)
		$\chi^2=0,02, p=0,870$		$\chi^2=4,57, p=0,032$	
	II ст	81 (63,2%)	23 (54,7%)	27 (60%)*	3 (4%)
		$\chi^2=0,64, p=0,421$		Критерий Фишера p=0,0001	
III ст	13 (10,1%)	3 (7,1%)	3 (6,6%)	0	
	Критерий Фишера p=0,408		Критерий Фишера p=0,505		
Недостаточный рост плода		2 (1,5%)*	27 (64,3%)	5 (11,1%)	3(4%)
		Критерий Фишера p=0,0001		Критерий Фишера p=0,124	
Тахипноэ		76 (59,3%)	20 (47,6%)	42 (93,3%)*	21 (28%)
		$\chi^2=1,33, p=0,242$		$\chi^2=48,14, p=0,0001$	

Примечание: ГВ – гестационный возраст; ЦИ-церебральная ишемия; \* - достоверность различий детей при  $p<0,05$

Среди недоношенных детей на фоне более тяжелого состояния, обусловленного перенесенной внутриутробной гипоксией, представленность патологических состояний в основном была сопоставима вне зависимости от экстренности извлечения. У них превалировала среднетяжелая ЦИ (63,2% и 54,7%,  $p>0,05$ ), а ЦИ I ст диагностирована лишь у четвертой части детей. У недоношенных, извлеченных путем планового КС, чаще выявлялся недостаточный рост плода (64,3% против 1,5%,  $p=0,0001$ ) против детей аналогичного возраста, извлеченных по экстренным показаниям, что коррелировало с частотой плацентарных нарушений у матерей ( $r=0,738, p=0,003$ ).

При оценке неврологического статуса у доношенных новорожденных, по тяжести извлеченных экстренным КС, при сравнении с рожденными плановым КС установлено значительное (почти в 4 раза) повышение частоты синдрома угнетения (62,2% (28/45) против 16% (12/75),  $\chi^2=27,04, p=0,0001$ ), более чем двукратное увеличение вегетативно - висцеральных нарушений (77,7% (35/45) против 32% (24/75),  $\chi^2=23,58, p=0,0002$ ), а также возникновение судорожного синдрома в 11,1% (5/45,  $p=0,003$ ), не зарегистрированного у детей, рожденных плановым КС (рис. 2). Неврологический статус недоношенных детей вне зависимости от экстренности извлечения за счет перенесенной внутриутробной

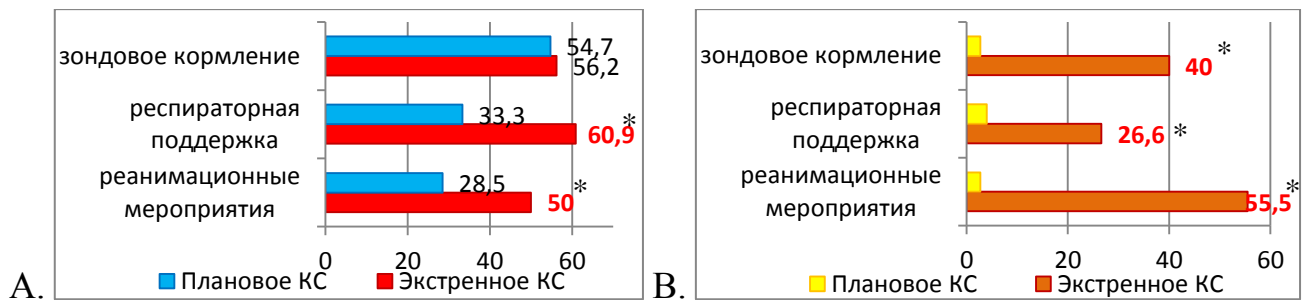
гипоксии, морфо – функциональной незрелости был значительно и сопоставимо отягощен вегетативно-висцеральной дисфункцией (85,7% и 87,5%,  $p > 0,05$ ). Однако у извлеченных путем экстренного КС чаще диагностирован синдром угнетения (73,4% (94/128) против 54,7% (23/42),  $\chi^2=5,14$ ,  $p=0,023$ ) при сравнении с извлеченными плановым КС. Судорожный синдром как следствие тяжести состояния диагностирован только у детей, извлеченных в экстренном порядке.



Примечание: А – показатели детей с ГВ < 38 недель; В - показатели детей с ГВ ≥ 38 недель;\* - достоверность отличий детей при  $p < 0,05$

Рисунок 2. Оценка неврологического статуса у детей, извлеченных путем КС, в зависимости от экстренности примененного родоразрешения путем КС

Тяжесть состояния новорожденных, извлеченных путем КС по экстренным показаниям, определяла более высокую потребность в проведении интенсивной терапии (рис. 3).



Примечание: А – показатели детей с ГВ < 38 недель; В - показатели детей с ГВ ≥ 38 недель;\* - достоверность отличий детей при  $p < 0,05$

Рисунок 3. Частота интенсивных мероприятий у детей, извлеченных путем КС, в зависимости от экстренности примененного родоразрешения путем КС

У доношенных новорожденных, извлеченных КС по экстренным показаниям, зарегистрировано значительное увеличение потребности в

реанимационных мероприятиях (55,5% (25/45) против 2,7% (2/75),  $p=0,0001$ ), повышение частоты респираторной поддержки (26,6% (12/45) против 4% (3/75),  $p=0,0005$ ), зондового кормления (40% (18/45) против 2,7% (2/75),  $p=0,0001$ ), в то время как после рождения плановым КС интенсивные мероприятия применялись в единичных случаях.

Вследствие тяжести состояния в интенсивных мероприятиях нуждалась половина недоношенных детей, извлеченных экстренным КС, при сравнении с извлеченными плановым КС (50% (64/128) против 28,5% (12/42),  $\chi^2=5,87$ ,  $p=0,015$ ) с высокой частотой респираторной поддержки (60,9% (78/128) против 33,3% (14/42),  $\chi^2=9,70$ ,  $p=0,001$ ). При этом частота зондового кормления у незрелых детей, вынужденно извлеченных КС, была высока и сопоставима вне зависимости от экстренности извлечения (56,2% и 54,7%,  $p>0,05$ ).

Таким образом, оценка исходного клинического статуса новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, установила более выраженные нарушения у детей, вынужденно извлеченных путем КС, особенно при извлечении по экстренным показаниям, за счет более частого гипоксически-ишемического поражения ЦНС, угнетения нервно-рефлекторной деятельности, дыхательных расстройств, вегетативно-висцеральных нарушений. У детей, извлеченных абдоминальным путем, внутриутробное страдание чаще реализовывалась в виде нарушения роста плода. Следствием тяжести состояния новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных путем экстренного КС, являлась более частая потребность в проведении интенсивной терапии, применении респираторной поддержки, зондового кормления.

### 3.2. Анализ особенностей антенатального и интранатального периодов у детей исследуемых групп

С целью выявления факторов риска, негативно повлиявших на состояние новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, был проведен анализ



антенатального и интранатального периодов по анамнестическим данным беременности и родов их матерей. Возраст женщин, включенных в исследование, в среднем был сопоставим. Представленность возрастной категории старше 35 лет в группах сравнения составляла 23,7% и 21% ( $p>0,05$ ) и имела лишь тенденцию к более высокой частоте, чем в контрольной группе (15,7%), что является отражением современной тенденции репродуктивного поведения женщин (табл. 7). Анализ социальных факторов показал в группах сравнения более высокую, чем в контрольной группе, и сопоставимую частоту среднеспециального образования (61% и 56,2%,  $p>0,05$ ), что, вероятно, объясняет недостаточную информированность исследуемых женщин в сфере антенатальной профилактики внутриутробной гипоксии плода и может рассматриваться как фактор риска развития постнатальной дизадаптации ( $F=5,63$ ,  $p=0,011$ ). Среди женщин, чьи дети перенесли внутриутробную гипоксию, показана высокая частота табакокурения, что достоверно отличало их от женщин контрольной группы ( $p=0,0001$  и  $p=0,0001$ ). Наиболее высокая частота курения табака отмечена в I группе (56,8% против 43,8%,  $\chi^2=7,26$ ,  $p=0,007$ ), особенно среди женщин родоразрешенных путем КС на сроках 35-37 недель (91,4% против 65%, 20,83,  $p=0,0002$ ). Определена значимость выявленного негативного фактора в развитии дизадаптации новорожденного ребенка ( $F=9,14$ ,  $p=0,002$ ).

В нашей выборке половина женщин, родивших детей с внутриутробной гипоксией, проживала в сельской местности (49,5% и 51,9%,  $p>0,05$ ), что объяснимо статусом республиканского перинатального центра, на базе которого выполнялось исследование.

У всех женщин, дети которых перенесли внутриутробную гипоксию, показан осложненный акушерско-гинекологический анамнез (табл. 8). В группах сравнения более половины женщин имели повторную беременность (54,4% и 59,4%,  $p>0,05$ ), но частота 3-х и более беременностей была выше у женщин I группы (20% против 12,4%,  $\chi^2=4,57$ ,  $p=0,033$ ), особенно родивших на сроках 35-37 недель (35,2% против 20%,  $\chi^2=5,46$ ,  $p=0,019$ ).

Таблица 7. Анализ социально – биологического анамнеза матерей исследуемых групп

Показатели	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	
Возраст, годы <i>M±σ</i>	27,5±8,74	28,6±9,27	27,2±7,12	28,1±5,25	26,3±8,58	25,8±6,84	26,9±6,71
	27,7±7,45			26,9±7,67			
	I гр – II гр $p=0,572$ ; I гр – III гр $p=0,377$ ; II гр- III гр $p=0,817$						
	старше 35 лет						
	69 (23,7%)			39 (21%)			9 (15,7%)
	I гр- II гр $\chi^2=0,33$ , $p=0,565$ ; I гр- III гр $\chi^2=1,32$ , $p=0,250$ ; II гр- III гр $\chi^2=0,47$ , $p=0,492$						
Социальные факторы							
Высшее образование, n(%)	2 (4,7%)	46 (35,9%)	19(15,8%)	3 (10%)	38(47,5%)	15(20%)	33 (57,8%)
	67 (23,1%) **			56 (30,2%)**			
	I гр- II гр $\chi^2=2,66$ , $p=0,102$ ; I гр- III гр $\chi^2=26,44$ , $p=0,0002$ ; II гр- III гр $\chi^2=13,14$ , $p=0,0003$						
Среднеспециальное образование, n(%)	31 (73,8%)	63 (49,2%)	83(69,1%)	19(63,3%)	28 (35%)	57 (76%)	14 (24,5%)
	177 (61%) **			104 (56,2%) **			
	I гр- II гр $\chi^2=0,90$ , $p=0,344$ ; I гр- III гр $\chi^2=24,16$ , $p=0,000$ ; II гр- III гр $\chi^2=16,23$ , $p=0,000$						
Учащаяся, n(%)	9(21,4%)	19 (14,8%)	18 (15%)	8(26,7%)	14 (17,5%)	3 (4%)	10 (17,5%)
	46 (15,8%)			25 (13,5%)			
	I гр- II гр $\chi^2=0,32$ , $p=0,570$ ; I гр- III гр $\chi^2=0,01$ , $p=0,905$ ; II гр- III гр $\chi^2=0,29$ , $p=0,588$						
Вредные привычки							
Табакокурение, n(%)	26 (61,9%)	117(91,4%) #	22(18,3%)	18(60%)	52 (65%)	11 (14,7%)	6 (10,5%)
	165 (56,8%) # **			81 (43,8%) **			
	I гр2п – II гр2п $\chi^2=20,83$ , $p=0,000$ ; I гр- II гр $\chi^2=7,26$ , $p=0,007$ ; I гр- III гр $\chi^2=39,15$ , $p=0,0001$ ; II гр- III гр $\chi^2=19,51$ , $p=0,0001$						
Алкоголь, n(%)	2 (4,7%)	4 (3,1%)	0	1(3,3%)	5 (6,3%)	0	1(1,7%)
	6 (2%)			6 (3,2%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,25$ , $p=0,62$ ; I гр- III гр $\chi^2=0,13$ , $p=0,72$ ; II гр- III гр $\chi^2=0,02$ , $p=0,89$						
Семейное положение							
В браке, n(%)	36 (85,7%)	84 (65,6%)	92(76,7%)	24 (80%)	44 (55%)	58 (77,3%)	46 (80,7%)
	212(73,1%)			126 (68,1%)			
	I гр- II гр $\chi^2=1,14$ , $p=0,282$ ; I гр- III гр $\chi^2=1,07$ , $p=0,300$ ; II гр- III гр $\chi^2=2,78$ , $p=0,095$						
Место проживания							
Город, n(%)	38 (90,4%)	77 (60,2%)	31(25,8%)	25(83,3%)	41(51,2%)	23 (30,7%)	38 (66,7%)
	146 (50,5%) **			89 (48,1%)**			
	I гр- II гр $\chi^2=0,15$ , $p=0,702$ ; I гр- III гр $\chi^2=4,46$ , $p=0,034$ ; II гр- III гр $\chi^2=5,30$ , $p=0,021$						

Примечание: # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий с контрольной группой при  $p<0,05$

Таблица 8. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей исследуемых групп

Показатели	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	
Повторная беременность, n(%)	26(61,9%)	78(61%)	54(45%)	24(80%)	54(67,5%)	32(42,6%)	34 (59,6%)
	158(54,4%)			110(59,4%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,67$ , p=0,73; I гр-III гр $\chi^2=0,62$ , p=0,78; II гр-III гр $\chi^2=0,07$ , p=0,88						
3 и более беременностей, n(%)	12(28,5%)*	45(35,2%)*#	1 (0,8%)	6 (20%)*	16 (20%)*	1(1,3%)	6 (10,5%)
	1п-3п p=0,000; 2п-3п p=0,000			1п-3п p=0,002; 2п-3п p=0,000			
	58 (20%)#			23 (12,4%)			
	I гр2п – II гр2п $\chi^2=5,46$ , p=0,019; I гр – II гр $\chi^2=4,57$ , p=0,033; I гр-III гр $\chi^2=2,84$ , p=0,092; II гр-III гр $\chi^2=0,15$ , p=0,698						
Первые роды, n(%)	16(38%)	69(53,9%)	77(64%)	9(30%)	51(63,7%)	50(66,6%)	28(49%)
	162(55,8%)			110(59,6%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,54$ , p=0,793; I гр-III гр $\chi^2=0,47$ , p=0,561; II гр-III гр $\chi^2=0,74$ , p=0,326						
3 и более родов, n(%)	3 (7,1%)	2 (1,6%)#	1(0,8%)	2(6,6%)	12 (15%)	1(1,3%)	4 (7%)
	6 (2%)#			15 (8,1%)			
	I гр2п – II гр2п критерий Фишера p=0,0002; I гр – II гр $\chi^2=9,75$ , p=0,002; I гр-III гр критерий Фишера p=0,063; II гр-III гр критерий Фишера p=0,522						
Медицинские аборт, n(%)	13(30,9%)	72(56,2%)*	28(23,3%)	6(20%)	38(47,5%)*	19(25%)	10(18%)
	2п-3п $\chi^2=27,88$ , p=0,000			2п-3п $\chi^2=8,18$ , p=0,017			
	113(38,9%)*#			63(34%)*#			
	I гр – II гр $\chi^2=0,63$ , p=0,464; I гр – III гр $\chi^2=9,55$ , p=0,002; II гр- III гр $\chi^2=5,64$ , p=0,017						
Самопроизвольные аборт, n(%)	7(16,7%)	47(36,7%)*	4(3%)	6(20%)	25(25%)*	3(4%)	5(8,7%)
	2п-3п $\chi^2=42,26$ , p=0,000			2п-3п критерий Фишера p=0,0003			
	58(20%)*#			34(18,3%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,23$ , p=0,840; I гр – III гр $\chi^2=4,04$ , p=0,044; II гр-III гр $\chi^2=3,12$ , p=0,077						
Ранняя гибель плода с задержкой в матке, n(%)	3(7,1%)	3(2,3%)	1(0,8%)	1(3,3%)	0	0	0
	7(2,4%)			1(0,6%)			
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,365						
Внутриутробная гибель плода, n(%)	1(2,3%)	2(1,6%)	0	0	1(5%)	0	0
	3(1%)			1(0,6%)			
Повторное кесарево сечение, n(%)	1(2,3%)*	17(13,3%)	21(18%)	1(3,3%)	3(3,7%)	0	2(3,5%)
	1п-2п критерий Фишера p=0,047			0			
	1п-3п критерий Фишера p=0,016			4(2,1%)			
	39(13,4%)#**			4(2,1%)			
I гр- II гр критерий Фишера p=0,0003; I гр – III гр критерий Фишера p=0,033; II гр- III гр критерий Фишера p=0,762							
Лейомиома матки, n(%)	0	2(2%)	2(2%)	0	2(2,7%)	0	0
	4 (1,3%)			2 (1,0%)			
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,857						
Эндометриоз, n(%)	3(7,1%)	10(7,8%)	2(1,6%)	3(10%)	8(10%)	1(1,3%)	0
	15(5,1%)			12(6,4%)			
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,745						

Показатели	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	
Воспалительные болезни женских тазовых органов, n(%)	17(40,4%)*	59(46%)*#	21(18%)	6(20%)	20(25%)	16(22%)	7(12,2%)
	1п-3п $\chi^2=6,12$ , p=0,013; 2п-3п $\chi^2=8,19$ , p=0,017			0			
	97(33,4%)*#**			42(22,7%)			
	I гр- II гр $\chi^2=9,29$ , p=0,010; I гр- III гр $\chi^2=6,30$ , p=0,043; I гр - III гр $\chi^2=10,17$ , p=0,001; II гр-III гр $\chi^2=2,32$ p=0,127						

Примечание: \*-достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ , # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий с контрольной группой при  $p < 0,05$

Повторные роды в группах сравнения зарегистрированы в 44,2% и 40,5% ( $p > 0,05$ ), однако в I группе частота 3-х и последующих родов была достоверно ниже (2% против 8,1%,  $\chi^2=9,75$ ,  $p=0,002$ ) с достоверными различиями во 2 подгруппах ( $p=0,0002$ ). У женщин, родоразрешенных путем КС, особенно при недоношенной беременности, в анамнезе показана тенденция к более высокой частоте прерывания беременности в связи с медицинскими абортами (O04)(38,9% против 34%,  $p > 0,05$ ), самопроизвольными абортами (O03) (20% против 18,3%,  $p > 0,05$ ), ранней гибелью плода с задержкой в матке (O02.1)(2,4% против 0,6%,  $p > 0,05$ ). Установлено, что в анамнезе у женщин I группы чаще регистрировались повторные операции кесарева сечения (O82,0) – 13,4% против 2,1% ( $\chi^2=17,47$ ,  $p=0,0003$ ). Выявлена прямая корреляция между повторным операциями КС в анамнезе и плацентарными нарушениями (O43) при настоящей беременности ( $r=0,824$ ,  $p=0,002$ ). Данный фактор выделен в группу риска по развитию постнатальной дизадаптации новорожденных ( $F=8,63$ ,  $p=0,008$ ).

В группах сравнения у женщин, родоразрешенных абдоминальным путем, установлена более высокая частота воспалительных болезней женских тазовых органов (N73) – 33,4% против 22,8% ( $\chi^2=6,30$ ,  $p=0,043$ ), особенно среди родоразрешенных путем КС при недоношенных сроках беременности с достоверными различиями во 2-х подгруппах - 46% против 25% ( $\chi^2=9,29$ ,  $p=0,010$ ). Определена значимость выявленного фактора риска в формировании дизадаптации новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию –  $F=11,97$ ,  $p=0,001$ .

Полученные данные показывают более высокую концентрацию негативных факторов у женщин, чьи дети перенесли гипоксию и вынужденно извлечены путем КС, а также согласуются с современными представлениями о негативном влиянии патологии репродуктивной сферы у матери в виде хронических воспалительных заболеваний, гормональных нарушений, специфических инфекций, предшествующих медицинских аборт, создающих угрозу для вынашивания беременности и формирования здорового потомства [35, 197, 218, 284, 338, 406, 413, 451].

Анализ экстрагенитальной патологии в исследуемых группах позволил выявить более высокий уровень заболеваемости у женщин, по тяжести состояния родоразрешенных путем КС - на 1 женщину зарегистрировано 1,74 нозологии против 1,32 в группе сравнения ( $\chi^2=23,05$ ,  $p=0,0002$ ) и 0,98 в контрольной группе ( $\chi^2=39,00$ ,  $p=0,0001$ ). У женщин, родоразрешенных путем КС, чаще, чем в группе сравнения, регистрировались тубулоинтерстициальные болезни почек (N10-N13) – 40,3% против 31,1% ( $\chi^2=3,93$ ,  $p=0,047$ ) с наиболее высокой частотой и достоверными различиями у матерей, родивших недоношенных детей, в 1-х подгруппах – 50% против 23,3% ( $\chi^2=5,24$ ,  $p=0,022$ ) и 2-х подгруппах – 48,4% против 20% ( $\chi^2=10,11$ ,  $p=0,001$ ) (табл. 9). Установлена значимость патологии мочевыделительной системы у женщин, чьи дети перенесли внутриутробную гипоксию, как фактора риска развития постнатальной дизадаптации, особенно у новорожденных, извлеченных путем КС -  $F=13,32$ ,  $p=0,0002$ .

Частота перенесенной острой инфекции верхних дыхательных путей (J06.9) во время беременности у женщин I группы была значительно выше, чем в группе сравнения – 25,8% против 13,5% ( $\chi^2=10,36$ ,  $p=0,001$ ), а также в контрольной группе (10,5%,  $\chi^2=6,26$ ,  $p=0,012$ ), особенно среди женщин I группы с недоношенной беременностью в 1-й подгруппе – 42,8% против 10% ( $\chi^2=9,14$ ,  $p=0,002$ ) и во 2-й подгруппе - 28,1% против 11,2% ( $\chi^2=8,27$ ,  $p=0,004$ ).

Таблица 9. Структура экстрагенитальной патологии у женщин исследуемых групп

Показатели	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	
Тубуло-интерстициальные болезни почек, n(%)	21(50%)*	62(48,4%)*	34(28,3%)	7(23,3%)	21(26,2%)	30(20%)	11(19%)
	#	#					
	1п-3п $\chi^2=6,51$ , p=0,010; 2п-3п $\chi^2=9,79$ , p=0,001			0			
	117(40,3%) # **			58(31,1%)			
I гр1п- II гр1п $\chi^2=5,24$ , p=0,022; I гр2п- II гр2п $\chi^2=10,11$ , p=0,001; I гр- II гр $\chi^2=3,93$ , p=0,047; I гр- III гр $\chi^2=8,80$ , p=0,003; II гр-III гр $\chi^2=2,54$ , p=0,110							
Болезни системы кровообращения, n(%)	10(23,8%)	26(20,3%)	19(16%)	6(20%)	12(15%)	15(10%)	6(10%)
	55(18,9%)			33(17,8%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,43$ , p=0,84; I гр-III гр $\chi^2=1,03$ , p=0,310; II гр-III гр $\chi^2=0,932$ , p=0,54						
Расстройства вегетативной [автономной] нервной системы, n(%)	10(23,8%)	42(32,8%)	29(24%)	6(20%)	17(21,2%)	37(25%)	16(28%)
	81(27,9%)			60(32,4%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,74$ , p=0,53; I гр-III гр $\chi^2=0,05$ , p=0,942; II гр-III гр $\chi^2=0,72$ , p=0,60						
Ожирение, n(%)	5(11,9%)	24(18,7%)	19(16%)	3(10%)	9(11,2%)	11(7%)	3(5%)
	48(16,5%)*			23(12,4%)			
	I гр-II гр $\chi^2=1,02$ , p=0,68; I гр- III гр критерий Фишера p=0,025; II гр-III гр критерий Фишера p=0,199						
Болезни органов пищеварения, n(%)	6(14,2%)	18(14%)	9(8%)	4(13,3%)	10(12,5%)	6(4%)	3(5%)
	33(11,3%)			20(10,8%)			
	I гр-II гр $\chi^2=1,45$ , p=0,88; I гр-III гр критерий Фишера p=0,125; II гр-III гр критерий Фишера p=0,103						
Болезни органов дыхания, n(%)	1(2,3%)	7(5,4%)	7(5,8%)	2(6,6%)	3(3,7%)	1(1,3%)	2(3,5%)
	15(5,1%)			6(3,2%)			
	I гр-II гр p=0,609; I гр- III гр критерий Фишера p=0,561; II гр-III гр критерий Фишера p=0,744						
Болезни щитовидной железы, n(%)	7(16,6%)*	19(14,8%)*	6(5%)	2(6,6%)	6(7,5%)	1(1,3%)	3(5%)
	1п-3п $\chi^2=5,74$ , p=0,016; 2п-3п $\chi^2=6,62$ , p=0,010			0			
	32(11%)#			9(4,8%)			
	I гр- II гр $\chi^2=5,45$ , p=0,019; I гр- III гр p=0,055; II гр-III гр p=0,892						
Патология зрения, n(%)	1(2,3%)*	20(15,6%)#	28(23,3%)	1(3,3%)	3(3,7%)	8(10,6%)	6(10,5%)
	#			#			
	1п-2п $\chi^2=5,12$ , p=0,023; 2п-3п $\chi^2=9,29$ , p=0,002			0			
	49(16,8%)#			12(6,4%)			
I гр2п- II гр2п $\chi^2=7,06$ , p=0,007; I гр3п- II гр3п $\chi^2=4,92$ , p=0,026; I гр- II гр $\chi^2=10,94$ , p=0,0003; I гр-III гр $\chi^2=0,43$ , p=0,84; II гр-III гр $\chi^2=0,53$ , p=0,466							
Острая инфекция верхних дыхательных путей, n(%)	18(42,8%)*	36(28,1%)*	21(17,5%)	3(10%)	9(11,2%)	13(9%)	6(10,5%)
	#	#					
	1п-3п $\chi^2=10,94$ , p=0,000; 2п-3п $\chi^2=3,95$ , p=0,046			0			
	75(25,8%)# **			25(13,5%)			
I гр1п- II гр1п $\chi^2=9,14$ , p=0,002; I гр2п- II гр2п $\chi^2=8,27$ , p=0,004; I гр- II гр $\chi^2=10,36$ , p=0,001; I гр- III гр $\chi^2=6,26$ , p=0,012; II гр-III гр $\chi^2=0,87$ , p=0,659							

Показатели	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	
ВСЕГО заболеваний:	507 (1,74 заболевания на 1 женщину)# **			246 (1,32 заболевания на 1 женщину) **			56 (0,98 заболеваний на 1 женщ)
	I гр- II гр $\chi^2=23,05$ , p=0,0002; I гр- III гр $\chi^2=39,00$ , p=0,0001; II гр- III гр $\chi^2=17,40$ p=0,0003;						

Примечание: суммарный процент превышает 100, т.к. имело место сочетание различных нозологий; \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ , # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий с контрольной группой при  $p < 0,05$

Выявленный фактор создавал риск развития постнатальной дизадаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, особенно у извлеченных путем КС -  $F=5,34$ ,  $p=0,012$ . Следует отметить, что у женщин, родоразрешенных путем КС, значительно чаще регистрировалась патология зрения (миопия (N52,1), болезни сетчатки (N35)) 16,8% против 6,4% в группе сравнения ( $\chi^2=10,94$ ,  $p=0,0003$ ) и, несмотря на то, что эта патология не влияет на рост и развитие плода, она формирует показания к оперативному родоразрешению, которое само является фактором интранатального риска [80, 128, 145, 246, 397, 402].

У матерей I группы против группы сравнения чаще выявлялись болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ. У них чаще диагностированы болезни щитовидной железы (E07) (11% против 4,8%,  $\chi^2=5,45$ ,  $p=0,019$ ), особенно среди женщин, родоразрешенных на сроках 32-34 недели (16,6%). Определена значимость заболеваний щитовидной железы беременных и, следовательно, измененного гормонального фона матерей в нарушении адаптивных возможностей новорожденных, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС -  $F=8,57$ ,  $p=0,004$ .

Остальные заболевания у женщин групп сравнения выявлены с сопоставимой частотой. Следует отметить, что у женщин, родоразрешенных путем КС, чаще диагностирована сочетанная соматическая патология - 37,2% (108 женщин) против 25,4% (47 женщин) в группе сравнения ( $\chi^2=7,20$ ,  $p=0,007$ ), что

являлось одним из факторов риска развития дизадаптации у новорожденных, извлеченных абдоминальным путем -  $F=14,38$ ,  $p=0,0001$ .

Полученные нами данные, указывают на более высокий уровень заболеваемости женщин, чьи дети перенесли внутриутробную гипоксию, особенно среди родоразрешенных путем КС. Это согласуется с данными литературы о неблагоприятном влиянии соматической патологии матерей, особенно сочетанной, на течение беременности, что создает угрозу вынашивания и рождения здорового ребенка [48, 50, 318, 366, 405, 432, 452].

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и соматическое неблагополучие способствовали развитию осложненной беременности у женщин групп сравнения, значительно отличавших их от контрольной группы ( $p<0,05$ ) и, несомненно, негативно влиявших на рост и развитие плода (табл. 10). В группах сравнения установлена высокая частота гипертензивных расстройств во время беременности (O10-O16), особенно у женщин I группы - 54,1% против 39,4% ( $\chi^2=9,74$ ,  $p=0,001$ ) с наиболее высокой частотой среди женщин родоразрешенных путем КС на сроках 32 - 34 недели (76,1%) и достоверными различиями во 2 подгруппе - 69,5% против 45% ( $\chi^2=12,35$ ,  $p=0,0004$ ). Установлена высокая значимость гипертензивных расстройств как фактора риска развития постнатальной дизадаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию –  $F=15,84$ ,  $p=0,0001$ .

Плацентарные нарушения (O43), ухудшавшие связь в системе «мать-плацента-плод», негативно влиявшие на рост и развитие плода, снижавшие адаптационные возможности новорожденного, зарегистрированы с высокой частотой у женщин в группах сравнения, особенно среди родоразрешенных путем КС - 53,7% против 30,2% в группе сравнения ( $\chi^2=25,29$ ,  $p=0,0002$ ), с наиболее высокой частотой и достоверными различиями во 2-й подгруппе – 63,2% против 28,7% ( $\chi^2=23,48$ ,  $p=0,0002$ ). Установлена значимость плацентарных нарушений как фактора высокого риска развития постнатальной дизадаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию -  $F=22,28$ ,  $p=0,0001$ .



Таблица 10. Анализ некоторых осложнений беременности у женщин исследуемых групп

Показатели	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	
Гипертензивные расстройства во время беременности, n(%)	32(76,1%)*	89(69,5%)*#	36(30%)	17(56,6%)*	36(45%)*	20(26,6%)	0
	1п – 3п $\chi^2=27,25$ , p=0,0002; 2п – 3п $\chi^2=38,72$ , p=0,0001			1п – 3п $\chi^2=8,45$ , p=0,003; 2п – 3п $\chi^2=5,64$ , p=0,017			
	157(54,1%)*# **			73(39,4%)* **			
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=12,35$ , p=0,0004; Iгр – IIгр $\chi^2=9,74$ , p=0,001; Iгр – IIIгр и IIгр – IIIгр точный критерий Фишера p=0,0001						
Плацентарные нарушения, n(%)	23(54,7%)	81(63,2%)*#	52(43,3%)	10(33,3%)	23(28,7%)	23(30,6%)	3(5,2%)
	156(53,7%)*# **			56(30,2%)* **			
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=23,48$ , p=0,0002; Iгр – IIгр $\chi^2=25,29$ , p=0,0002; Iгр – IIIгр и IIгр – IIIгр точный критерий Фишера p=0,0001						
Анемия, n(%)	20(47,6%)	49(38,2%)	40(33%)	12(40%)	30(37,5%)	17(22,6%)	9(16%)
	109(37,5%)* **			59(31,8%)* **			
	Iгр – IIгр $\chi^2=1,36$ , p=0,243; Iгр – IIIгр $\chi^2=10,08$ , p=0,001; IIгр – IIIгр $\chi^2=5,59$ , p=0,018						
Угрожающий аборт, n(%)	9(21,4%)	39(30,4%)	33(28%)	10(33,3%)	25(31,2%)	16(21,3%)	4(7%)
	81(27,9%)* **			51(27,5%)* **			
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,004$ , p=0,941; Iгр – IIIгр и IIгр – IIIгр точный критерий Фишера p=0,0003						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05, # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий с контрольной группой при p<0,05

У женщин, родоразрешенных путем КС, показана тенденция к более частому развитию анемии (D50) при сравнении с женщинами II группы (37,5% и 31,8%, p>0,05). Вне зависимости от способа родоразрешения более четверти матерей, дети которых перенесли гипоксию, имели в анамнезе угрожающий аборт (O20.0), что значительно отличало их от женщин контрольной группы (p=0,0003).

На основании изучения анамнестических данных матерей, чьи дети перенесли внутриутробную гипоксию, большая представленность негативных факторов, на фоне которых наступила и протекала данная беременность, выявлена у женщин, родоразрешенных путем КС, особенно на сроках 32 - 34 недели. Сочетанный характер факторов риска антенатального периода в виде осложненного соматического и акушерско-гинекологического статуса матерей

этой группы формировал неблагоприятный фон для вынашивания здорового ребенка и рождения физиологическим путем, что согласуется с литературными данными [77, 80, 83, 103, 107, 126, 241, 246, 298, 402, 445].

Высокая представленность негативных факторов в течение беременности у женщин групп сравнения являлась причиной патологических состояний интранатального периода. При этом частота и характер основных осложнений периода родов, способствовавших возникновению острого / прогрессирующему хронического гипоксического поражения плода, имела существенные различия в группах с превалированием негативных факторов у женщин, родоразрешенных абдоминальным путем, особенно при недоношенной беременности. У женщин I группы чаще зарегистрирован преждевременный разрыв плодных оболочек (O42) – 22,7% против 12,9% ( $\chi^2=7,04$ ,  $p=0,008$ ) с наиболее высокой частотой у родоразрешенных путем КС на сроках 32-34 недели (28,5%) и достоверными различиями во 2-х подгруппах (25,7% против 13,7%,  $\chi^2=4,27$ ,  $p=0,038$ ) (табл. 11). При этом в I группе показана тенденция к более высокой частоте начала родов после 24-часового безводного периода (O42.1) (11,4% против 7%,  $p>0,05$ ), особенно у женщин, родоразрешенных путем КС на сроках 32-34 недели (23,8%,  $p>0,05$ ) и поражением плода в результате хориоамнионита (P02.7) (4,8%,  $p>0,05$ ), что коррелировало с низким социальным статусом пациенток ( $r= - 684$ ,  $p=0, 705$ ). Показана значимость преждевременного разрыва плодных оболочек как фактора риска развития постнатальной дизадаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию -  $F=7,28$ ,  $p=0,012$ .

Начавшиеся роды у женщин, родоразрешенных путем КС, чаще были сопряжены с нарушением родовой деятельности (слабостью, дискоординацией родовой деятельности) (O62) в отличие от родивших естественным путем (40% против 3,2%,  $\chi^2=79,95$ ,  $p=0,0001$ ) с наиболее высокой частотой во 2-ой (48,4%) и 3-й подгруппах (41,7%), что являлось фактором риска развития постнатальной дизадаптации в этой группе новорожденных -  $F=10,28$ ,  $p=0,004$ .

Таблица 11. Оценка частоты осложнений в интранатальном периоде у женщин групп сравнения

Характер патологии	I гр., n=290			II гр., n=185		
	1п, n=42	2п, n=128	3п, n=120	1п, n=30	2п, n=80	3п, n=75
Преждевременный разрыв плодных оболочек, n(%)	12 (28,5%)	33 (25,7%) #	21 (17,5%)	5 (16,6%)	11 (13,7%)	8 (10,6%)
	66 (22,7%)#			24 (12,9%)		
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,27$ , p=0,038 ; Iгр – IIгр $\chi^2=7,04$ , p=0,008					
Начало родов после 24-часового безводного периода, n(%)	10 (23,8%)	13 (10%)	10 (8,3%)	5 (16,6%)	6 (7,5%)	2 (2,7%)
	33 (11,4%)			13 (7%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=1,97$ , p=0,160					
Поражение плода и новорожденного, обусловленное хориоамнионитом, n(%)	7 (16,6%)	5 (3,9%)	2 (1,6%)	2 (6,6%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)
	14 (4,8%)			5 (2,7%)		
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,181					
Нарушения родовой деятельности, n(%)	4 (9,5%)	62 (48,4%)#	50 (41,7%)#	2 (6,6%)	1 (1,2%)	3 (4%)
	116 (40%)#			6 (3,2%)		
	Iгр2п – IIгр2п критерий Фишера p=0,0001; Iгр3п – IIгр3п критерий Фишера p=0,0001; Iгр – IIгр $\chi^2=79,95$ , p=0,0001					
Обвитие пуповиной, n(%)	1 (2,3%)	6 (4,7%)	5 (4,1%) #	2 (6,6%)	4 (5%)	15 (20%)
	12 (4,1%)			21 (11,3%)#		
	Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=12,57$ , p=0,000; Iгр – IIгр $\chi^2=9,09$ , p=0,002					
Неправильное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери, n(%)	4 (9,5%)	19 (14,8%) #	2 (1,6%)	1 (3,3%)	6 (7,5%)	0
	25 (8,6%) #			7 (3,7%)		
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,85$ , p=0,027; Iгр – IIгр $\chi^2=4,21$ , p=0,040					
Преждевременная отслойка плаценты, n(%)	1 (2,3%)	9 (7%)	5 (4,1%)	0		
	15 (5,1%) #					
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,0004					
Тяжелая преэклампсия, n(%)	18 (42,9%)	36 (28,1%)	10 (8,3%)	0		
	64 (22,1%)#					
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,0003					
Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода, n(%)	24 (57,1%)	113 (88,3%)	70 (58,3%)	0		
	207 (71,4%)#					
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,0001					

Примечание: # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05

В I группе роды были чаще осложнены неправильным предлежанием плода, требующим предоставления медицинской помощи матери (ОЗ2.8)– 8,6% против 3,7% родивших естественным путем ( $\chi^2=4,21$ , p=0,040) с наиболее высокой частотой во 2 подгруппе (14,8% против 5% группы сравнения с аналогичным сроком беременности,  $\chi^2=4,85$ , p=0,027).

Тяжелыми осложнениями интранатального периода у женщин, родоразрешенных путем КС, в сравнении с родившими естественным путем являлись преэклампсия (O14.1) (22,1%,  $p=0,0003$ ), особенно у родоразрешенных КС на сроках 32-34 недели (42,9%), а также преждевременная отслойка плаценты (O45) (5,1%,  $p=0,0004$ ), послужившая причиной кровотечения. Установлена значимость установленных факторов риска в развитии постнатальной дизадаптации новорожденных, извлеченных путем КС -  $F=24,15$ ,  $p=0,0001$  и  $F=15,37$ ,  $p=0,0001$  соответственно.

Тяжесть акушерской ситуации у женщин, родоразрешенных путем КС, индуцировала развитие дистресса плода более чем в 2/3 случаев (71,4%), что, несомненно, оказывало негативное влияние на течение постнатального периода у этих детей -  $F=21,17$ ,  $p=0,0001$ .

Сложившийся высокий риск перинатальных потерь и/или невозможность родоразрешения через естественные родовые пути формировал у женщин I группы показания к досрочному окончанию беременности родоразрешением путем КС. Проведен сравнительный анализ показаний к родоразрешению путем КС с учетом экстренности извлечения плода при различных сроках гестации. В нашей выборке доля экстренного КС была больше - 59,7% (173/290) против 40,3% (117/290) плановых оперативных родоразрешений ( $\chi^2=21,63$ ,  $p=0,0002$ ) (табл. 12). Анализ основных показаний к проведению родоразрешения путем КС показал, что при доношенных сроках беременности плановое КС преимущественно применялось при состояниях в меньшей степени оказывавших влияние на рост и развитие плода, но создававших невозможность окончания беременности через естественные родовые пути в результате наличия рубца на матке вследствие повторного кесарева сечения (O82,0) (64%,  $\chi^2=45,58$ ,  $p=0,0001$ ), патологии зрения у женщин (миопия (H52,1), болезни сетчатки (H35)) (25,3%,  $\chi^2=12,70$ ,  $p=0,0003$ ).

Иные показания к проведению планового родоразрешения путем КС складывались при недоношенной беременности, которые были связаны с тяжестью внутриутробного страдания плода, создававшей необходимость

преждевременного завершения беременности в интересах плода при плацентарных нарушениях (O43) (90%,  $\chi^2=84,82$ ,  $p=0,0001$ ), недостаточном росте плода (O36.5)(64,3%,  $\chi^2=62,68$ ,  $p=0,0001$ ), а также в интересах матери и плода при тяжелой преэклампсии (O14.1) (21,4%,  $\chi^2=17,41$ ,  $p=0,0003$ ) до наступления родовой деятельности.

Таблица 12. Анализ основных показаний к проведению планового и экстренного кесарева сечения при различных сроках гестации

Показания к КС, n(%)	Плановое кесарево сечение		
	ГВ < 38 недель, n=42	ГВ ≥ 38 недель, n=75	p
Повторное кесарево сечение	0	48(64%)*	$\chi^2=45,58$ , $p=0,0001$
Патология зрения	0	19 (25,3%)*	$\chi^2=12,70$ , $p=0,0003$
Недостаточный рост плода	27 (64,3%)*	0	$\chi^2=62,68$ , $p=0,0001$
Тяжелая преэклампсия	9(21,4%) *	0	$\chi^2=17,41$ , $p=0,0003$
Плацентарные нарушения	38 (90%) *	4 (5,3%)	$\chi^2=84,82$ , $p=0,0001$
Врожденные аномалии [пороки развития] женских половых органов	-	2 (2,7%)	$p=0,409$
Затрудненные роды вследствие аномалии таза у матери	4(9,5%)	6(8%)	$p=0,513$
Соматические заболевания	6 (14,2%)	6 (8%)	$p=0,221$
	Экстренное кесарево сечение		
	ГВ < 38 недель, n=128	ГВ ≥ 38 недель, n=45	p
Нарушения родовой деятельности	83 (64,8%)	33 (73,3%)	$\chi^2=1,09$ , $p=0,297$
Крупные размеры плода, приводящие к диспропорции, требующей предоставления медицинской помощи матери	0	14(31,1%)*	$p=0,0001$
Неправильное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери	23(17,9%)*	2(4,4%)	$p=0,026$
Преждевременная отслойка плаценты	10(7,8%)	5 (11,1%)	$p=0,343$
Отсутствие эффекта или отрицательная динамика при лечении тяжелой преэклампсии	45 (35,1%)	10 (22,2%)	$\chi^2=2,57$ $p=0,109$

Примечание: - суммарный процент превышает 100%, т.к. имело место сочетание показаний; \* - достоверность различий при  $p<0,05$

Высокая, но сопоставимая частота экстренного абдоминального родоразрешения вне зависимости от сроков гестации показана при нарушениях

родовой деятельности (64,8% и 73,3%,  $p>0,05$ ), а также в результате тяжелой преэклампсии (35,1% и 22,2%,  $p>0,05$ ). На доношенных сроках экстренного родоразрешения путем КС при начавшейся родовой деятельности достоверно чаще требовали акушерские ситуации, связанные с крупными размерами плода, приводящими к диспропорции, требующей предоставления медицинской помощи матери (О33.5) (31,1%,  $\chi^2=43,33$ ,  $p=0,0001$ ), а при недоношенной беременности - в результате неправильного предлежания плода, требующего предоставления медицинской помощи матери (О32.8) (17,9%,  $\chi^2=4,93$ ,  $p=0,026$ ).

Таким образом, полученные результаты показывают, что осложненное течение беременности, ухудшая связь в системе «мать-плацента-плод», негативно влияло на созревание плода, способствуя формированию внутриутробной гипоксии, а осложненное течение интранатального периода создавало дополнительные условия для прогрессирования гипоксии или возникновения дистресса плода в родах. Максимальная концентрация негативных факторов антенатального и интранатального периодов у женщин, родоразрешенных путем КС, нарушала процесс роста и развития плода уже на ранних сроках беременности, создавая предпосылки для невынашивания и формируя угрозу гибели ослабленного плода при рождении через естественные родовые пути. Ведущими факторами риска развития постнатальной дизадаптации у новорожденных, извлеченных абдоминальным путем, признаны в антенатальном периоде плацентарные нарушения ( $F=22,28$ ,  $p=0,0001$ ), гипертензивные расстройства ( $F=15,84$ ,  $p=0,0001$ ), сочетанная соматическая патология ( $F=14,38$ ,  $p=0,0001$ ), патология мочевыделительной системы ( $F=13,32$ ,  $p=0,0001$ ), воспалительные болезни женских тазовых органов ( $F=11,97$ ,  $p=0,001$ ), табакокурение ( $F=9,14$ ,  $p=0,002$ ), повторные операции КС ( $F=8,63$ ,  $p=0,008$ ), болезни щитовидной железы ( $F=8,57$ ,  $p=0,004$ ), острая инфекция верхних дыхательных путей ( $F=5,34$ ,  $p=0,012$ ). В интранатальном периоде значимыми факторами являлись тяжелая преэклампсия ( $F=24,15$ ,  $p=0,0001$ ), дистресс плода ( $F=21,17$ ,  $p=0,0001$ ), преждевременная отслойка плаценты ( $F=15,37$ ,  $p=0,0001$ ),

нарушение родовой деятельности ( $F=10,28$ ,  $p=0,004$ ), преждевременный разрыв плодных оболочек ( $F=7,28$ ,  $p=0,012$ ).

С учетом полученных данных нам представлялось важным провести сравнительную оценку постнатальной адаптации детей различных сроков гестации, перенесших внутриутробную гипоксию, извлеченных как естественным путем, так и путем КС, по результатам изучения метаболических процессов, структурно-функциональных особенностей ведущих регулирующих систем организма – сердечно-сосудистой и центральной нервной систем с последующим определением вклада, выявленных факторов риска антенатального и интранатального периодов, в развитие кардиоцеребральной дизадаптации у этих детей в неонатальном периоде.

### 3.3. Оценка метаболических процессов у новорожденных исследуемых групп в неонатальном периоде

Одним из интегральных показателей адекватно протекающей постнатальной адаптации является динамика убыли и восстановления первоначальной массы тела новорожденного ребенка [224, 229, 243]. Изучение показателей, отражающих динамику массы тела, выявило достоверные отличия у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, от здоровых детей (табл. 13). Показатели новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных путем КС, имели значительные отличия и от детей группы сравнения. У них 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  $5,1\pm 0,54$  суток,  $p=0,023$ ), а также затяжной период восстановления массы тела ( $12,8\pm 0,48$  суток против  $11,2\pm 0,63$  суток,  $p=0,042$ ) с максимальной выраженностью изменений у незрелых детей, по тяжести

состояния вынужденно извлеченных на сроках гестации 32 - 34 недели. Следует отметить, что во всех трех подгруппах I группы процент убыли массы тела достоверно превышал аналогичный показатель у детей группы сравнения аналогичного возраста ( $p=0,004$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,022$  соответственно).

Таблица 13. Анализ динамики изменения первоначальной массы тела у детей исследуемых групп

Показатель	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, $n=75$	
Продолжительность максимальной убыли массы тела							
Сутки диапазон, $M \pm m$	4-13 $7,9 \pm 0,62^*$	2-14 $6,3 \pm 0,28^*$ #	2-9 $4,7 \pm 0,22$	3-13 $6,7 \pm 0,98^*$	2-8 $4,9 \pm 0,31$	2-10 $4,2 \pm 0,21$	3-5 $3,7 \pm 0,25$
	1п-2п $p=0,009$ , 1п-3п $p=0,0001$ ; 2п-3п $p=0,0003$			1п-3п $p=0,005$			
	$6,5 \pm 0,35$ # **			$5,1 \pm 0,54$ **			
	Iгр2п – IIгр2п $p=0,004$ ; Iгр – IIгр $p=0,023$ ; Iгр – IIIгр $p=0,003$ ; IIгр – IIIгр $p=0,01$						
% убыли диапазон, $M \pm m$	3-23 $8,6 \pm 0,77^* \#$	3-24 $8,3 \pm 0,34 \#$	2-16 $6,4 \pm 0,29 \#$	2-9 $6,5 \pm 0,39$	3-12 $6,4 \pm 0,41$	1-12 $5,9 \pm 0,82$	5-11 $5,9 \pm 0,76$
	1п-3п $p=0,035$			-			
	$7,7 \pm 0,48$ # **			$6,1 \pm 0,56$			
	Iгр1п – IIгр1п $p=0,004$ ; Iгр2п – IIгр2п $p=0,008$ ; Iгр3п – IIгр3п $p=0,022$ ; Iгр – IIгр $p=0,013$ ; Iгр – IIIгр $p=0,006$						
Продолжительность восстановления массы тела							
Сутки диапазон, $M \pm m$	6-30 $14,9 \pm 1,21^*$	5-23 $12,9 \pm 0,46 \#$	5-22 $9,8 \pm 0,41 \#$	6-26 $13,7 \pm 1,94^*$	4-20 $10,7 \pm 0,72$	3-16 $8,3 \pm 0,37$	5-9 $7,4 \pm 0,16$
	1п-3п $p=0,028$			1п-3п $p=0,032$			
	$12,8 \pm 0,48$ # **			$11,2 \pm 0,63$ **			
	Iгр2п – IIгр2п $p=0,007$ ; Iгр3п – IIгр3п $p=0,033$ ; Iгр – IIгр $p=0,042$ ; Iгр – IIIгр $p=0,001$ ; IIгр – IIIгр $p=0,006$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

Интенсивность метаболических процессов в исследуемых группах была изучена по результатам клинического, биохимического анализов крови, кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава крови [116]. Изучение кислотно-основного состояния крови выявило у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения значительные отличия от здоровых детей по дефициту оснований ( $p=0,0002$  и  $p=0,001$ ), сатурации крови ( $p=0,002$  и  $p=0,008$ ), а в I группе различия со здоровыми детьми получены также по уровню pH



( $p=0,016$ ) и бикарбонатов крови ( $p=0,018$ ) (табл. 14). Влияние перенесенной внутриутробной гипоксии у детей, извлеченных путем КС, способствовало более значимому по сравнению с детьми II группы снижению рН -  $7,35\pm 0,01$  против  $7,39\pm 0,02$  ( $p=0,009$ ), уровня бикарбонатов  $21,7\pm 0,31$  ммоль/л против  $22,9\pm 0,47$  ммоль/л ( $p=0,027$ ) и выраженному 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.

Таблица 14. Анализ некоторых показателей кислотно-основного состояния крови у детей исследуемых групп

Показатели	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, $n=75$	
рН, $M\pm m$	7,20-7,39	7,23-7,62	7,31-7,53	7,20-7,43	7,25-7,54	7,32-7,61	7,34-7,43
	$7,34\pm 0,01$	$7,35\pm 0,01$	$7,41\pm 0,02$	$7,34\pm 0,03$	$7,37\pm 0,03$	$7,41\pm 0,01$	$7,39\pm 0,01$
	$7,35\pm 0,01$ # **			$7,39\pm 0,02$			
I гр – II гр $p=0,029$ ; I гр – III гр $p=0,036$ ; II гр – III гр $p=0,893$							
PaCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст. $M\pm m$	18,8-59,5	21,2-63,2	19,2-40,1	20,2-60,5	23,1-65,7	21,6-44,9	35,3-43,9
	$37,1\pm 1,87$	$38,5\pm 1,12$	$34,9\pm 1,21$	$37,6\pm 1,63$	$39,7\pm 2,01$	$34,4\pm 0,96$	$39,1\pm 0,56$
	$37,5\pm 0,65$			$37,6\pm 1,25$			
I гр – II гр $p=0,915$ ; I гр – III гр $p=0,632$ ; II гр – III гр $p=0,686$							
PaO <sub>2</sub> , мм.рт.ст. $M\pm m$	26,1-54,3	26,5-66,8	28,2-62,4	25,4-56,7	22,8-57,3	21,6-80,3	35,2-79,6
	$39,5\pm 1,31$	$41,5\pm 1,51$	$38,1\pm 1,11$	$39,1\pm 1,65$	$39,8\pm 1,39$	$40,9\pm 1,58$	$46,1\pm 0,38$
	$40,7\pm 0,59$			$40,4\pm 1,20$			
I гр – II гр $p=0,743$ ; I гр – III гр $p=0,451$ ; II гр – III гр $p=0,528$							
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л $M\pm m$	11,6-26,6	14,4-29,3	17,5-28,7	12,0-26,4	19,2-26,8	16,6-30,7	18,2-26,4
	$20,9\pm 0,84$	$21,0\pm 0,51$	$23,5\pm 0,56$	$21,1\pm 0,04$	$22,5\pm 0,70$	$23,1\pm 0,61$	$23,8\pm 0,39$
	$21,7\pm 0,31$ # **			$22,9\pm 0,47$			
I гр – II гр $p=0,027$ ; I гр – III гр $p=0,018$ ; II гр – III гр $p=0,058$							
BE, ммоль/л $M\pm m$	(+0,4)-	(+3,7)-	(+4,8)-	(+0,4)-	(+2,4)-	(+4,3)-	(+1,7)-
	(-20,2)	(-13,7)	(-9,6)	(-16,8)	(-8,9)	(-14,4)	(-2,0)
	$-5,6\pm 0,63$	$-4,9\pm 0,61$	$-0,3\pm 0,28$	$-5,2\pm 0,48$	$-3,0\pm 0,89$	$-0,4\pm 0,34$	$0\pm 0,09$
$-3,9\pm 0,38$ # **			$-2,8\pm 0,36$ **				
I гр – II гр $p=0,032$ ; I гр – III гр $p=0,0002$ ; II гр – III гр $p=0,001$							
SaO <sub>2</sub> , %, $M\pm m(\sigma)$	47,3-93,7	55,4-98,8	57,8-92,6	51,4-94,5	65,3-94,6	51,7-96,8	81,4-98,7
	$81,2\pm 1,44$	$82,3\pm 1,07$	$79,7\pm 1,30$	$82,6\pm 1,72$	$84,9\pm 1,69$	$83,3\pm 1,48$	$86,7\pm 1,06$
	$81,6\pm 1,10$ **			$83,8\pm 1,12$ **			
I гр – II гр $p=0,067$ ; I гр – III гр $p=0,002$ ; II гр – III гр $p=0,008$							

Примечание: # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

Уровень общего белка у новорожденных, перенесших гипоксию, был сопоставим и достоверно ниже, чем у здоровых детей ( $p=0,0003$  и  $p=0,001$  соответственно) (табл. 15). При этом у детей, рожденных путем КС, показана

тенденция к более низким значениям общего белка ( $53,2 \pm 0,73$  г/л) против детей группы сравнения ( $54,6 \pm 0,87$  г/л,  $p > 0,05$ ), особенно у извлеченных КС на сроках 32-34 недели ( $46,5 \pm 1,44$  г/л). У детей I группы значительно чаще регистрировалась гипопроотеинемия (общий белок  $< 45$  г/л) – 21,3% против 12,4% в группе сравнения ( $\chi^2 = 6,15$ ,  $p = 0,013$ ) с наиболее высокой частотой у извлеченных на сроках гестации 32-34 недели (38%). Установлена прямая зависимость частоты гипопроотеинемии и избыточной убыли первоначальной массы тела ( $r = 0,782$ ,  $p = 0,001$ ).

Таблица 15. Анализ уровня общего белка крови в исследуемых группах

Показатели	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	
Общий белок, г/л	16-65 $46,5 \pm 1,44^*$	27-62 $52,6 \pm 0,81$	33-79 $56,2 \pm 1,28$	35-56 $50,8 \pm 2,52$	39-72 $54,3 \pm 1,03$	31-73 $56,9 \pm 1,26$	47-68 $64,0 \pm 0,85$
Диапазон, M±m	1п-2п $p=0,042$ ; 1п-3п $p=0,004$			-			
	$53,2 \pm 0,73^{**}$			$54,6 \pm 0,87^{**}$			
	Iгр – IIIгр $p=0,0003$ ; Iгр – IIгр $p=0,368$ ; IIгр – IIIгр $p=0,001$						
Гипопроотеинемия, г/л							
Диапазон, M±m	16-44 $36,4 \pm 1,68$	27-44 $38,2 \pm 1,07$	33-43 $39,2 \pm 1,22$	25-43 $35,7 \pm 1,91$	30-44 $38,9 \pm 1,62$	31-44 $39,7 \pm 1,47$	0
	$38,1 \pm 0,92$			$39,3 \pm 1,11$			
	Iгр – IIгр $p=0,409$						
Частота, n(%)	16(38%)*	37(28,9%)	9(7,5%)	6(20%)*	12(15%)	5(6,6%)	0
	1п-3п $\chi^2=22,315$ , $p=0,002$			1п-3п $\chi^2=4,062$ , $p=0,042$			
	62(21,3%)# **			23(12,4%) **			
	Iгр – IIгр $\chi^2=6,15$ , $p=0,013$ ; Iгр – IIIгр $p=0,000$ ; IIгр – IIIгр $p=0,002$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

Исследование ферментной активности крови показало, что средний уровень аминотрансфераз - аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в исследуемых группах не превышал возрастные значения (до 5 дня жизни АЛТ до 50 ЕД/л и АСТ – до 140 ЕД/л) (табл. 16).

Таблица 16. Анализ биохимических показателей крови в исследуемых группах

Показатели	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	
АЛТ, Ед/л M±m	2,4-30,1	4-90,1	4-59,2	4,7-24,1	4,4-96,1	6,6-54,2	7,4-48,7
	7,2±0,58*	10,7±0,47*#	17,4±1,11#	7,8±0,87*	13,9±1,39*	21,3±1,32	17,3±1,75
	1п-2п p=0,004; 1п-3п p=0,001			1п-2п p=0,003; 1п-3п p=0,001			
	12,8±0,65 # **			18,3±1,19			
Iгр2п – IIгр2п p=0,011; Iгр3п – IIгр3п p=0,027; Iгр – IIгр p=0,002; Iгр – IIIгр p=0,003 IIгр – IIIгр p=0,286							
АСТ, Ед/л M±m	25,1-95,2	21-170	29-140	41,1-82,9	29-148	27-146	28-135
	52,4±2,68*	62,4±1,91#	65,1±3,39	59,9±4,57*	70,4±2,87	71,1±4,22	67,9±1,09
	1п-3п p=0,043			1п-3п p=0,041			
	63,3±1,98 # **			70,8±3,59			
Iгр2п – IIгр2п p=0,017; Iгр – IIгр p=0,028; Iгр – IIIгр p=0,034; IIгр – IIIгр p=0,416							
Мочевина, ммоль/л M±m	1,9-80,4	1,1-15,3	1,5-12,9	3,4-9,4	1,1-11,2	1,1-12,5	1,5-5,2
	6,9±1,07*	5,1±0,16	4,1±0,26	6,1±0,77*	4,7±0,53	4,2±0,25	3,3±0,17
	1п-3п p=0,039			1п-3п p=0,041			
	4,8±0,19 **			4,4±0,21 **			
Iгр – IIгр p=0,087; Iгр – IIIгр p=0,034; IIгр – IIIгр p=0,043							
Креатинин, мкмоль/л M±m	23-172	34-221	32-186	37-102	48-139	28-131	34-83
	89,9±4,2	91,6±1,84	86,2±1,59	90,1±4,84	86,5±3,25	85,3±3,09	57,6±2,16
	90,9±1,98 **			85,8±2,29 **			
	Iгр – IIгр p=0,074; Iгр – IIIгр p=0,001; IIгр – IIIгр p=0,015						
ЛДГ, Ед/л M±m	878-1571	702-2674	747-2193	822-1545	783-2103	648-2779	230-676
	1099,2±	1348,4±	1284,4±	1149,2±	1284,9±	1282,1±	514,9±
	79,93	61,32	60,34	84,25	73,56	62,18	62,81
	1297,6±43,20 **			1279,1±47,39 **			
Iгр – IIгр p=0,062; Iгр – IIIгр p=0,001; IIгр – IIIгр p=0,002							
КФК, Ед/л M±m	91-1032	82-1034	149-1120	119-428	124-1036	105-1015	87-506
	307,1±43,85	442,7±37,05	629,9±69,01	289,1±50,65	589,7±93,63	533,1±40,24	230,4±67,24
	509,2±48,86 **			548,6±64,43 **			
	Iгр – IIгр p=0,108; Iгр – IIIгр p=0,042; IIгр – IIIгр p=0,038						
СРБ, мг/л M±m	0,1-45,7	0,1-90,9	0,1-24,1	0,1-10,4	0,1-29,3	0,1-36,3	0,1-1,8
	4,3±0,92	4,4±0,69	3,0±0,44	3,3±1,19	3,6±0,79	4,4±0,95	1,1±0,49
	4,3±0,37 **			4,2±0,65 **			
	Iгр – IIгр p=0,453; Iгр – IIIгр p=0,038; IIгр – IIIгр p=0,043						
Щелочная фосфатаза Ед/л M±m	261-744	176-811	164-738	286-752	109-662	124-757	112-246
	456,2±18,23	442,3±15,72	386,9±20,01	519,1±13,15*	426,2±21,12	323,7±18,41	201,9±6,17
	1п-3п p=0,044			1п-3п p=0,036			
	405,6±17,98 **			377,4±17,56 **			
Iгр – IIгр p=0,085; Iгр – IIIгр p=0,008; IIгр – IIIгр p=0,009							
Лактат, ммоль/л M±m	2,1-10,1	1,9-9,5	1,7-13,3	2,3-6,2	1,7-6,5	1,9-11,7	0,7-1,8
	5,3±0,66*	4,4±0,28	4,6±0,45	4,0±0,47	4,1±0,43	4,3±0,71	1,6±0,05
	4,7±0,58 #**			4,1±0,49 **			
	Iгр1п – IIгр1п p=0,049; Iгр – IIгр p=0,025; Iгр – IIIгр p=0,003; IIгр – IIIгр p=0,004						
Лактат- ацидоз, n %	38(90,4%)*	46(35,9%)* *#	15(12,5%)	27(90%)*	11(13,7%)	4 (5,3%)	0
	1п – 2п p=0,000; 1п – 3п p=0,000			1п – 2п p=0,000			
	99 (34,1%) # **			42 (22,7%) **			
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=12,18$ , p=0,0003; Iгр – IIгр $\chi^2=7,08$ , p=0,007; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0001; IIгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0002						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Однако у детей, рожденных оперативным путем, показан достоверно более низкий уровень АЛТ ( $12,8 \pm 0,65$  Ед/л) против группы сравнения ( $18,3 \pm 1,19$  Ед/л,  $p=0,002$ ) и здоровых детей ( $17,3 \pm 1,75$  Ед/л,  $p=0,003$ ), а также АСТ ( $63,3 \pm 1,98$  Ед/л) против детей группы сравнения ( $70,8 \pm 3,59$  Ед/л,  $p=0,028$ ) и контрольной группы ( $67,9 \pm 1,09$  Ед/л,  $p=0,034$ ), что указывало на снижение белковосинтетической функции печени. Повышенные значения АЛТ и АСТ выявлены в единичных случаях.

Содержание продуктов белкового обмена в группах сравнения было сопоставимо. Однако у детей, извлеченных путем КС, показана тенденция к более высокому уровню мочевины крови ( $4,8 \pm 0,19$  ммоль/л) против группы сравнения ( $4,4 \pm 0,21$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ) с достоверными отличиями от здоровых детей ( $3,3 \pm 0,17$  ммоль/л,  $p=0,034$ ) при наиболее высоких значениях у извлеченных КС на сроках 32-34 недели ( $6,9 \pm 1,07$  ммоль/л).

В группах сравнения частота азотемии (мочевина более 8,5 ммоль/л) была сопоставима (10% и 8,1%,  $p > 0,05$ ), но наиболее высокий уровень мочевины зарегистрирован у детей, извлеченных путем КС -  $13,5 \pm 1,99$  ммоль/л против  $8,9 \pm 0,48$  ммоль/л ( $p=0,036$ ) у детей, рожденных естественным путем (табл. 17).

Таблица 17. Анализ некоторых показателей белкового обмена у детей групп сравнения

Показатели	I группа, n=290	II группа, n=185
<i>Азотемия</i>		
Частота, n(%)	29(10%)	15(8,1%)
Мочевина, ммоль/л $M \pm m$	8,2 - 80,4 $13,5 \pm 1,99\#$	7,8-12,5 $8,9 \pm 0,48$
	Iгр – IIгр $p=0,036$	
<i>Гиперкреатининемия</i>		
Частота, n(%)	146(50,3%)#	61(32,9%)
	Iгр – IIгр $\chi^2=13,86$ , $p=0,0003$	
Креатинин, мкмоль/л $M \pm m$	90-221 $113 \pm 2,46\#$	89-139 $104,1 \pm 1,67$
	Iгр – IIгр $p=0,042$	

Примечание: # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$

У новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных путем КС, отмечена тенденция к более высоким значениям креатинина ( $90,9 \pm 1,98$  мкмоль/л) против группы сравнения ( $85,8 \pm 2,29$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ) и особенно против здоровых детей ( $57,6 \pm 2,16$  мкмоль/л,  $p = 0,001$ ). При этом в I группе значительно чаще формировалась гиперкреатининемия - 50,3% против 32,9% детей группы сравнения ( $\chi^2 = 13,86$ ,  $p = 0,0002$ ) с достоверно более высокими средними значениями креатинина -  $113 \pm 2,46$  мкмоль/л против  $104,1 \pm 1,67$  мкмоль/л ( $p = 0,042$ ).

У новорожденных, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения в отличие от здоровых детей установлен достоверно более высокий уровень показателя тканевой гипоксии – лактата ( $p = 0,003$  и  $p = 0,004$  соответственно). При этом у извлеченных путем КС уровень лактата был значительно 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 незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели -  $5,3 \pm 0,66$  ммоль/л против  $4,0 \pm 0,47$  ммоль/л при сравнении с детьми аналогичной зрелости ( $p = 0,049$ ). Более того частота лактатацидоза у детей I группы значительно превышала аналогичный показатель в группе сравнения – 34,1% (99 детей) против 22,7% (42%) ( $\chi^2 = 7,08$ ,  $p = 0,007$ ).

Активность ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ) и неспецифического показателя воспаления С-реактивного белка (СРБ) у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения была повышена и сопоставима, значительно отличаясь от показателей здоровых детей.

Оценка уровня глюкозы в сыворотке крови показала в группах сравнения сопоставимые результаты (табл. 18). Однако частота гипогликемии была выше у детей, рожденных путем КС – 36,8% против 25,9% в группе сравнения ( $\chi^2 = 6,16$ ,  $p = 0,013$ ) при достоверных различиях среди доношенных детей – 22% против 8% ( $\chi^2 = 6,90$ ,  $p = 0,008$ ). Следует отметить, что вне зависимости от способа рождения наиболее значительное снижение уровня глюкозы установлено среди недоношенных детей с ГВ 32-34 недели, но из них самые низкие показатели

зарегистрированы у 3 новорожденных, рожденных путем КС (0,9-1,1 ммоль/л). Гипергликемия (повышение уровня глюкозы более 6,5 ммоль/л натощак) зарегистрирована с сопоставимой частотой в группах сравнения (5,2% и 5,4%,  $p>0,05$ ) при наиболее высокой частоте у детей с ГВ 32-34 недели, извлеченных путем КС (14,3%).

Таблица 18. Оценка уровня глюкозы в сыворотке крови у детей исследуемых групп

Показатели	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	
Глюкоза, ммоль/л	0,9-12,6	1,1-9,6	1,4-7,6	1,03-10,8	1,1-7,54	1,8-10,5	2,0-3,8
М±m	3,5±0,31	3,4±0,11	3,6±0,14	3,2±0,47	3,3±0,76	4,0±0,18	3,3±0,14
Диапазон	3,5±0,18			3,5±0,47			
	I гр – II гр $p=0,841$ ; I гр – III гр $p=0,082$ ; II гр – III гр $p=0,095$						
Гипогликемия, ммоль/л							
Диапазон, М±m	0,9-2,4	1,1-2,6	1,4-2,6	1,03-2,25	1,1-2,35	1,8-2,5	2,0-2,2
	1,6±0,15	1,9±0,06	2,1±0,09	1,8±0,17	1,8±0,07	2,3±0,10	2,1±0,02
	1,97±0,06**			1,94±0,07**			
	I гр – II гр $p=0,101$ ; I гр – III гр $p=0,042$ ; II гр – III гр $p=0,036$						
Частота, n(%)	18(42,8%)*	62(48,4%)	27(22%)#	11(46,6%)*	31(38,7%)	6(8%)	2(3,5%)
	1п-3п $\chi^2=6,42$ , $p=0,033$			1п-3п $\chi^2=16,06$ , $p=0,05$			
	107(36,8%)#**			48(25,9%)**			
	I гр3п – II гр3п $\chi^2=6,90$ , $p=0,008$ ; I гр – II гр $\chi^2=6,16$ , $p=0,013$ ; I гр – III гр критерий Фишера $p=0,0001$ ; II гр – III гр критерий Фишера $p=0,0002$						
Гипергликемия, ммоль/л							
Диапазон, М±m	7,1-12,6	7,3-9,6	7,09-7,6	8,2-10,8	7,38-7,54	6,5-10,5	-
	8,6±0,94	8,0±0,03	7,3±0,15	8,9±0,24	7,5±0,05	8,2±0,82	
	8,6±0,74			8,7±0,68			
	I гр – II гр $p=0,378$						
Частота, n(%)	6(14,3%)*	4(3,1%)	5(4%)	2(6,6%)	5(6,2%)	3(4%)	0
	1п-2п критерий Фишера $p=0,015$ ; 1п-3п $\chi^2=5,00$ , $p=0,024$			0			
	15(5,2%)			10(5,4%)			
	I гр – II гр $\chi^2=1,101$ , $p=0,744$ ; I гр – III гр и II гр – III гр критерий Фишера $p=0,064$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

Таким образом, на фоне нарушения регуляции метаболизма глюкозы наиболее нестабильная ситуация с выраженными колебаниями уровня глюкозы отмечена у новорожденных, извлеченных абдоминальным путем, особенно среди недоношенных детей.

Проведена оценка гормонального статуса новорожденных с анализом показателей наиболее значимых адаптивных гормонов, обладающих, как известно, широким спектром метаболической и иммуномодулирующей активности [61,118, 268]. В группах сравнения уровень тиреотропного гормона (ТТГ), вырабатываемого гипофизом и регулирующего работу щитовидной железы, по средним значениям был сопоставим, но ниже, чем в контрольной группе, не выходя за рамки возрастных значений для новорожденных детей (до 20 МЕ/мл) (табл. 19). Однако уровень гормона щитовидной железы тироксина (Т4) у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения не достигал возрастных значений (22,0 - 49,0 пмоль/мл) и значительно отличался от показателей здоровых детей ( $p=0,024$  и  $p=0,038$  соответственно). Наиболее низкие значения тироксина выявлены у детей I группы -  $15,9\pm 0,91$  пмоль/мл против  $18,8\pm 0,85$  пмоль/мл в группе сравнения ( $p=0,042$ ) с достоверными различиями в 3-х подгруппах -  $15,2\pm 0,92$  пмоль/мл против  $19,9\pm 1,27$  пмоль/мл ( $p=0,003$ ), тенденцией к увеличению частоты гипотироксинемии (снижение уровня Т4 менее 22,0 пмоль/мл) при сопоставлении с детьми II группы (74,4% против 65,9%,  $p>0,05$ ). Вне зависимости от способа рождения у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, частота гипотироксинемии нарастала с уменьшением гестационной зрелости детей ( $r= - 0,934$ ,  $p=0,0001$ ) и была наиболее высока среди незрелых детей, рожденных на сроках гестации 32-34 недели (90,4% и 86,7%,  $p>0,05$ ).

Уровень кортизола (гормона коры надпочечников), влияющего на все виды обмена (белкового, жирового, углеводного), регулирующего процессы глюконеогенеза, катаболизма, оказывающего иммунодепрессивное, противовоспалительное действие, у детей исследуемых групп был сопоставим и не выходил за рамки возрастных значений (55–304 нмоль/л). У новорожденных I группы показана тенденция к более низким средним значениям кортизола против детей группы сравнения ( $208,6\pm 35,63$  нмоль/л против  $211,5\pm 27,45$  нмоль/л,  $p>0,05$ ). Однако частота гипокортизолемии была достоверно выше среди рожденных путем КС - 10,3% против 3,2% в группе сравнения ( $\chi^2=8,13$ ,  $p=0,004$ ),

особенно у детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели (42,7% против 13,3%,  $p=0,007$ ).

Таблица 19. Оценка уровня некоторых гормонов у новорожденных исследуемых групп

Показатели	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, $n=75$	
ТТГ, МЕ/мл $M\pm m$	0,9-8,1 3,9 $\pm$ 0,74 5,1 $\pm$ 0,63	1,3-20,5 5,4 $\pm$ 0,97	2,3-14,0 5,6 $\pm$ 0,32	1,1-8,5 3,9 $\pm$ 0,59 5,4 $\pm$ 0,83	0,8-11,4 3,7 $\pm$ 0,65	1,3-16,4 6,1 $\pm$ 1,57	1,8-16,7 6,2 $\pm$ 1,39
	I гр–II гр $p=0,093$ ; I гр–III гр $p=0,074$ ; II гр– III гр $p=0,104$						
Т4, пмоль/мл $M\pm m$	9,4-21,7 16,3 $\pm$ 1,67 15,9 $\pm$ 0,91# **	12,3-20,7 16,7 $\pm$ 0,58	11,5-21,5 15,2 $\pm$ 0,92#	9,4-25,6 16,4 $\pm$ 0,49 18,8 $\pm$ 0,85**	9,1-18,8 17,3 $\pm$ 0,81	11,9-27,5 19,9 $\pm$ 1,27	22,0-31,6 24,1 $\pm$ 1,41
	I гр3п–II гр3п $p=0,003$ ; I гр–II гр $p=0,042$ ; I гр–III гр $p=0,024$ ; II гр– III гр $p=0,038$						
<i>Гипотироксинемия</i>							
Частота, $n(\%)$	38(90,4%)*	97(75,7%)	81(67,5%)	26(86,7%)*	58(72,5%)	38(50,6%)	0
	1п-2п $\chi^2=4,18$ , $p=0,041$ ; 1п-3п $\chi^2=8,42$ , $p=0,003$			1п-3п $\chi^2=11,67$ , $p=0,000$			
	216(74,4%) **			122(65,9%) **			
	I гр– II гр $\chi^2=3,61$ , $p=0,057$ ; I гр – III гр критерий Фишера $p=0,0001$ ; II гр– III гр критерий Фишера $p=0,0001$						
Кортизол, нмоль/л $M\pm m$	14,3-214,0 117,3 $\pm$ 21,29 *	50,1-270,2 131,7 $\pm$ 19,91 *	40,2-408,3 256,5 $\pm$ 54,55	14,8-236,4 118,2 $\pm$ 29,9 *	26,1-400,8 126,7 $\pm$ 20,07 *	84,4-384,2 296,2 $\pm$ 33,49	67,8- 296,2 234,1 $\pm$ 26,67
	1п-3п $p=0,038$ ; 2п-3п $p=0,042$			1п-3п $p=0,032$ ; 2п-3п $p=0,026$			
	208,6 $\pm$ 35,63			211,5 $\pm$ 27,45			
	I гр–II гр $p=0,109$ ; I гр–III гр $p=0,072$ ; II гр– III гр $p=0,085$						
<i>Гипокортизолемиа</i>							
Частота, $n(\%)$	18(42,7%)*	9(7%)	3(2,5%)	4(13,3%)*	2(2,5%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=30,381$ , $p=0,0001$ ; 1п-3п $\chi^2=44,911$ , $p=0,0001$			1п-2п критерий Фишера $p=0,046$ ; 1п-3п критерий Фишера $p=0,005$			
	30(10,3%)# **			6(3,2%)			
	I гр1п – II гр1п критерий Фишера $p=0,007$ ; I гр – II гр $\chi^2=8,13$ , $p=0,004$ ; I гр – III гр критерий Фишера $p=0,195$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

Превалирование дисбаланса между секрецией тиреотропного гормона и продукцией тироксина, более высокая частота гипокортизолемии у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и извлеченных путем КС, свидетельствовали о выраженности гормонального дисбаланса, который в свою очередь, несомненно, оказывал влияние на течение адаптационных процессов.



Постепенно к окончанию неонатального периода происходило восстановление уровня гормонов при сохранявшейся тенденции к более низким значениям у детей, извлеченных путем КС (табл. 20).

Таблица 20. Динамика уровня изучаемых гормонов у детей исследуемых групп к окончанию неонатального периода

Показатели	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	
ТТГ, МЕ/мл M±m	2,4-10,3 5,7±0,42 6,9±0,54	2,7-13,5 6,2±0,64	2,8-15,0 8,2±0,41	2,6-9,5 5,9±0,18 7,1±0,34	2,5-13,8 6,8±0,49	2,3-17,1 8,8±0,37	2,1-18,4 8,1±0,42
	Iгр-IIгр p=0,385; Iгр-IIIгр p=0,068; IIгр- IIIгр p=0,084						
Т4, пмоль/мл M±m	15,2-24,3 18,4±0,95 19,9±0,66	16,3-26,5 20,3±0,58	16,5-29,4 21,2±0,45	15,7-25,8 18,7±0,58 20,5±0,72	16,1-28,2 20,4±0,89	17,1-28,9 22,4±0,63	17,0-31,8 21,3±0,64
	Iгр-IIгр p=0,244; Iгр-IIIгр p=0,080; IIгр- IIIгр p=0,103						
Кортизол, нмоль/л M±m	49,8-289,4 151,5±18,30 209,9±24,65	55,4-322,7 188,6±21,17	65,5-459,3 289,5±34,48	42,8-301,4 157,2±21,39 211,5±23,34	61,1-318,6 182,7±22,11	72,3-465,8 294,8±26,52	62,4-488,8 215,9±22,05
	Iгр-IIгр p=0,169; Iгр-IIIгр p=0,094; IIгр- IIIгр p=0,123						

У новорожденных, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения зарегистрированы более высокие, но сопоставимые средние значения базового уровня билирубина по сравнению со здоровыми детьми (табл. 21). Однако среди них формирование гипербилирубинемии было зарегистрировано уже в первые сутки жизни более чем у половины новорожденных (50,6% и 50,2%,  $p > 0,05$ ), что имело достоверные отличия от здоровых детей ( $p = 0,0001$ ). При этом к 5-6 суткам жизни доля пациентов с гипербилирубинемией была достоверно выше в I группе детей – 68,2% против 52,9% в группе сравнения ( $\chi^2 = 11,26$ ,  $p = 0,0004$ ) с достоверными различиями во 2-х подгруппах – 83,5% против 62,5% ( $\chi^2 = 11,84$ ,  $p = 0,0003$ ). Дети, перенесшие гипоксию, вне зависимости от способа рождения достоверно отличались от здоровых детей как по более высоким значениям максимального уровня билирубина, так и по продолжительности гипербилирубинемии при сопоставимых показателях в группах сравнения ( $p > 0,05$ ) (табл. 22).

Таблица 21. Оценка уровня билирубина у новорожденных исследуемых групп

Показатель	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	
<i>1-2 сутки: Билирубин (мкмоль/л): диапазон, (M±m)</i>							
Общий	24,3-162,6	8,7-254,1	29,1-356,6	47,2-126,5	29,5-225,8	23,7-318	23,6-301,2
	60,2±5,53	71,4±3,19	104,8±8,98	65,03±8,19	83,3±8,49	108,8±10,21	74,0±12,75
	82,9±4,59			91,8±6,19			
Iгр-IIгр p=0,079; Iгр-IIIгр p=0,104; IIгр-IIIгр p=0,112							
Прямой	4,8±0,33	5,8±0,38	5,3±0,22	5,1±0,27	5,4±0,32	5,3±0,25	5,6±0,61
	5,3±0,38			5,2±0,27			
	Iгр-IIгр p=0,241; Iгр-IIIгр p=0,098; IIгр-IIIгр p=0,082						
Непрямой	18,3-145,9	8,1-247,3	16,3-351,1	31,4-121,2	22,9-217,2	16,1-311,2	20,3-291,1
	55,6±5,48	69,3±3,13	103,6±9,28	64,6±7,72	74,7±8,44	106,4±10,65	66,0±12,27
	80,6±4,97			88,2±6,45			
Iгр-IIгр p=0,070; Iгр-IIIгр p=0,085; IIгр-IIIгр p=0,074							
<i>Гипербилирубинемия n, %</i>							
1-2сутки	14(33,3%)*	63(49,2%)	70(58,3%)	10(33,3%)*	42(52,5%)	41(54,6%)	10(17,5%)
	1п-3п $\chi^2=7,788$ , p=0,003			1п-3п $\chi^2=3,904$ , p=0,047			
	147(50,6%)**			93(50,2%)**			
	Iгр - IIгр $\chi^2=0,07$ , p=0,944; Iгр - IIIгр $\chi^2=21,13$ , p=0,0002; IIгр-IIIгр $\chi^2=19,09$ , p=0,0002						
5-6 сутки	33(78,5%)*	107(83,5%)#	58(48,3%)	22(73,3%)*	50(62,5%)	26(34,6%)	19(33,3%)
	1п-3п $\chi^2=11,55$ , p=0,0003			1п-3п $\chi^2=12,91$ , p=0,0003			
	198 (68,2%)#**			98(52,9%)**			
	Iгр2п - IIгр2п $\chi^2=11,84$ , p=0,0003; Iгр - IIгр $\chi^2=11,26$ , p=0,0004; Iгр - IIIгр $\chi^2=24,83$ , p=0,0002; IIгр-IIIгр $\chi^2=6,73$ , p=0,009						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Таблица 22. Динамика гипербилирубинемии у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Показатели	I гр., n=290	II гр., n=185	III гр., n=57
Начало желтухи, <i>сутки</i>	1-2	1-2	2-3
Максимальный уровень билирубина, мкмоль/л M±m	135,5-404,4	113,1-361,8	67,8-111,4
	221,4±3,77**	229,3±7,42**	92,9±1,40
Iгр - IIгр p=0,075; Iгр - IIIгр p=0,0001; IIгр-IIIгр p=0,0001			
Продолжительность гипербилирубинемии, <i>сутки</i>	22,8±8,34**	20,6±3,87**	6,1±0,05
	Iгр - IIгр p=0,080; Iгр - IIIгр p=0,0001; IIгр-IIIгр p=0,0001		

Примечание: \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Средние значения уровня гемоглобина в первые сутки жизни у детей исследуемых групп существенно не различались, оставаясь в рамках допустимых возрастных пределов (134-198г/л) (табл. 23).

Таблица 23. Динамика уровня гемоглобина у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

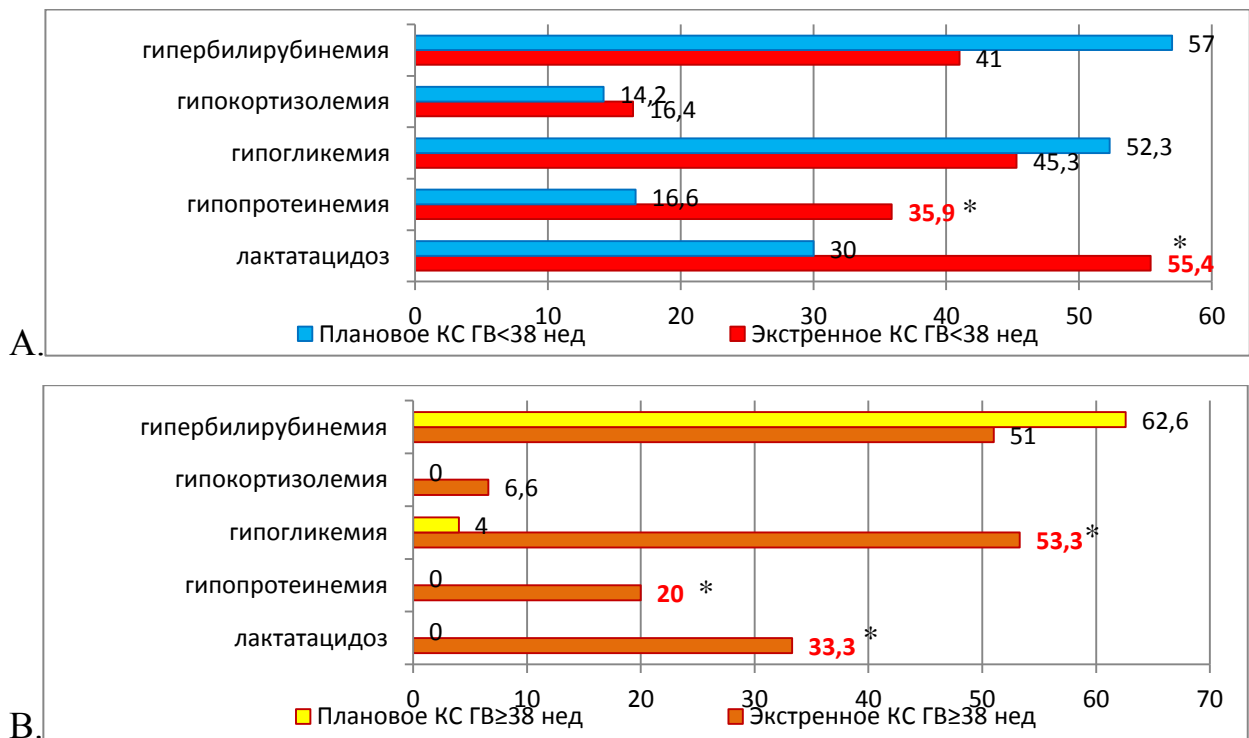
Показатели	I гр., n=290			II гр., n=185			III гр., n=57
	1п, n=42	2п, n=128	3п, n=120	1п, n=30	2п, n=80	3п, n=75	
Гемоглобин, г/л <i>Диапазон, M±m</i>							
1-2 сутки	136-249 188,1±4,36	120-249 192,1±2,33	122-265 180,5±3,58	165-201 182,7±5,44	151-225 185,3±2,62	139-259 183,1±2,83	128-200 187,5±2,34
	187,4±3,48			184,7±4,26			
	I гр – II гр p=0,198; I гр – III гр p=0,652; II гр- III гр p=0,095						
28 сутки	75-165 110,6±3,65	84-156 129,5±3,08	116-167 138,7±3,17	84-149 111,2±3,47	112-159 130,7±2,42	102-175 143,8±3,16	112-153 138,6±2,29
	126,2±3,26			129,8±3,31			
	I гр – II гр p=0,244; I гр – III гр p=0,092; II гр- III гр p=0,112						
Анемия	30(71,4%)* #	49(38,2%)	34(28,3%)	14(46,6%)	24(30%)	20(26,6%)	6(10,5%)
	1п – 2п $\chi^2=13,97$ , p=0,0003; 1п – 3п $\chi^2=31,31$ , p=0,0001			0			
	113(38,9%)**			58(31,3%)**			
	I гр1п – II гр1п $\chi^2=4,52$ , p=0,033; I гр – II гр $\chi^2=1,15$ , p=0,668; I гр – III гр $\chi^2=15,08$ , p=0,0003; II гр- III гр $\chi^2=10,54$ , p=0,0003						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

В раннем неонатальном периоде у детей, перенесших гипоксию, выявлена сопоставимая частота полицитемии (при Hb 220 г/л и выше) - 11% и 8% ( $p>0,05$ ). Дальнейшее наблюдение показало снижение уровня гемоглобина и к окончанию неонатального периода более чем у трети детей в группах сравнения зарегистрирована анемия в отличие от здоровых пациентов ( $p=0,0003$  и  $p=0,0003$  соответственно) с тенденцией к более высокой частоте патологии среди рожденных путем КС (38,9% против 32,4%,  $p>0,05$ ). Частота анемии возрасала с уменьшением гестационной зрелости детей и выявлена с наибольшей частотой у незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели – 71,4% против 46,6% ( $\chi^2=4,52$ ,  $p=0,033$ ).

Таким образом, сравнение значений показателей крови новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, выявило более напряженное течение метаболических процессов в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных оперативным путем, особенно недоношенных. Оценка частоты метаболических

нарушений с учетом экстренности примененного КС показала более значимые изменения показателей крови у детей, тяжесть внутриутробного состояния которых обуславливала извлечение путем КС по экстренным показаниям. У доношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, чаще зарегистрирован лактацидоз (33,3% (15/45),  $p=0,0001$ ), гипопроотеинемия (20% (9/45),  $p=0,0001$ ) при отсутствии данных нарушений у доношенных, рожденных плановым КС, а также значимое повышение частоты гипогликемии (53,3% (24/45) против 4% (3/75),  $p=0,0001$ ) (рис. 4).



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

Рисунок 4. Оценка частоты метаболических нарушений в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения с учетом гестационной зрелости детей.

У недоношенных детей при более высокой и сопоставимой частоте метаболических нарушений на фоне тяжести перенесенной гипоксии ухудшение состояния, повлекшее за собой экстренное извлечение путем КС, способствовало повышению частоты лактацидоза – 55,4% (71/128) против 30% (13/42) ( $\chi^2=7,60$ ,

$p=0,006$ ), гипопроотеинемии – 35,9% (46/128) против 16,6% (7/42) ( $\chi^2=5,47$ ,  $p=0,019$ ) при сравнении с детьми аналогичного возраста, извлеченными плановым КС. Следует отметить, что высокая частота гипокортизолемии у недоношенных детей вне зависимости от экстренности примененного КС (14,2% и 16,4%,  $p>0,05$ ) коррелировала с родоразрешением до начала родовой деятельности ( $r=0,742$ ,  $p=0,004$ ), а гипербилирубинемия с отсроченным началом естественного вскармливания как у недоношенных ( $r=0,858$ ,  $p=0,002$ ), так и у доношенных детей ( $r=0,768$ ,  $p=0,008$ ).

С учетом того, что интенсивность метаболизма, а также адаптационные процессы у новорожденных находятся в тесной связи с началом естественного вскармливания, проведен анализ динамики естественного вскармливания среди детей, перенесших гипоксию. У детей I группы установлена более низкая частота первого прикладывания новорожденных к груди матери в родовом зале – 64,4% (187 детей) против 77,2% (143 ребенка) группы сравнения ( $\chi^2=8,75$ ,  $p=0,003$ ), чаще нарушалось совместное пребывание ребенка и матери в неонатальном периоде – 68,2% (198 детей) против 58,9% (109 детей) естественно рожденных ( $\chi^2=4,33$ ,  $p=0,037$ ). Выявлены достоверно более поздние сроки начала естественного вскармливания у детей, извлеченных путем КС ( $6,4\pm 4,84$  суток) по сравнению с естественно рожденными детьми ( $3,6\pm 3,79$  суток,  $p=0,004$ ) при значимых различиях во 2-х подгруппах ( $7,9\pm 3,71$  суток против  $5,3\pm 3,91$  суток,  $p=0,023$ ). В остальных подгруппах прослежена тенденция к более позднему началу естественного вскармливания как среди доношенных детей ( $3,42\pm 2,99$  суток против  $2,5\pm 3,07$  суток,  $p=0,099$ ), так и детей с ГВ 32-34 недели ( $12,4\pm 4,42$  суток против  $9,8\pm 2,25$ ,  $p=0,125$ ).

К окончанию первого месяца жизни детей доля матерей, сохранивших лактацию, была ниже среди родоразрешенных путем КС по сравнению с родившими естественным путем – 33,7% (98 женщин) против 43,2% (80 женщин) в группе сравнения ( $\chi^2=4,30$ ,  $p=0,038$ ) с достоверными различиями среди женщин, родивших доношенных детей – 50% (60 женщин) против 66,6% (50 женщин) в группе сравнения ( $\chi^2=5,21$ ,  $p=0,022$ ). Среди недоношенных детей вне зависимости

от способа рождения частота естественного вскармливания была значительно ниже и сопоставима, с тенденцией к более низкой частоте у детей, извлеченных абдоминальным путем (22,6% и 27,2% соответственно,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, показатели метаболической адаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, значительно отличались от здоровых детей при более напряженном течении у детей, рожденных путем КС. Изменения кислотно-основного состояния крови, уровень лактата у этих детей свидетельствовали о выраженности гипоксически опосредованных нарушений. Катаболическая направленность метаболизма у детей этой группы подтверждена более высокой частотой гипопроотеинемии, повышенным содержанием продуктов белкового обмена (мочевины, креатинина), снижением белковосинтетической функции печени. Установлена более высокая частота гипогликемии, гипербилирубинемии; выявлен гормональный дисбаланс с нарушением соотношения между ТТГ и Т4 при значительном снижении последнего, более высокая частота гипокортизолемии. Показано, что частота метаболических нарушений более высока у детей, тяжесть внутриутробного состояния которых потребовала экстренного извлечения путем кесарева сечения.

#### 3.4. Оценка структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Анализ структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы проводился по результатам эхокардиографии (ЭХО КГ), примененной всем детям в 1-2 сутки жизни. Среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, кардиальные нарушения чаще были диагностированы у извлеченных путем КС – 77,9% (226 детей) против 63,7% (118 детей) у детей рожденных естественным путем ( $\chi^2=11,32$ ,  $p=0,0008$ ). У трети из них выявлены сочетанные

нарушения – 32% (93 ребенка) против 10,8% (20 детей) в группе сравнения ( $\chi^2=28,15$ ,  $p=0,0001$ ). У здоровых детей патология сердца не зарегистрирована.

У детей I группы чаще формировались дилатационные изменения – 37,2% против 25,9% в группе сравнения ( $\chi^2=6,53$ ,  $p=0,010$ ), а также против 14% у здоровых детей ( $\chi^2=11,53$ ,  $p=0,0004$ ) (табл. 24). Следует отметить, что сочетанные дилатационные изменения сердца (правых и левых отделов) значительно чаще возникали у детей с ГВ 32-34 недели вне зависимости от способа рождения, что обусловлено низкими компенсаторными возможностями сердца на фоне морфо-функциональной незрелости глубоко недоношенных детей [72, 238, 323, 350].

Таблица 24. Анализ частоты формирования дилатационных изменений сердца у детей исследуемых групп

Показатели	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	
Правые отделы, n(%)	9(21,4%)	32(25%)	34(28,3%)	6(20%)	14(17,5%)	13(17,3%)	7(12%)
	75(25,8%) **			33(17,8%)			
	I гр–II гр $\chi^2=3,70$ , $p=0,054$ ; I гр – III гр $\chi^2=4,87$ , $p=0,027$ ; II гр – III гр $\chi^2=0,61$ , $p=0,433$						
Левые отделы, n(%)	2(4,7%)	12(9,3%)	2(2%)	2(6,6%)	5(6,2%)	2(1%)	1(2%)
	16(5,5%)			9(4,8%)			
	I гр–II гр $\chi^2=0,01$ , $p=0,920$ ; I гр – III гр и II гр – III гр критерий Фишера $p=0,272$						
Сочетанные изменения, n(%)	5(11,9%)*	10(7,8%)	2(1,6%)	3(10%)*	3(3,7%)	0	0
	1п-3п критерий Фишера $p=0,004$			1п-3п критерий Фишера $p=0,021$			
	17(5,8%)**			6(3,2%)			
	I гр–II гр $\chi^2=1,16$ , $p=0,281$ ; I гр – III гр $p=0,043$ ; II гр – III гр $p=0,195$						
ВСЕГО, n(%)	108(37,2%)# **			48(25,9%)			8(14%)
	I гр–II гр $\chi^2=6,53$ , $p=0,010$ ; I гр–III гр $\chi^2=11,53$ , $p=0,0004$ ; II гр – III гр $\chi^2=2,84$ , $p=0,092$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

Проводилась оценка систолической и диастолической функции сердца. Основной показатель систолической функции левого желудочка - фракция выброса (ФВ) у здоровых доношенных новорожденных по методике Teichholz находится в пределах 65-75% [28, 57, 100, 299]. При этом гиперкинетический тип гемодинамики с  $ФВ>75\%$  расценивается как адаптационный и, следовательно, функционально запрограммированный. Доля новорожденных с гиперкинетическим типом гемодинамики в группах сравнения была сопоставима,

но меньше, чем у здоровых детей, особенно в I группе – 25,5% против 40% в контрольной группе ( $\chi^2=5,20$ ,  $p=0,022$ ) (табл. 25).

Таблица 25. Анализ показателей систолической функции сердца и частоты нарушений у детей исследуемых групп

Показатели	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	
ФВ≤60% Диапазон, M±m	50-55	42-60	57-60	50-57	49-60	56-60	-
	53,6±0,46#	55,3±1,05	58,6±0,45	55,8±0,39	55,6±0,71	58,4±0,62	
	55,9±0,68			56,7±0,54			
Iгр1п – IIгр1п p=0,043; Iгр–IIгр p=0,743							
Частота, n(%)	8(19%)*	14(10,9%)	5(4,1%)	4(13,3%)	8(10%)	3(4%)	0
	1п-3п $\chi^2=9,334$ , p=0,009			-			
	27(9,3%) **			15(8,1%) **			
	Iгр–IIгр $\chi^2=5,04$ , p=0,843; Iгр–IIIгр p=0,006; IIгр – IIIгр p=0,015						
ФВ>75% Диапазон, M±m	77-85	76-85	76-88	78-86	76-89	76-90	76-90 80,5±0,81
	78,9±0,76	78,7±0,87	79,1±1,18	78,8±0,89	79,4±0,98	80,6±0,71	
	78,8±0,89			79,7±0,84			
Iгр–IIгр p=0,486; Iгр–IIIгр p=0,320; IIгр – IIIгр p=0,275							
Частота, n(%)	10(23,8%)	31(24,2%)	33(27,5%)	6(20%)	21(26,2%)	26(34,6%)	23(40%)
	74(25,5%) **			53(28,6%)			
	Iгр–IIгр $\chi^2=0,68$ , p=0,409; Iгр – IIIгр $\chi^2=5,20$ , p=0,022; IIгр – IIIгр $\chi^2=1,89$ , p=0,169						

Примечание: ФВ – фракция выброса; \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

Гипокинетический тип гемодинамики с ФВ≤60%, чаще возникающий в результате дисфункции сердечно-сосудистой системы, был зарегистрирован у детей, перенесших гипоксию, в 9,3% и 8,1% наблюдений ( $p>0,05$ ). Наиболее низкие показатели систолической функции левого желудочка выявлены у незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели (53,6±0,46 %) против детей аналогичной зрелости, рожденных естественным путем (55,8±0,39%,  $p=0,043$ ). У здоровых детей гипокинетический тип гемодинамики зарегистрирован не был.

Функциональной особенностью детей в неонатальном периоде является изолированная транзиторная диастолическая дисфункция правого желудочка ( $E/A<1$ ) ( $E/A$  - соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ( $V_{\max E}$ ) к максимальной скорости предсердной систолы ( $V_{\max A}$ ) при нормальных значениях  $\geq 1$ ), связанная с особенностями гемодинамики правых



отделов сердца, обусловленными функционированием фетальных коммуникаций, и не отражающаяся на состоянии новорожденных [38, 100, 211]. Однако, изменение диастолической функции сердца по бивентрикулярному типу является чувствительным индикатором функционального неблагополучия миокарда, т.к. формируется в более ранние сроки, чем систолическая дисфункция. Следствием нарушения расслабления миокарда желудочков в диастолу является изменение внутрисердечной гемодинамики, нарушение коронарного кровотока, что отражается на функциональной активности миокарда у новорожденных и является фактором риска развития декомпенсации сердечной деятельности [100, 161, 168, 323, 417].

Частота изолированной диастолической дисфункции правого желудочка была зарегистрирована более чем у трети детей исследуемых групп ( $p > 0,05$ ), в то время как изолированная дисфункция левого желудочка только в единичных случаях - у 3 детей I группы и 1 ребенка II группы (табл. 26). У детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения в отличие от здоровых детей показана высокая частота бивентрикулярной диастолической дисфункции ( $\chi^2 = 33,70$ ,  $p = 0,0001$  и  $\chi^2 = 16,08$ ,  $p = 0,0003$  соответственно). При этом установлено превалирование выявленной патологии у детей, рожденных путем КС - 52,4% против 38,9% в группе сравнения ( $\chi^2 = 8,25$ ,  $p = 0,004$ ), особенно среди недоношенных детей с достоверными различиями во 2-х подгруппах - 58,5% против 40% ( $\chi^2 = 6,81$ ,  $p = 0,009$ ). В группах сравнения, вне зависимости от способа рождения детей, изолированные формы диастолической дисфункции чаще встречались у более зрелых новорожденных (2-3 подгруппы), в то время как сочетанная диастолическая дисфункция была более характерна для детей с ГВ 32-34 недели. Это подтверждало низкие компенсаторные возможности сердца глубоконедоношенных детей на фоне морфо - функциональной незрелости в период повышенной гемодинамической нагрузки [100, 211, 386, 417, 423].

Таблица 26. Анализ некоторых показателей диастолической дисфункции сердца у детей исследуемых групп

Показатели	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	
<u>ЛЖ</u> Диапазон, M±m	-	0,9	0,77-0,95	-	0,79	-	-
Частота, n(%)	0	1(0,5%)	2(1,6%)	0	1(1%)	0	0
	3 (1%)			1 (0,5%)			
	I гр–II гр p=0,493; I гр–III гр p=0,582; II гр – III гр p=0,764						
<u>ПЖ</u> Диапазон, M±m	0,59-0,86 0,74±0,03	0,49-0,92 0,78±0,02	0,62-0,92 0,80±0,01	0,64-0,92 0,81±0,06	0,64-0,92 0,82±0,02	0,69-0,94 0,83±0,01	0,74-0,98 0,86±0,01
	0,77±0,02 # **			0,82±0,01 **			
	I гр – II гр p=0,044; I гр – III гр p=0,041; II гр- III гр p=0,048						
Частота, n(%)	7(16,6%)*	51(39,8%)	51(42,5%)	6(20%)*	35(43,7%)	34(45,3%)	24(42%)
	1п-2п $\chi^2=7,55$ , p=0,029			1п-2п $\chi^2=5,26$ , p=0,012			
	1п-3п $\chi^2=9,03$ , p=0,008			1п-3п $\chi^2=5,83$ , p=0,015			
	109(37,5%)			75(40,5%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,30$ , p=0,584; I гр – III гр $\chi^2=0,24$ , p=0,622; II гр- III гр $\chi^2=0,00$ , p=0,985						
<u>ЛЖ+ПЖ</u> ЛЖ Диапазон, M±m	0,6-0,9 0,75±0,02#	0,6-0,98 0,77±0,01#	0,62-0,99 0,83±0,01	0,7-0,9 0,81±0,02	0,7-0,9 0,82±0,01	0,73-0,92 0,82±0,02	0,85-0,96 0,89±0,02
	0,79±0,01 #**			0,82±0,01 **			
	I гр1п – II гр1п p=0,045; I гр2п – II гр2п p=0,042; I гр – II гр p=0,046; I гр – III гр p=0,036; II гр- III гр p=0,038						
<u>ПЖ</u> Диапазон, M±m	0,56-0,8 0,67±0,01 #	0,45-0,9 0,71±0,01#	0,56-0,94 0,73±0,0#	0,68-0,92 0,75±0,03	0,57-0,92 0,76±0,01	0,58-0,97 0,77±0,01	0,73-0,83 0,78±0,02
	0,72±0,01 #**			0,76±0,01			
	I гр1п – II гр1п p=0,040; I гр2п – II гр2п p=0,038; I гр3п – II гр3п p=0,042; I гр – II гр p=0,042; I гр – III гр p=0,046						
Частота, n(%)	29(69%)*	75(58,5%)* *#	48(40%)	18(60%)*	32(40%)	22(29,3%)	6(10%)
	1п-3п $\chi^2=10,53$ , p=0,001			1п-3п $\chi^2=8,55$ , p=0,003			
	2п-3п $\chi^2=8,57$ , p=0,003						
	152(52,4%)*# **			72(38,9%) **			
	I гр2п – II гр2п $\chi^2=6,81$ , p=0,009; I гр – II гр $\chi^2=8,25$ , p=0,004; I гр – III гр $\chi^2=33,70$ , p=0,0001; II гр- III гр $\chi^2=16,08$ , p=0,0003						

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Изучение диапазона изменений индекса E/A показало достоверные различия у детей, перенесших гипоксию, со здоровыми детьми. В группах сравнения определены наиболее низкие значения показателя E/A у новорожденных I группы как при изолированной дисфункции правого желудочка (0,77±0,02 против 0,82±0,01, p=0,044), так и при бивентрикулярной дисфункции (в левом желудочке 0,79±0,01 против 0,82±0,01, p=0,046; в правом желудочке - 0,72±0,01 против 0,76±0,01, p=0,042). Наиболее низкие значения индекса E/A

показаны у недоношенных детей, извлеченных путем КС, особенно при сроках гестации 32-34 недели.

При первичном обследовании у новорожденных исследуемых групп были выявлены функционирующие фетальные коммуникации (табл. 27).

Таблица 27. Анализ некоторых показателей функционирующих фетальных коммуникаций у детей исследуемых групп

Показатели	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	
<i>Сочетанные фетальные коммуникации (ООО+ОАП)</i>							
Частота, n(%)	42(100%)*	94(73,4%)#	56(46,6%)	30(100%)*	42(52,5%)	29(38,6%)	22(38,5%)
	1п-2п $\chi^2=14,462$ , p=0,0003			1п-2п $\chi^2=21,771$ , p=0,0002			
	1п-3п $\chi^2=37,991$ , p=0,0001			1п-3п $\chi^2=31,500$ , p=0,0001			
	192(66,2%)# **			101(54,5%) **			
Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=9,54$ , p=0,002; Iгр – IIгр $\chi^2=6,44$ , p=0,011; Iгр – IIIгр $\chi^2=15,36$ , p=0,0003; IIгр- IIIгр $\chi^2=4,46$ , p=0,034							
Диаметр ООО, мм, M±m	1,2-5,2	1,2-5,9	1,4-6,8	2,0-5,3	1,5-5,5	1,0-5,6	2,1±0,13
	2,9±0,18	3,0±0,12	2,9±0,27	2,7±0,32	3,0±0,39	2,6±0,21	
	2,9±0,25 **			2,8±0,26 **			
Iгр – IIгр p=0,371; Iгр – IIIгр p=0,044; IIгр- IIIгр p=0,046							
Диаметр ОАП, мм, M±m	0,7-3,4	1,0-4,0	1,1-3,6	1,0-3,0	1,2-3,0	1,2-4,4	1,8±0,14
	1,9±0,11	2,0±0,09	2,2±0,15	1,8±0,17	1,8±0,06	2,2±0,11	
	2,1±0,11			1,9±0,07			
Iгр – IIгр p=0,109; Iгр – IIIгр p=0,084; IIгр- IIIгр p=0,090							
Изолированные ООО, диаметр мм, M±m	-	1,3-4,5	0,9-4,4	-	1,0-4,0	0,7-4,5	2,4±0,11
		2,5±0,14	2,7±0,18		2,4±0,17	2,6±0,16	
	2,6±0,15			2,5±0,17			
Iгр – IIгр p=0,248; Iгр – IIIгр p=0,109; IIгр- IIIгр p=0,193							

Примечание: ООО – открытое овальное окно; ОАП – открытый артериальный проток; \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Доля новорожденных с сочетанным функционированием фетальных коммуникаций была достоверно больше среди детей I группы – 66,2% против 54,5% в группе сравнения ( $\chi^2=6,44$ , p=0,011) и 38,5% у здоровых детей ( $\chi^2=15,36$ , p=0,0003) с наиболее высокой частотой функционирования фетальных коммуникаций у недоношенных детей, рожденных путем КС. Диаметры шунтирующих потоков в группах сравнения были сопоставимы, но превышали показатели здоровых детей, особенно диаметр открытого овального окна (ООО) (p=0,044 и p=0,046 соответственно). Изучение гемодинамических показателей в

легочной артерии выявило у новорожденных, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения повышенный уровень среднего давления (МРАР) (в норме - менее 20 ммртст), достоверно отличный от показателей здоровых детей ( $p=0,0002$  и  $p=0,032$  соответственно) (табл. 28).

Таблица 28. Анализ некоторых показателей легочного кровотока у детей исследуемых групп в раннем периоде адаптации

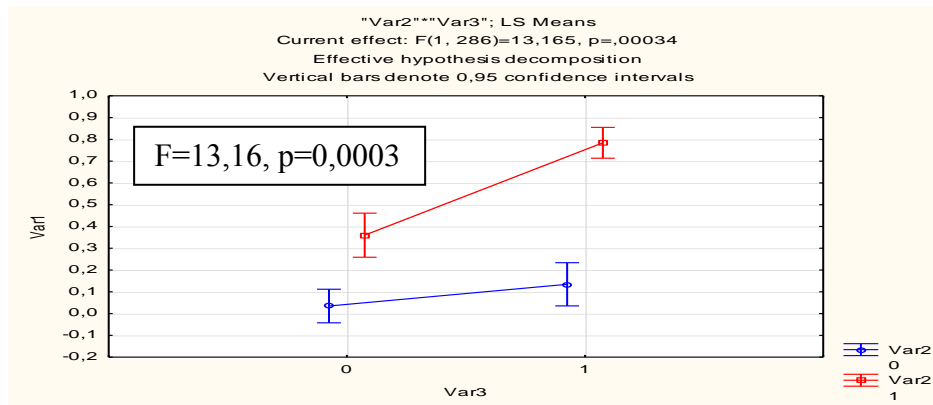
Показатели	I гр., $n=290$			II гр., $n=185$			III гр., $n=57$
	1п, $n=42$	2п, $n=128$	3п, $n=120$	1п, $n=30$	2п, $n=80$	3п, $n=75$	
МРАР, ммртст $M \pm m$	21-60 $35,9 \pm 1,81^*$	13-57 $30,2 \pm 0,76^\#$	13-69 $27,1 \pm 1,65^\#$	15-57 $30,1 \pm 2,91^*$	13-47 $24,5 \pm 1,68$	13-53 $23,7 \pm 1,33$	13-23 $17,4 \pm 0,83$
	1п-2п $p=0,042$ ; 1п-3п $p=0,023$			1п-3п $p=0,037$			
	$28,7 \pm 1,05^\#$ **			$24,1 \pm 1,42$ **			
	Iгр2п – IIгр2п $p=0,036$ ; Iгр3п – IIгр3п $p=0,045$ ; Iгр – IIгр $p=0,048$ ; Iгр – IIIгр $p=0,0002$ ; IIгр- IIIгр $p=0,032$						
Частота ЛГ, $n(\%)$	37(88%)*#	70(54,6%)* #	47(39%)	15(50%)	29(36,2%)	26(34,6%)	-
	1п-2п $\chi^2=15,13$ , $p=0,001$ 1п-3п $\chi^2=29,83$ , $p=0,0001$ 2п-3п $\chi^2=5,99$ , $p=0,014$						
	$154(53\%)^\#$ **			$70(37,8\%)$ **			
	Iгр1п – IIгр1п $\chi^2=12,66$ , $p=0,0004$ ; Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=6,71$ , $p=0,009$ ; Iгр – IIгр $\chi^2=10,56$ , $p=0,001$ ; Iгр–IIIгр критерий Фишера $p=0,0001$ ; IIгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,0001$						

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; МРАР – среднее давление в легочной артерии; \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

При этом уровень МРАР у детей I группы был значительно выше, чем в группе сравнения -  $28,7 \pm 1,05$  ммртст против  $24,1 \pm 1,42$  ммртст ( $p=0,047$ ). Наиболее высокие значения МРАР выявлены у новорожденных, извлеченных путем КС на сроках гестации 32-34 недели ( $35,9 \pm 1,81$  ммртст), но достоверные межгрупповые различия получены среди детей 2-х и 3-х подгрупп ( $p=0,036$  и  $p=0,045$  соответственно). Установлено, что у детей, рожденных путем КС, чаще формировалась легочная гипертензия (ЛГ) (при МРАР 25 ммртст и более) - 53,1% против 37,8% в группе сравнения ( $\chi^2=10,56$ ,  $p=0,001$ ) с достоверными различиями среди недоношенных детей в 1-х подгруппах - 88% против 50% ( $\chi^2=12,66$ ,  $p=0,0004$ ) и во 2-х подгруппах - 54,6% против 36,2% ( $\chi^2=6,71$ ,  $p=0,009$ ). У них

частота легочной гипертензии коррелировала с частотой функционирующих фетальных коммуникаций ( $r=0,844$ ,  $p=0,002$ ).

Легочная гипертензия создавала высокий уровень гемодинамической постнагрузки в полостях сердца, что повышало представленность сочетанной диастолической дисфункции сердца. Установлено, что предиктором развития дизадаптационно-дилатационного ремоделирования сердца у новорожденных, 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,  $\chi^2 = 36,10$   $p=0,0001$ )) (рис. 5).



Примечание: Var 1 – дилатационные изменения; Var 2 – бивентрикулярная диастолическая дисфункция при E/A менее 0,9; Var 3 – легочная гипертензия при МРАР более 25ммртст.

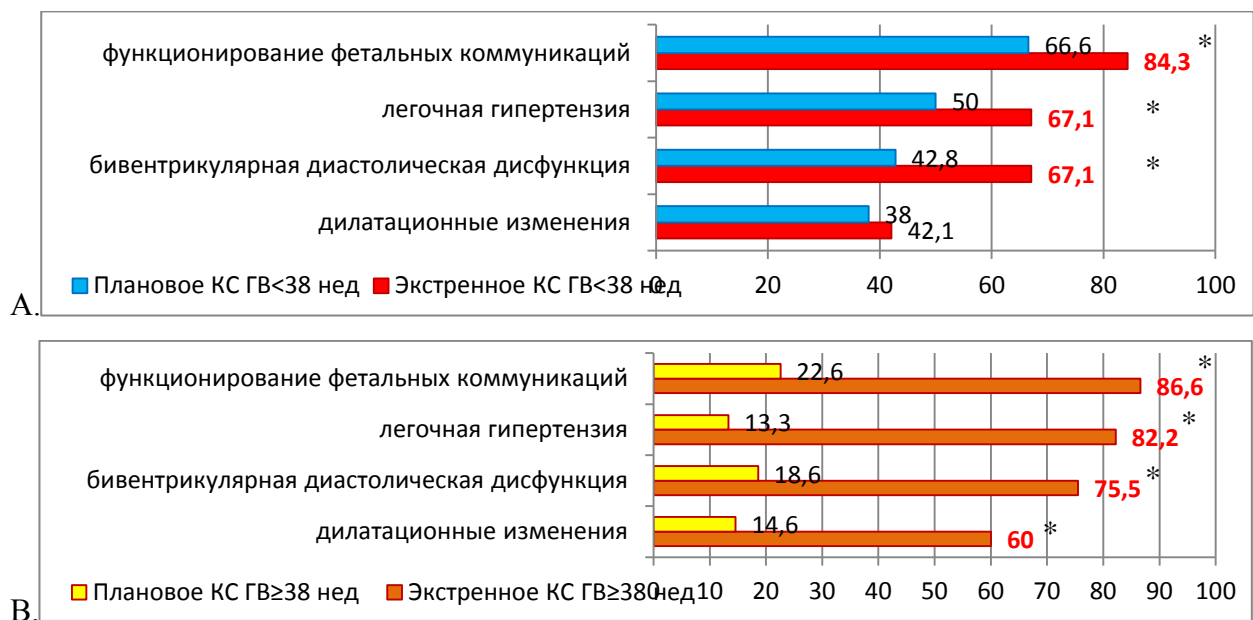
Рисунок 5. Значимость установленного предиктора в развитии дизадаптационно-дилатационного ремоделирования сердца в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

Оценка качества примененного метода при помощи таблицы сопряженности установила его чувствительность – 85,2%, специфичность – 86,8%, точность - 85,7% (табл. 29).

Таблица 29. Оценка качества примененного метода

Фактически	Результаты применения метода		Всего
	Дилатация полостей	Без патологии	
Дилатация полостей	133	23	156
Без патологии	9	59	68
Всего	142	82	224

Согласно полученным результатам представленность изменений структурно-функциональных показателей сердца была достоверно выше у детей, рожденных путем КС. У доношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, выявлено значительное увеличение частоты (почти в 4 раза) функционирующих фетальных коммуникаций (86,6% (39/45) против 22,6% (17/75),  $\chi^2=46,29$ ,  $p=0,0001$ ), легочной гипертензии (82,2% (37/45) против 13,3% (10/75),  $\chi^2=56,02$ ,  $p=0,0001$ ), диастолической дисфункции (75,5% (34/45) против 18,6% (14/75),  $\chi^2=37,93$ ,  $p=0,0001$ ), дилатационных изменений сердца (60% (27/45) против 14,6% (11/75),  $\chi^2=26,71$ ,  $p=0,0001$ ) при сравнении с доношенными детьми, рожденными КС по плановым показаниям (рис. 6).



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

Рисунок 6. Оценка частоты нарушений структурно-функциональных показателей сердца в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения с учетом гестационной зрелости детей.

У недоношенных детей, на фоне высокой частоты кардиальных нарушений вследствие длительности и тяжести перенесенной гипоксии, вынужденное экстренное абдоминальное извлечение значительно повышало частоту функционирующих фетальных коммуникаций (84,3% (108/128) против 66,6%

(28/42),  $p=0,012$ ), легочной гипертензии (67,1% (86/128) против 50% (21/42),  $p=0,045$ ), диастолической дисфункции (67,1% (86/128) против 42,8% (18/42),  $p=0,005$ ) при сравнении с извлеченными плановым КС.

Таким образом, структурно-функциональные показатели сердца у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, значительно отличались от здоровых детей. При этом у новорожденных, извлеченных путем КС, показано более напряженное течение адаптационных процессов в период постнатальной перестройки гемодинамики, особенно у незрелых детей, рожденных на сроках 32-34 недели. В этой группе новорожденных выявлена более высокая частота кардиальных нарушений - дилатационных изменений сердца, бивентрикулярной диастолической дисфункции с наиболее низкими значениями индекса Е/А, более высокая частота функционирования фетальных коммуникаций, чаще диагностирована легочная гипертензия с более высокими значениями среднего давления в легочной артерии. Установлено, что представленность кардиальных нарушений значительно выше у новорожденных, по тяжести состояния извлеченных путем экстренного кесарева сечения. Определены предикторы развития дизадаптационно-дилатационного ремоделирования сердца в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, в виде сочетанного воздействия высокого среднего давления в легочной артерии и расстройства диастолической функции по бивентрикулярному типу.

### 3.5. Анализ электрофизиологической активности сердца у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Анализ нейровегетативной регуляции ритма сердца, являющегося одним из основных критериев адекватности функционирования организма [100, 125], проведен на основании результатов ХМ ЭКГ. Оценка базовых частотных характеристик ритма сердца в группах сравнения выявила сопоставимые

результаты по большинству показателей при значительных отличиях от здоровых детей (табл. 30).

Таблица 30. Оценка некоторых частотных показателей суточного сердечного ритма у детей исследуемых групп

Показатели, $M \pm \sigma$	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, $n=75$	
Максимальная ЧСС, уд/мин	204,7±7,26	200,6±6,64	198,1±5,15	205,4±6,13	200,8±6,45	203,1±4,41	215,1±8,94
	200,8±6,34**			202,2±6,65**			
	I гр – II гр $p=0,146$ ; I гр – III гр $p=0,028$ ; II гр- III гр $\chi^2=23,481$ , $p=0,032$						
Минимальная ЧСС, уд/мин	55,1±2,80*	76,3±2,89	74,4±3,40	58,4±1,95*	78,4±2,49	73,5±1,82	94,7±3,27
	1п-2п $p=0,024$ ; 1п-3п $p=0,038$			1п-2п $p=0,034$ ; 1п-3п $p=0,042$			
	69,3±2,96**			72,4±1,85**			
I гр – II гр $p=0,193$ ; I гр – III гр $p=0,009$ ; II гр- III гр $p=0,008$							
Бодрствование ЧСС, уд/мин #	150,1±5,57	147,3±5,08	147,8±8,22	165,4±4,29	150,1±7,65	149,3±4,27	159,2±7,43
	148,8±5,43**			153,5±5,78			
	I гр1п – II гр1п $p=0,018$ ; I гр – II гр $p=0,094$ ; I гр – III гр $p=0,038$ ; II гр- III гр $p=0,074$						
Сон, ЧСС, уд/мин	138,3±4,73*	124,3±6,76	120,7±5,09	139,8±5,35*	125,5±5,80	119,5±4,68	132,7±6,57
	1п-2п $p=0,020$ ; 1п-3п $p=0,018$			1п-2п $p=0,022$ ; 1п-3п $p=0,018$			
	129,4±5,57			131,7±5,76			
I гр – II гр $p=0,083$ ; I гр – III гр $p=0,066$ ; II гр- III гр $p=0,064$							
Среднесуточная ЧСС, уд/мин #	146,2±6,33	137,5±7,41	130,6±6,77	153,6±6,82*	139,4±4,12	131,9±4,51	142,3±7,72
	1п-2п $p=0,024$ ; 1п-3п $p=0,016$			1п-2п $p=0,022$ ; 1п-3п $p=0,014$			
	134,9±6,58**			137,7±5,75			
I гр1п – II гр1п $p=0,020$ ; I гр – II гр $p=0,090$ ; I гр – III гр $p=0,042$ ; II гр- III гр $p=0,101$							
Циркадный индекс	1,03±0,01	1,05±0,01	1,06±0,01	1,04±0,01	1,05±0,01	1,07±0,01	1,12±0,01
	1,05±0,01**			1,05±0,01**			
	I гр – II гр $p=0,670$ ; I гр – III гр $p=0,038$ ; II гр- III гр $p=0,040$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p>0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p>0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p>0,05$

При этом у детей I группы при сопоставлении с группой сравнения показана тенденция к более низким значениям как максимальной ЧСС (200,8±6,34 уд/мин против 202,2±6,65 уд/мин,  $p>0,05$ ), так и минимальной ЧСС (69,3±2,96 уд/мин против 72,4±1,85 уд/мин,  $p>0,05$ ). Это отразилось у детей I группы на снижении ЧСС периода бодрствования (148,8±5,43 уд/мин против 153,5±5,78 уд/мин,  $p>0,05$ ), сна (129,4±5,57 уд/мин против 131,7±5,76 уд/мин,  $p>0,05$ ) и среднесуточной ЧСС (134,9±6,58 уд/мин против 137,7±5,75 уд/мин,  $p>0,05$ ) при



сравнении с показателями детей II группы. Достоверно более низкие значения ЧСС периода бодрствования ( $150,1 \pm 5,57$  уд/мин против  $165,4 \pm 4,29$  уд/мин,  $p=0,018$ ) и среднесуточной ЧСС ( $146,2 \pm 6,33$  уд/мин против  $153,6 \pm 6,82$  уд/мин,  $p=0,018$ ) зарегистрированы у детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели, против детей аналогичной зрелости. Оценка циркадного индекса показала значимое снижение показателя в группах сравнения ( $1,05 \pm 0,01$  и  $1,05 \pm 0,01$ ) при сопоставлении со здоровыми детьми ( $1,12 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), что указывало на ригидность суточного ритма у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения. Продолжительность пауз ритма у детей, перенесших гипоксию, значительно превышала аналогичный показатель у здоровых детей ( $p=0,036$  и  $p=0,042$  соответственно) (табл. 31).

Таблица 31. Оценка продолжительности пауз ритма и электрической систолы у детей исследуемых групп

Показатели,	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, $n=75$	
Паузы ритма, мс $M \pm \sigma$	$1130,1 \pm 41,11^*$	$805,7 \pm 33,52$	$824,5 \pm 35,11$	$1041,4 \pm 25,82^*$	$920,3 \pm 31,41$	$848,1 \pm 23,61$	$780,3 \pm 26,86$
	1п-2п $p=0,009$ ; 1п-3п $p=0,015$			1п-3п $p=0,026$			
	$954,4 \pm 37,43^{**}$			$891,4 \pm 26,14^{**}$			
	I гр – II гр $p=0,060$ ; I гр – III гр $p=0,036$ ; II гр – III гр $p=0,042$						
Частота пауз $>1100$ мс, $n(\%)$	19(45,2%) *#	31(24,2%)*	5(4,2%)	6(20%)*	10(12,5%)	3(4%)	0
	1п-2п $\chi^2=6,53$ , $p=0,010$ 1п-3п $\chi^2=41,56$ , $p=0,0001$			1п-3п критерий Фишера $p=0,015$			
	55(18,9%)# **			19(10,3%) **			
	I гр 1п – II гр 1п $\chi^2=4,92$ , $p=0,026$ ; I гр – II гр $\chi^2=6,49$ , $p=0,010$ ; I гр – III гр критерий Фишера $p=0,0001$ ; II гр – III гр критерий Фишера $p=0,005$						
QTc, мс $M \pm \sigma$	$422,1 \pm 3,34$	$423,1 \pm 2,74$	$422,6 \pm 3,51$	$413,9 \pm 2,36$	$424,3 \pm 2,22$	$416,3 \pm 2,82$	$405,7 \pm 3,65$
	$424,1 \pm 3,15\#^{**}$			$415,5 \pm 2,46^{**}$			
	I гр – II гр $p=0,048$ ; I гр – III гр $p=0,072$ ; II гр – III гр $p=0,036$ ; I гр – III гр $p=0,044$						
Частота QTc $>460$ мс, $n(\%)$	3(7,1%)	11(8,6%)	18(15%)	2(6,6%)	7(8,7%)	5(6,6%)	0
	32(11%) **			14(7,6%) **			
	I гр – II гр $\chi^2=1,18$ , $p=0,277$ ; I гр – III гр критерий Фишера $p=0,002$ ; II гр – III гр критерий Фишера $p=0,020$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p > 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p > 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p > 0,05$

В I группе показана тенденция к большей продолжительности пауз ритма против группы сравнения ( $954,4 \pm 37,43$ мс и  $891,4 \pm 26,14$ мс,  $p > 0,05$ ) при наиболее длительных паузах у незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели ( $1130,1 \pm 41,11$  мс). Более того у детей этой группы установлена более высокая частота патологических пауз ритма (продолжительность  $> 1100$ мс) - 18,9% против 10,3% в группе сравнения ( $\chi^2=6,49$ ,  $p=0,010$ ) с достоверными различиями среди детей с ГВ 32-34 недели – 45,2% против 20% ( $\chi^2=4,92$ ,  $p=0,026$ ) соответственно.

Вне зависимости от способа рождения у детей, перенесших гипоксию, показано замедление продолжительности интервала QTc при сравнении со здоровыми детьми ( $p=0,036$  и  $p=0,044$  соответственно). В группах сравнения интервал QTc был более продолжительным у детей I группы -  $424,1 \pm 3,15$ мс против  $415,5 \pm 2,46$ мс ( $p=0,048$ ) при сопоставимой представленности патологической продолжительности интервала QTc (более 460мс) (11% и 7,6%,  $p > 0,05$ ). У здоровых детей патологические показатели (паузы ритма более 1100мс, интервал QTc более 460мс) зарегистрированы не были.

Таким образом, среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных путем КС оценка электрофизиологической активности сердца выявила не только более низкие адаптационные возможности синусового узла, но и большую выраженность электрической нестабильности миокарда, особенно среди незрелых новорожденных, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели.

Проводился анализ структуры нарушений ритма у детей исследуемых групп (табл. 32). Известно, что в периоде новорожденности нарушения сердечного ритма и проводимости могут быть обусловлены как кардиальной патологией, так и экстракардиальными факторами. Среди них, по мнению многих авторов, ведущей причиной является нарушение нейровегетативной регуляции сердечного ритма, наиболее часто возникающее на фоне внутриутробной гипоксии и вызывающее электрическую нестабильность миокарда [125, 161].

Таблица 32. Анализ частоты нарушений ритма у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Показатели n(%)	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	
Тахикардия	37(88%)*	93(72,6%)	79(65,8%)	28(93,3%)*	62(77,5%)	56(74,6%)	26(45,6%)
	1п-3п $\chi^2=7,58$ , p=0,005			1п-3п $\chi^2=4,67$ , p=0,030			
	209(72%)**			146(78,9%)**			
	I гр – II гр $\chi^2=2,46$ , p=0,117; I гр – III гр $\chi^2=15,25$ , p=0,0004; II гр- III гр $\chi^2=23,51$ , p=0,0003						
Брадикардия	24(57,1%)* #	62(48,4%)	39(32,5%)	8(26,6%)	30(37,5%)	19(25,3%)	0
	1п-3п $\chi^2=7,95$ , p=0,004			0			
	125(43,1%)# **			57(30,8%) **			
	I гр1п – II гр1п $\chi^2=6,58$ , p=0,010; I гр – II гр $\chi^2=7,22$ , p=0,007; I гр-III гр критерий Фишера p=0,0001; II гр – III гр критерий Фишера p=0,0002						
НЭ	22(52,3%)	94(73,4%)*	55(45,8%)	15(50%)	68(85%)*	30(40%)	11(19,2%)
	2п-1п $\chi^2=6,47$ , p=0,011; 2п-3п $\chi^2=19,68$ , p=0,0004			2п-1п $\chi^2=14,43$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=33,71$ , p=0,0001			
	171(58,9%)**			113(61%)**			
	I гр – II гр $\chi^2=0,13$ , p=0,717; I гр – III гр $\chi^2=30,05$ , p=0,0001; II гр- III гр $\chi^2=30,45$ , p=0,0001						
Миграция водителя ритма	4 (10,2%)	3(2,3%)	5(4,1%)	4(13,3%)	6(7,5%)	3(4%)	0
	12(4,1%)			13(7%) **			
	I гр – II гр $\chi^2=1,36$ , p=0,244; I гр-III гр критерий Фишера p=0,111; II гр – III гр критерий Фишера p=0,027						
Эктопический ритм	1(2,3%)	7(5,4%)	7(2,4%)	2(6,6%)	4(5%)	3(4%)	0
	15(5,2%)			9(4,8%)			
	I гр – II гр $\chi^2=0,00$ , p=0,948; I гр-III гр критерий Фишера p=0,063; II гр – III гр критерий Фишера p=0,085						
СА-блокада	10(23,8%)*	7(5,4%)	3(2,5%)	6(20%)	6(7,5%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=11,82$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=19,14$ , p=0,0003			0			
	29(10%) **			12(6,4%) **			
	I гр – II гр $\chi^2=1,16$ , p=0,282; I гр-III гр критерий Фишера p=0,005; II гр – III гр критерий Фишера p=0,037						
Полная АВ-блокада	1(2,3%)	0	0	0	0	0	0
	1(0,3%)			0			
WPW-синдром	0	0	0	0	0	1(1,3%)	0
	0			1(0,5%)			
Сочетанные нарушения ритма	27(64,2%)*	51(39,8%)*	21(17,5%)	16(53,3%)*	16(20%)	9(12%)	0
	1п-2п $\chi^2=7,61$ , p=0,005; 1п-3п $\chi^2=32,66$ , p=0,0002; 2п-3п $\chi^2=15,01$ , p=0,0004			1п-2п $\chi^2=11,75$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=20,18$ , p=0,0003			
	99(34,1%)#			41(22,1%)			
	I гр – II гр $\chi^2=7,79$ , p=0,005; I гр-III гр критерий Фишера p=0,0001; II гр – III гр критерий Фишера p=0,0002						

Примечание: НЭ – наджелудочковая экстрасистолия; \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

В нашем исследовании у новорожденных, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения наиболее часто регистрировались номотопные нарушения ритма. Синусовая тахикардия в группах сравнения зарегистрирована в 72% и 78,9% ( $p>0,05$ ) при достоверных различиях со здоровыми детьми ( $\chi^2=15,25$ ,  $p=0,0004$  и  $\chi^2=23,51$ ,  $p=0,0003$  соответственно). Среди перенесших гипоксию у детей, извлеченных путем КС, чаще регистрировалась брадикардия – 43,1% против 30,8% в группе сравнения ( $\chi^2=7,22$ ,  $p=0,007$ ), особенно среди незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели - 57,1% против 26,6% ( $\chi^2=6,58$ ,  $p=0,010$ ). Следует отметить, что у здоровых детей брадикардия не диагностирована. Более чем у половины детей групп сравнения зарегистрирована наджелудочковая экстрасистолия (58,9% и 61%,  $p>0,05$ ), что достоверно отличало их от здоровых детей ( $\chi^2=30,05$ ,  $p=0,0001$  и  $\chi^2=30,45$ ,  $p=0,0001$  соответственно). Значительно реже и с сопоставимой частотой зарегистрированы СА-блокада (10% и 6,4%,  $p>0,05$ ), миграция водителя ритма (4,1% и 7%,  $p>0,05$ ), эктопический ритм (5,2% и 4,8%,  $p>0,05$ ), в единичных наблюдениях - полная АВ-блокада и WPW-синдром. Следует отметить, что более чем у трети детей, рожденных путем КС, зарегистрированы сочетанные нарушения ритма (тахи-брадикардия, эктопические ритмы и экстрасистолия, брадикардия и экстрасистолия и т.д.), в отличие от детей группы сравнения – 34,1% против 22,1% ( $\chi^2=7,79$ ,  $p=0,005$ ) с наиболее высокой частотой у незрелых пациентов.

Оценка вариабельности ритма сердца (ВРС) показала увеличение ряда изучаемых показателей у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения по сравнению со здоровыми детьми. В группах сравнения значения MEAN, отражающего основной уровень функционирования синусового узла, и SDNN, отражающего функцию разброса сердечного ритма, были сопоставимы (табл. 33). Однако у детей I группы выявлено достоверное увеличение показателей rMSSD, отражающего состояние концентрации ритма -  $46,8\pm 3,82$  мсек против  $35,9\pm 3,68$  мсек ( $p=0,046$ ) и pNN50, характеризующего аритмию и продолжительность пауз ритма -  $4,5\pm 0,41$  против  $3,3\pm 0,39$  ( $p=0,046$ ) при сравнении с показателями естественно рожденных детей. Выраженность

изменений нарастала с уменьшением гестационного возраста детей и наиболее значительное увеличение показателей зарегистрировано у незрелых детей, рожденных путем КС на сроках 32-34 недели.

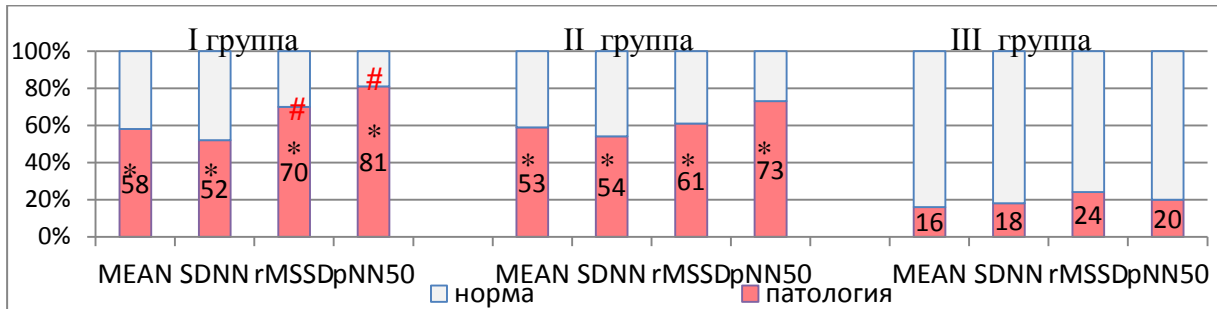
Таблица 33. Анализ некоторых временных показателей variability ритма сердца у детей исследуемых групп

Показатели	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 <i>M±m</i>	361-496	369-512	391-557	298-437	397-495	413-620	393,5±4,83
	413,6±3,81*	439,9±6,44	459,1±6,78	406,6±6,72*	445,1±5,29	457,3±5,23	
	1п-2п p= 0,038; 1п-3п p=0,018			1п-2п p= 0,036; 1п-3п p=0,012			
	438,4±5,21**			446,4±5,81**			
I гр – II гр p=0,112; I гр – III гр p=0,012; II гр- III гр p=0,018							
SDNN, мсек <i>M±m</i>	27,4-98,6	27,5-98,2	32,6-122,4	39,5-81,6	27,6-87,4	35,2-104,3	46,5±2,37
	64,1±4,64	58,4±2,94	66,7±3,88	60,1±4,52	57,7±4,82	66,5±2,61	
	64,7±3,51**			63,9±3,59**			
I гр – II гр p=0,185; I гр – III гр p=0,041; II гр- III гр p=0,044							
rMSSD, мсек <i>M±m</i>	14,8-129,7	9,7-92,06	11,2-108,3	14,3-87,2	6,7-55,2	9,7-128,5	23,4±1,84
	75,7±4,99	37,3±3,46	36,1±4,17	54,1±3,21	33,9±5,49	33,3±2,15	
	*#			*			
	1п-2п p= 0,036; 1п-3п p=0,038			1п-2п p=0,046; 1п-3п p=0,042			
46,8±3,82#**			35,9±3,68**				
I гр1п – II гр1п p=0,048; I гр – II гр p=0,046; I гр – III гр p=0,015; II гр- III гр p=0,038							
pNN50, % <i>M±m</i>	0,4-27,6	0,2-14,9	0,3-14,8	0,3-10,4	0,1-10,5	0,7-23,2	1,1±0,31
	6,1±0,58*#	3,3±0,46	3,7±0,76	4,8±0,33	3,1±0,46	3,9±0,53	
	1п-2п p= 0,045			-			
	4,5±0,41 #**			3,3±0,39**			
I гр1п – II гр1п p=0,040; I гр – II гр p=0,046; I гр – III гр p=0,010; II гр- III гр p=0,036							

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий; # - достоверность межгрупповых различий; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми

На основании полученных результатов у детей, перенесших гипоксию и рожденных путем КС, установлены более значимые проявления вегетативного дисбаланса с ослаблением симпатических влияний на ритм сердца. У этих детей нарушение вегетативной регуляции ритма сердца формировалось чаще - 81% (235 детей) против 72,9% (135 детей) во II группе ( $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,039$ ). В группах сравнения установлена высокая частота патологических отклонений изучаемых показателей ВРС от возрастных значений (рис. 7) с наиболее высокой частотой отклонений показателей ВРС у детей, рожденных путем КС, с достоверными

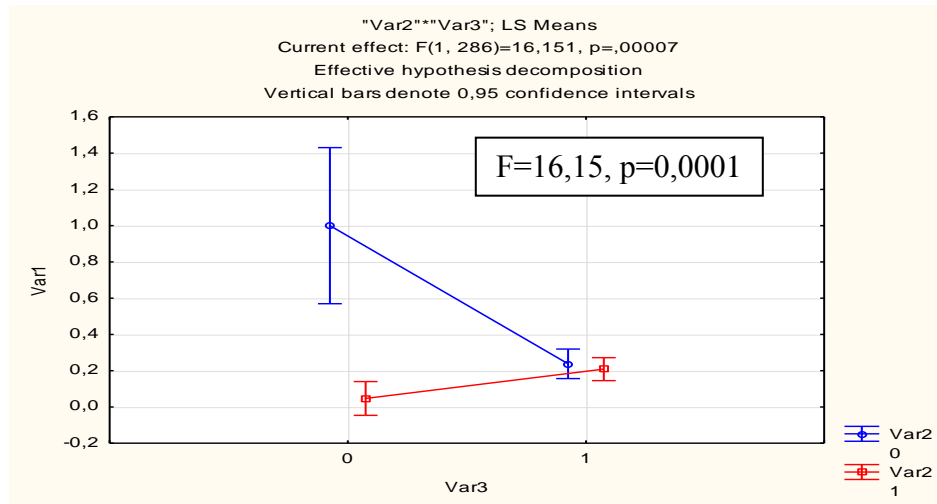
различиями по показателям rMSSD (70% (203 ребенка) против 61% (113 детей),  $\chi^2=4,03$ ,  $p=0,044$ ) и pNN50 (81% (235 детей) против 72,9% (135 детей),  $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,039$ ) в группе сравнения.



Примечание: # - достоверность различий в группах сравнения при  $p<0,05$ ; \* - достоверность отличий детей исследуемых групп от здоровых детей при  $p<0,001$

Рисунок 7. Анализ частоты патологических отклонений показателей ВРС в исследуемых группах

Показана прямая корреляция между выраженностью вегетативной дисфункции и продолжительностью пауз ритма у детей, извлеченных КС ( $r=0,834$ ,  $p=0,008$ ), и определена значимость вегетативного дисбаланса в развитии брадиказисных нарушений ритма сердца ( $F=22,46$ ,  $p=0,0001$ ) и патологических пауз ( $F=11,96$ ,  $p=0,0009$ ), а при дальнейшем исследовании выявлена его значимость в развитии дисфункции головного мозга ( $F=39,04$ ,  $p=0,0001$ ). Установлено, что у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, увеличение показателей rMSSD более 29 мсек и pNN50 более 1,5% характерны для возникновения гемодинамически значимых пауз ритма более 1100мс, эпизодов СА-блокады ( $F=16,15$ ,  $p=0,0001$ ;  $RR = 1,83$  (95%ДИ 1,48 – 6,22,  $\chi^2 = 11,47$   $p=0,008$ ), которые (особенно у недоношенных) согласно данным литературы могут быть связаны с возникновением апноэ [105, 125, 161, 244, 339] (рис. 8). При помощи таблицы сопряженности показана чувствительность примененного метода – 80,9%, его специфичность – 79,5% и точность - 80,3% (табл. 34).



Примечание: Var1 – гемодинамически значимые паузы ритма, эпизоды СА-блокады; Var2 – rMSSD > 29мсек; Var3 - pNN50 > 1,5%

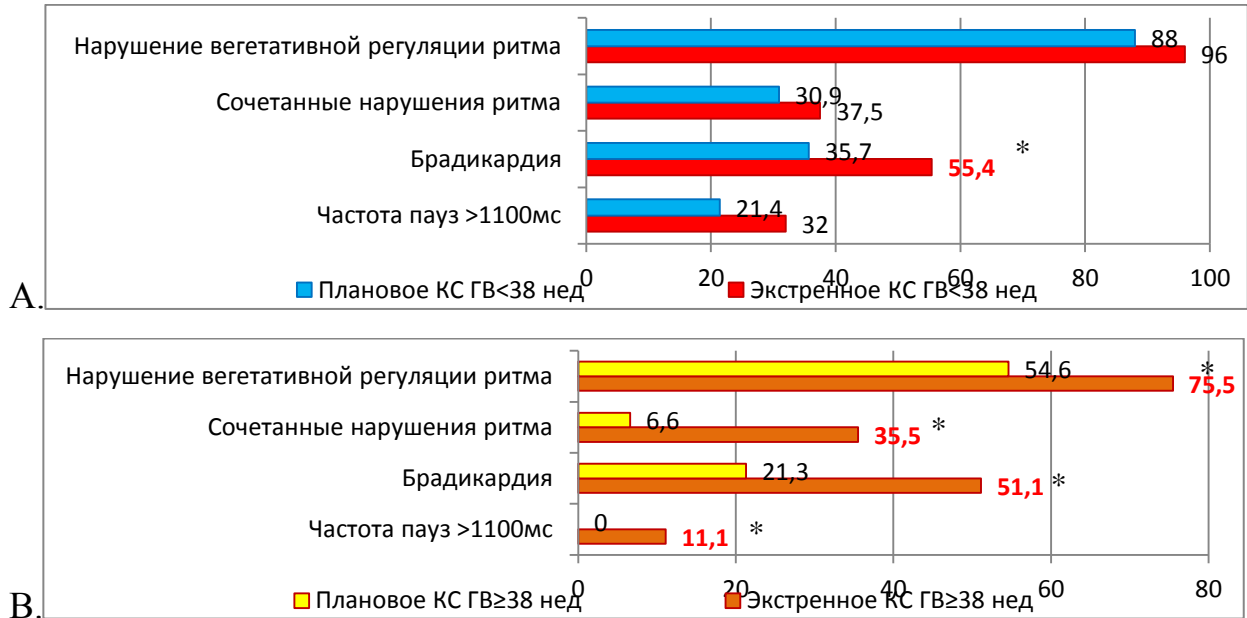
Рисунок 8. Оценка значимости установленного предиктора в формировании гемодинамически значимых брадиаритмий у детей, перенесших гипоксию.

Таблица 34. Оценка качества примененного метода

Фактически	Результаты применения метода		Всего
	Гемодинамически значимые брадиаритмии	Без патологии	
Гемодинамически значимые брадиаритмии	93	22	115
Без патологии	18	70	88
Всего	111	92	203

Установлено, что у детей, тяжесть внутриутробного состояния которых обуславливала экстренное извлечение путем КС, при сравнении с детьми, рожденными плановым КС, значительно чаще возникали нарушения электрофизиологической активности сердца. Тяжесть состояния в родах у доношенных детей, вынужденно извлеченных экстренным КС, значительно повышала частоту вегетативного дисбаланса (75,5% (34/45) против 54,6% (41/75),  $\chi^2=5,24$ ,  $p=0,022$ ), брадикардии (51,1% (23/45) против 21,3% (16/75),  $\chi^2=11,37$ ,  $p=0,0007$ ), сочетанных нарушений ритма (35,5% (16/45) против 6,6% (5/75),  $\chi^2=16,26$ ,  $p=0,0001$ ), патологических пауз ритма (11,1% (5/45),  $p=0,006$ ) при сравнении с рожденными плановым КС (рис. 9). Тяжесть состояния у недоношенных детей на фоне хронической внутриутробной гипоксии способствовала более высокой и сопоставимой частоте большинства нарушений

вне зависимости от экстренности извлечения путем КС. Однако у рожденных путем КС по экстренным показаниям значительно чаще диагностирована брадикардия – 55,4% (71/128) против 35,7% (15/42) недоношенных детей аналогичного возраста, рожденных путем планового КС ( $\chi^2=4,94$ ,  $p=0,026$ ).



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

Рисунок 9. Оценка частоты нарушений электрофизиологической активности сердца в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения с учетом гестационной зрелости детей.

Таким образом, изучение показателей электрофизиологической активности сердца по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ выявило значительные отличия у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, от здоровых детей. Из них у детей, рожденных путем КС, установлены более значимые проявления вегетативного дисбаланса с дефицитом симпатических влияний, что обусловлено, по - видимому, не только перенесенной гипоксией, но и исключением стимулирующих воздействий родового акта. Подтверждением выраженности вегетативного дисбаланса у этих детей являлись более низкие значения базовых показателей сердечного ритма, выраженные признаки



электрической нестабильности миокарда по продолжительности интервала QTc, высокая частота формирования патологических пауз ритма, особенно среди незрелых детей, извлеченных путем КС по тяжести состояния на сроках 32-34 недели. При оценке variability ритма сердца у рожденных путем КС выявлено достоверное увеличение показателей rMSSD и pNN50. Наиболее высокая представленность электрофизиологических нарушений сердца и вегетативного дисбаланса установлена у детей, тяжесть внутриутробного состояния которых потребовала экстренного извлечения путем КС. Определена значимость увеличенных показателей variability ритма сердца (rMSSD и pNN50) в качестве предикторов развития гемодинамически значимых нарушений ритма в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию.

### 3.6. Оценка структурно-гемодинамических особенностей головного мозга у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Изучение структурно-гемодинамических особенностей головного мозга (ГМ) осуществлялось посредством проведения нейросонографии (НСГ) по стандартной методике с применением цветового картирования и импульсно-волновой доплерометрии [52, 57, 69]. Первичная НСГ проведена всем новорожденным в 1-2 сутки жизни. Выявлено, что у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения структурные показатели, соответствующие возрастной норме, регистрировались только у шестой части доношенных детей, в единичных случаях у детей с ГВ 35-37 недель и не встречались у новорожденных с ГВ 32 - 34 недели, что имело достоверные отличия от здоровых детей. В группах сравнения преобладали изолированные ишемические изменения мозга с тенденцией к большей частоте у детей, рожденных путем КС (76,8% и 73,5%,  $p > 0,05$ ) (табл. 35). Внутригрупповые сравнения показали, что с уменьшением ГВ детей возрастала частота нарушений

смешанного характера (ишемическо-геморрагических) с наибольшей выраженностью в 1-х подгруппах (42,8% и 40%,  $p>0,05$ ). Изолированные геморрагические изменения в виде субэпидимальных кровоизлияний на фоне неизменной экзогенности перивентрикулярных областей, по тяжести не превышавшие I степень, были зарегистрированы в единичных случаях только у детей 2-й и 3-й подгрупп (2,4% и 4,3%,  $p>0,05$ ).

Таблица 35. Структурные изменения головного мозга у детей исследуемых групп по данным НСГ в раннем неонатальном периоде

Показатели	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	
Без патологии, n(%)	0*	3(2,3%)	20(16,6%)	0*	4(5%)	12(16%)	55(96,5%)
	1п-3п критерий Фишера $p=0,002$			1п-3п критерий Фишера $p=0,017$			
	23(7,9%)**			16(8,6%)**			
	I гр – II гр $\chi^2=0,01$ , $p=0,915$ ; I гр – III гр $\chi^2=214,40$ , $p=0,0001$ ; II гр- III гр $\chi^2=162,19$ , $p=0,0001$						
Изолированные ишемические изменения, n(%)	24(57,1%)*	107(83,5%)	92(76,6%)	18(60%)*	61(76,2%)	57(76%)	2(3,5%)
	1п-2п $\chi^2=11,42$ , $p=0,0004$			1п-2п $\chi^2=3,95$ $p=0,046$ ,			
	228(76,8%)**			136(73,5%)**			
	I гр – II гр $\chi^2=1,37$ , $p=0,241$ ; I гр – III гр $\chi^2=120,426$ $p=0,0001$ ; II гр- III гр $\chi^2=90,30$ , $p=0,0001$						
Изолированные геморрагические изменения, n(%)	0	2(1,5%)	5(4%)	0	4(5%)	4(5,3%)	0
	7(2,4%)			8(4,3%)			
	I гр – II гр критерий Фишера $p=0,185$ ; I гр – III гр критерий Фишера $p=0,281$ ; II гр- III гр критерий Фишера $p=0,112$						
Изменения смешанного характера, n(%)	18(42,8%)*	16(12,5%)	3(2,5%)	12(40%)*	11(13,7%)	2(2,6%)	0
	1п-2п $\chi^2=14,76$ , $p=0,0004$			1п-2п $\chi^2=11,68$ , $p=0,0004$			
	1п-3п $\chi^2=24,350$ , $p=0,0003$			1п-3п критерий Фишера $p=0,0002$			
	37(12,7%)			25(13,5%)			
I гр – II гр $\chi^2=0,01$ , $p=0,922$ ; I гр – III гр критерий Фишера $p=0,0003$ ; II гр- III гр критерий Фишера $p=0,0003$							

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

Геморрагические осложнения в структуре сочетанных изменений ГМ у детей, перенесших гипоксию, были сопоставимы (12,7% и 13,5%,  $p>0,05$ ). Из них в группах сравнения с наиболее высокой частотой зарегистрированы перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) II степени (6,8% и 7,5%,  $p>0,05$ ) (табл. 36). Следует отметить, что наиболее инвалидизирующие кровоизлияния IV

степени зарегистрированы не были. Установлена прямая зависимость формирования геморрагических осложнений от тяжести перенесенной ЦИ ( $r_s=0,712$ ,  $p=0,004$ ).

Таблица 36. Анализ тяжести геморрагических осложнений головного мозга у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Показатели	I гр., $n=290$			II гр., $n=185$		
	1п, $n=42$	2п, $n=128$	3п, $n=120$	1п, $n=30$	2п, $n=80$	3п, $n=75$
ПИБК I степени, $n(\%)$	0	2(1,5%)	6(5%)	0	1(1,2%)	3(4%)
	8(2,8%)			4(2,1%)		
	I гр – II гр критерий Фишера $p=0,467$					
ПИБК II степени, $n(\%)$	5(11,9%)*	13(10,1%)	2(1,6%)	7(23,3%)*	5(6,5%)	2(2,6%)
	1п-3п критерий Фишера $p=0,006$			1п-2п критерий Фишера $p=0,001$ ; 1п-3п критерий Фишера $p=0,0003$		
	20(6,8%)			14(7,5%)		
I гр – II гр $\chi^2=0,01$ , $p=0,925$						
ПИБК III степени, $n(\%)$	4(9,5%)*	4(3,1%)	1(0,8%)	3(10%)	3(3,7%)	1(1,3%)
	1п-3п критерий Фишера $p=0,016$			-		
	9(3,1%)			12(3,7%)		
I гр – II гр $\chi^2=2,31$ , $p=0,128$						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$

По результатам доплерографического исследования в группах сравнения средние значения индекса RI, характеризующего сосудистый тонус, находились в пределах возрастных норм ( $RI=0,70-0,73$ ) (табл. 37). Однако выявлен широкий диапазон изменений RI у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения. При этом снижение  $RI<0,70$  было выявлено у половины пациентов в обеих группах сравнения. Следует отметить, что у детей, извлеченных путем КС, прослежена тенденция к более частому повышению  $RI>0,80$  при сравнении с рожденными естественным путем (17,5% и 12,4%,  $p>0,05$ ), а доля недоношенных детей с повышением  $RI > 0,80$  была статистически больше среди детей I группы - 22,3% (38 детей) против 12,7% (14 детей) рожденных естественным путем аналогичного возраста ( $\chi^2=4,09$ ,  $p=0,043$ ), что позволяло судить о более высокой частоте нарушений ауторегуляции церебральной гемодинамики у незрелых детей, рожденных оперативным путем.

Таблица 37. Оценка тонуса церебральных сосудов у детей исследуемых групп

Показатели	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	
RI, M±m	0,47-0,88 0,74±0,01 0,73±0,01	0,53-1,0 0,73±0,01	0,55-0,85 0,71±0,00	0,58-0,86 0,74±0,01 0,73±0,01	0,59-1,0 0,73±0,01	0,54-0,91 0,72±0,00	0,68-0,78 0,70±0,01
	I гр – II гр p=0,945; I гр – III гр p=0,170; II гр- III гр p=0,168						
RI<0,70, n(%)	17(40,4%) 149(51,3%)**	64(50%)	68(56,6%)	9(30%) 94(50,8%)**	42(52,5%)	43(57,3%)	2(3,5%)
	I гр – II гр $\chi^2=0,001$ , p=0,979; I гр – III гр $\chi^2=44,41$ , p=0,0001; II гр- III гр $\chi^2=40,74$ , p=0,0001						
RI>0,80, n(%)	9(21,4%) 51(17,5%)	29(22,6%)	13(10,8%)	3(10%) 23(12,4%)	11(13,7%)	9(12%)	0
	I гр – II гр $\chi^2=1,91$ , p=0,167; I гр – III гр критерий Фишера p=0,0002; II гр- III гр критерий Фишера p=0,002						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

У детей I группы показана большая выраженность гемодинамических изменений, что подтверждалось более низкими значениями линейных скоростей кровотока, особенно диастолической скорости -  $8,7\pm 0,33$  см/сек против  $9,9\pm 0,38$  см/сек в группе сравнения ( $p=0,042$ ), при наиболее низких показателях у новорожденных, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели -  $6,4\pm 0,42$  см/сек против  $7,7\pm 0,56$  см/сек у детей аналогичного возраста, рожденных естественным путем ( $p=0,032$ ) (табл. 38). Более того у этих детей зарегистрирована более высокая частота гипоперфузии головного мозга:  $V_{\max}<28$  см/сек - 66,6% против 40% ( $\chi^2=5,04$ ,  $p=0,024$ );  $V_{\min}<7,5$  см/сек - 71,4% против 26,6% ( $\chi^2=14,07$ ,  $p=0,0002$ ) при сравнении с естественно рожденными детьми.

На фоне нарушений артериального кровотока у всех детей, перенесших гипоксию, с высокой частотой зарегистрирована венозная дисфункция (71,7% и 73,5%,  $p>0,05$ ), что значительно отличало их от здоровых детей ( $p=0,0001$ ) и подтверждалось высокими и сопоставимыми показателями кровотока по вене Галена -  $5,8\pm 0,17$  см/сек и  $5,9\pm 0,16$  см/сек ( $p>0,05$ ) (референсные значения  $V$  венозного оттока 2-4 см/сек).

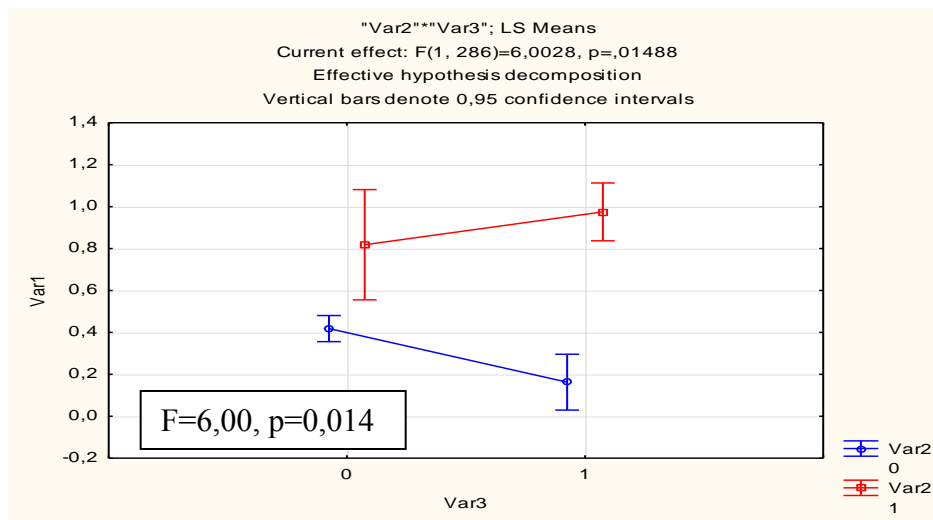
Таблица 38. Анализ некоторых показателей церебрального кровотока у детей исследуемых групп

Показатели	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	
V max, см/сек M±m	13,5-49,1 25,1±1,16*	16,1-62,2 31,3±1,11	14,5-78,5 40,3±1,36	17,3-33,5 25,6±1,81*	21,2-47,5 31,6±1,31	23,0-70,0 38,9±1,13	29,0-61,1 39,7±1,21
	1п-2п p=0,038; 1п-3п p=0,004 2п-3п p=0,036			1п-2п p=0,042; 1п-3п p=0,016; 2п-3п p=0,034			
	34,6±1,06 **			35,6±1,38 **			
	Iгр – IIгр p=0,070; Iгр – IIIгр p=0,033; IIгр- IIIгр p=0,046						
V max <28 см/сек, n(%)	28(66,6%)*#	42(32,8%)	16(13,3%)	12(40%)*	28(35%)	7(9,3%)	0
	1п-2п $\chi^2=19,32$ , p=0,000 1п-3п $\chi^2=51,64$ , p=0,000			1п-3п $\chi^2=13,59$ , p=0,000			
	86(29,6%)**			47(25,4%)**			
	Iгр1п – IIгр1п $\chi^2=5,04$ , p=0,024 Iгр – IIгр $\chi^2=0,81$ , p=0,367; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,000; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,000						
V min, см/сек M±m	1,9-24,1 6,4±0,42*#	1,7-20,3 8,5±0,28	4,7-21,8 11,2±0,51	3,9-11,6 7,7±0,56*	1,6-13,3 8,3±0,42	2,3-22,2 10,9±0,52	5,7-18,0 11,7±0,57
	1п-3п p=0,018			1п-3п p=0,038			
	8,7±0,33# **			9,9±0,38 **			
	Iгр1п – IIгр1п p=0,032; Iгр – IIгр p=0,042; Iгр – IIIгр p=0,030; IIгр- IIIгр p=0,044						
V min <7,5см/сек n(%)	30(71,4%)*#	39(30,4%)	18(15%)	8(26,6%)	25(31,2%)	19(25,3%)	0
	1п-2п $\chi^2=22,00$ , p=0,000 1п-3п $\chi^2=47,51$ , p=0,000			-			
	87(30%)**			52(28%)**			
	Iгр1п – IIгр1п $\chi^2=14,07$ , p=0,0002; Iгр – IIгр $\chi^2=0,11$ , p=0,735; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,000; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,000						
V венозного оттока, см/сек M±m	1,4-8,9 4,4±0,22*	2,0-11,7 5,1±0,12	3,9-10,0 6,1±0,19	3,0-5,1 4,3±0,24*	3,0-10,4 5,4±0,19	4,0-19,0 6,4±0,24	3,2-4,8 4,5±0,13
	1п-2п p=0,044; 1п-3п p=0,016			1п-2п p=0,042; 1п-3п p=0,025			
	5,8±0,17 **			5,9±0,16**			
	Iгр – IIIгр p=0,389; Iгр – IIIгр p=0,024; IIгр- IIIгр p=0,018						
V венозного оттока >4см/сек, n(%)	19(45,2%)*	91(71,1%)	98(81,6%)	9(30%)*	64(80%)	63(84%)	4(7%)
	1п-2п $\chi^2=9,26$ , p=0,001 1п-3п $\chi^2=20,579$ , p=0,0003			1п-2п $\chi^2=24,435$ , p=0,0002 1п-3п $\chi^2=28,994$ , p=0,0002			
	208(71,7%)**			136(73,5%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,10$ , p=0,749; Iгр – IIIгр $\chi^2=83,91$ , p=0,0001; IIгр- IIIгр $\chi^2=79,02$ , p=0,0001						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Более высокие скоростные показатели и более высокая частота венозной дисфункции выявлена во 2-3 подгруппах, что на данном периоде наблюдения можно связать с более зрелой венозной системой у детей с большим гестационным возрастом.

Дальнейшее исследование позволило установить, что у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, гипоперфузию мозга 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  $V_{min} < 7,5$  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,  $\chi^2 = 6,54$   $p=0,013$ ) (рис. 10). Применение таблиц сопряженности позволило оценить чувствительность предлагаемого метода – 86,3%, его специфичность – 83,5% и точность - 84,5% (табл. 39).



Примечание: Var1 - постгипоксическая энцефалопатия; Var2 -  $RI > 0,8$ ; Var3 – гипоперфузия головного мозга ( $V_{max} < 28$  см/сек и  $V_{min} < 7,5$  см/сек)

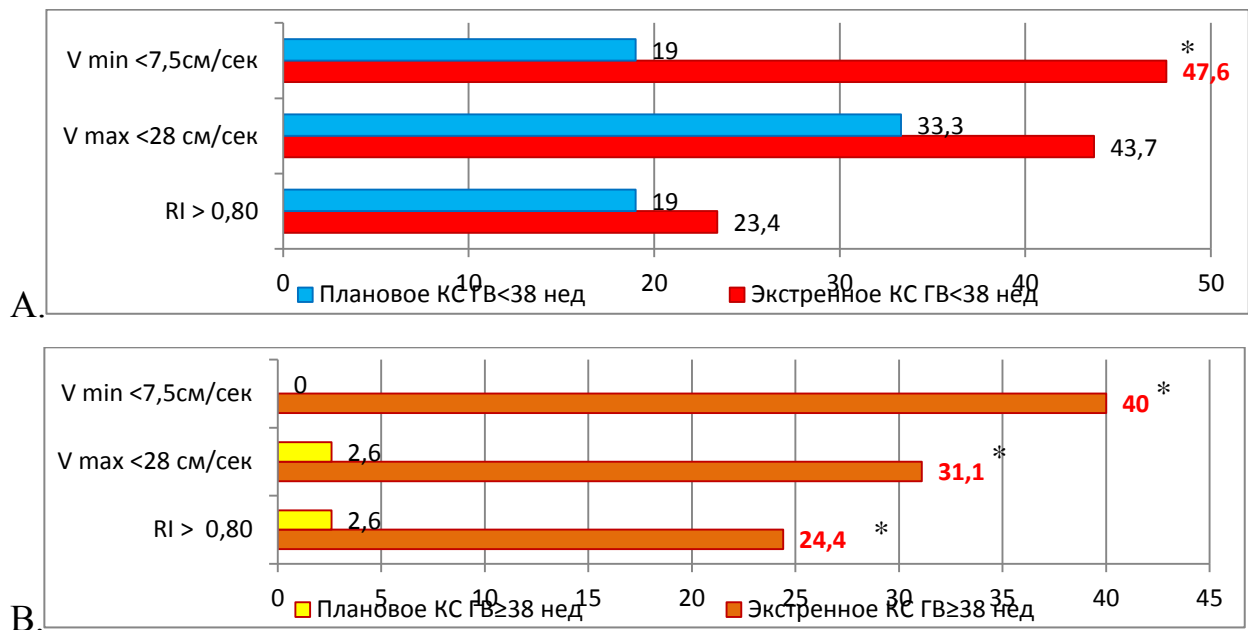
Рисунок 10. Оценка значимости установленного гемодинамического предиктора в формировании постгипоксической энцефалопатии с расстройствами сна у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

Таблица 39. Оценка качества примененного метода

Фактически	Результаты применения метода		Всего
	Энцефалопатия с расстройствами сна	Без патологии	
Энцефалопатия с расстройствами сна	44	7	51
Без патологии	16	81	97
Всего	60	88	148

Таким образом, сравнительный анализ показал среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, на фоне сопоставимых структурных изменений

головного мозга более значимые нарушения церебрального кровотока у детей, рожденных путем КС. Выявлено, что у доношенных новорожденных, извлеченных КС по экстренным показаниям, чаще развивалась гипоперфузия мозга на фоне высокого тонуса сосудов ( $RI > 0,8$ ) у 24,4% (11/45) против 2,6% (2/75) ( $p=0,0003$ ) в сочетании с обеднением систолического кровотока ( $V_{max}$ ), зарегистрированным у 31,1% (14/45) против 2,6% (2/75) ( $p=0,0001$ ), диастолического кровотока ( $V_{min}$ ) - у 40% (18/45) ( $p=0,0001$ ) при единичных случаях гипоперфузии мозга у доношенных новорожденных, рожденных путем КС в плановом порядке (рис. 11).



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

Рисунок 11. Оценка частоты гипоперфузии мозга в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения с учетом гестационного возраста детей.

У недоношенных новорожденных на фоне перенесенной гипоксии вне зависимости от экстренности извлечения путем КС показана сопоставимо высокая частота гипоперфузии мозга. Однако тяжесть состояния и последовавшее экстренное извлечение путем КС у незрелых детей значительно увеличивало частоту обеднения диастолического кровотока ( $V_{min}$ ) - 47,6% (61/128) против 19% (8/42) недоношенных, извлеченных плановым КС ( $\chi^2=10,73$ ,  $p=0,001$ ).

Суммируя полученные результаты, можно судить о значительных структурно-гемодинамических нарушениях головного мозга у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, в отличие от здоровых детей при более высокой представленности и выраженности изменений среди новорожденных, внутриутробное состояние которых способствовало рождению путем КС. В этой группе новорожденных выявлен широкий диапазон изменений сосудистого тонуса, что указывало на выраженность нарушений процессов ауторегуляции церебрального кровотока. Гемодинамические нарушения подтверждались низкими значениями линейных скоростей кровотока, особенно диастолической скорости, наиболее выраженные у детей, извлеченных путем КС на сроках гестации 32-34 недели. Установлено, что тяжесть внутриутробного состояния детей и последующее вынужденное извлечение путем КС по экстренным показаниям значительно повышают представленность церебральных гемодинамических нарушений. Определены гемодинамические предикторы развития функциональных нарушений ЦНС с расстройствами сна у детей, перенесших внутриутробную гипоксию.

### 3.7. Анализ электрофизиологической активности головного мозга у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

С учетом выявленных структурных и гемодинамических изменений в головном мозге у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, представлялось необходимым оценить электрофизиологическую активность головного мозга, уровень которой оценивался по результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ), проведенной в состоянии естественного сна всем доношенным детям в возрасте 5-7 дней, а недоношенным детям в СВ 36-38 недель.

Полученные результаты показали, что у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения паттерн ЭЭГ периода спокойного сна,



соответствующий возрастным критериям [195, 261], был сформирован только в 13,4% (39 детей) и 15,1% (28 детей) соответственно ( $p>0,05$ ) с превалирующей частотой среди доношенных детей (табл. 40).

Таблица 40. Структура основных энцефалографических паттернов у новорожденных исследуемых групп в неонатальном периоде

Показатели, n, %	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	
ВП	0*	2(1,6%)	37(30,8%)	0*	3(3,7%)	25(33,3%)	53(93%)
	1п-3п критерий Фишера $p=0,0001$			1п-3п критерий Фишера $p=0,0001$			
	39(13,4%)**			28(15,1%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,14$ , $p=0,704$ ; Iгр – IIIгр $\chi^2=154,66$ , $p=0,0001$ ; IIгр- IIIгр $\chi^2=118,59$ , $p=0,0001$						
ИПП	35(83,3%)*	95(74,2%)#	78(65%)#	24(80%)*	48(60%)	38(50,6%)	4(7%)
	1п-3п $\chi^2=5,536$ , $p=0,020$			1п-2п $\chi^2=3,86$ , $p=0,049$ 1п-3п $\chi^2=6,40$ , $p=0,011$			
	208(71,7%)#**			110(59,4%)**			
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,63$ , $p=0,031$ ; Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=3,93$ , $p=0,047$ ; Iгр – IIгр $\chi^2=7,68$ , $p=0,005$ ; Iгр – IIIгр $\chi^2=83,91$ , $p=0,0001$ ; IIгр- IIIгр $\chi^2=48,61$ , $p=0,0001$						
ИТОА	26(61,9%)	112(87,5%)*#	50(41,6%)	19(63,3%)*	61(76,2%)*	16(21,3%)	0
	2п-1п $\chi^2=13,56$ , $p=0,0004$ 2п-3п $\chi^2=57,44$ , $p=0,0001$			1п-3п $\chi^2=18,89$ , $p=0,0004$ 2п-3п $\chi^2=46,70$ , $p=0,0002$			
	188(64,8%)#**			96(51,8%)**			
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,45$ , $p=0,034$ ; Iгр – IIгр $\chi^2=7,86$ , $p=0,005$ ; Iгр – IIIгр $\chi^2=80,64$ , $p=0,0001$ ; IIгр- IIIгр $\chi^2=49,03$ , $p=0,0001$						
ННА	9(21,4%)*	22(17,1%)*	6(5%)	5(16,6%)*	13(16,2%)*	2(2,6%)	0
	1п-3п $\chi^2=9,99$ , $p=0,001$ 2п-3п $\chi^2=9,19$ , $p=0,002$			1п-3п критерий Фишера $p=0,009$ 2п-3п критерий Фишера $p=0,004$			
	37(12,7%)**			20(10,8%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,24$ , $p=0,623$ ; Iгр – IIIгр $\chi^2=8,14$ , $p=0,004$ ; IIгр- IIIгр $\chi^2=6,72$ , $p=0,009$						
ПА	7(16,6%)*	8(6,2%)	2(1,6%)	6(20%)*	7(8,7%)	1(1,3%)	0
	1п-3п критерий Фишера $p=0,0003$			1п-3п критерий Фишера $p=0,002$			
	17(5,8%)**			14(7,5%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,30$ , $p=0,587$ ; Iгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,044$ ; IIгр- IIIгр критерий Фишера $p=0,021$						

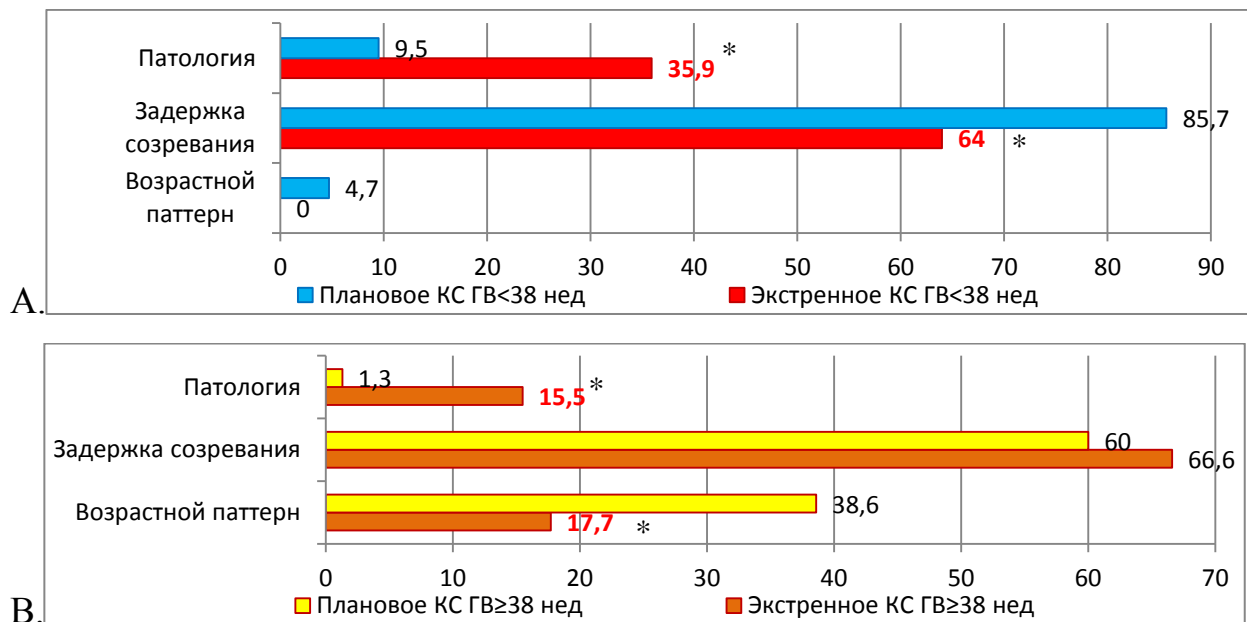
Примечание: суммарный процент превышает 100%, т.к. имело место сочетание изменений; ВП-возрастной паттерн, ИПП-излишне прерывистый паттерн, ИТОА-искажение топографии основной активности, ННА-низкоамплитудная недифференцированная активность, ПА-пароксизмальная активность; \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность отличий от здоровых детей при  $p<0,05$

У детей, рожденных на сроках 32-34 недели, паттерн ЭЭГ, соответствующий возрастным критериям, зарегистрирован не был. В то же время у здоровых детей возрастной паттерн ЭЭГ сна был основным (93%,  $p=0,0001$ ), а патологические паттерны ЭЭГ не зарегистрированы. Показано, что в паттерне

ЭЭГ сна у всех новорожденных, перенесших гипоксию, превалировали фоновые нарушения. При этом у детей, извлеченных путем КС, в сравнении с рожденными естественным путем чаще зарегистрированы паттерны ЭЭГ, характеризующие задержку созревания биоэлектрической активности ГМ - излишне прерывистый паттерн ЭЭГ в 71,7% против 59,4% ( $\chi^2=7,68$ ,  $p=0,005$ ) с достоверными различиями во 2-х подгруппах (74,2% против 60%,  $\chi^2=4,63$ ,  $p=0,031$ ) и 3-х подгруппах (65% против 50,6%,  $\chi^2=3,93$ ,  $p=0,047$ ). Кроме того у детей I группы чаще регистрировались более выраженные 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 значимыми различиями во 2-х подгруппах (87,5% против 76,2%,  $\chi^2=4,45$ ,  $p=0,034$ ).

Патологические паттерны ЭЭГ с низкоамплитудной недифференцированной активностью за счет угнетения пейсмекерной активности стволовых структур, с формированием стойкого снижения амплитуды основной активности менее 30 мкВ были зарегистрированы в 12,7% и 10,8% в обеих группах сравнения ( $p>0,05$ ). Частота высокой судорожной готовности мозга и ассоциированных с ней патологических графоэлементов на ЭЭГ в виде вспышек пароксизмальной активности генерализованного характера, полиморфной эпилептиформной активности у детей, перенесших гипоксию, была сопоставима (5,8% и 7,5%,  $p>0,05$ ) и зарегистрирована с наиболее высокой частотой среди незрелых пациентов с ГВ 32-34 недели вне зависимости от способа рождения (16,6% и 20%,  $p>0,05$ ). Тяжелое нарушение функциональной активности головного мозга с формированием паттерна по типу «вспышка-подавление» зарегистрировано у 2 доношенных детей, экстренно извлеченных путем КС, на фоне перенесенной асфиксии тяжелой степени. Формирование незрелых и патологических паттернов ЭЭГ у детей, перенесших гипоксию, находилось в обратной зависимости от ГВ к моменту рождения ( $r=-0,914$ ,  $p=0,0001$ ); в прямой зависимости от тяжести перенесенной ЦИ ( $r=0,738$ ,  $p=0,002$ ), выраженности нарушений церебральной гемодинамики ( $r=0,856$ ,  $p=0,001$ ).

Таким образом, на фоне общей функциональной незрелости ЦНС среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, показаны более выраженные нарушения у новорожденных, извлеченных путем КС. Установлено, что функциональная активность головного мозга у детей, внутриутробное состояние которых определяло экстренные показания для извлечения путем КС, характеризовалась более выраженными нарушениями при сравнении с рожденными КС в плановом порядке за счет повышения частоты фоновых аномалий и патологических паттернов ЭЭГ как у недоношенных (35,9% (46/128) против 9,5% (4/42),  $\chi^2=10,63$ ,  $p=0,001$ ), так и у доношенных детей (15,5% (7/45) против 1,3% (1/75),  $p=0,002$ ) соответственно (рис. 12).



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

Рисунок 12. Оценка частоты нарушений биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения с учетом гестационного возраста детей.

Следует отметить высокую частоту паттернов ЭЭГ, характеризующих «задержку созревания» как у доношенных, так и у недоношенных детей вне зависимости от экстренности примененного КС. Выявленную особенность функционирования головного мозга у детей, извлеченных путем КС, невозможно трактовать только с позиции влияния перенесенной гипоксии, что

продемонстрировано результатами доношенных новорожденных, у которых задержка созревания биоэлектрической активности ГМ была сопоставима (60% и 66,6%,  $p > 0,05$ ) как при плановом, так и при экстренном извлечении путем КС. Полученный результат согласуется с данными литературы о недостаточной функциональной активности головного мозга в неонатальном периоде у детей, рожденных абдоминальным путем, за счет нарушения активации высших нервных центров, нейроэндокринной системы в условиях исключения родового акта [62, 91, 137, 175, 246, 399], что, несомненно, отражается на темпах постнатальной адаптации.

Таким образом, оценка биоэлектрической активности головного мозга по результатам ЭЭГ периода сна показала у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, значительные нарушения по сравнению со здоровыми детьми, особенно у детей, вынужденно извлеченных путем КС. В этой группе пациентов установлена высокая доля детей с фоновыми нарушениями в виде задержки созревания биоэлектрической активности головного мозга в неонатальном периоде, наиболее низкая частота формирования «возрастного» паттерна ЭЭГ. Установлено, что представленность нарушений биоэлектрической активности головного мозга наиболее высока у детей, внутриутробное состояние которых обуславливало последующее извлечение путем КС по экстренным показаниям.

### 3.8. Оценка периферической гемодинамики у детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Нарушение функциональной активности сердечно-сосудистой системы, особенности перестройки центральной гемодинамики у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, не могли не повлиять на периферический кровоток, который изучен нами по результатам ренальной гемодинамики. Считается, что

для почек как одного из органов, обеспечивающих гомеостаз, характерно жесткое нормирование показателей гемодинамики в результате саморегуляции кровотока, что позволяет поддерживать артериальное давление [151]. Известно, что даже небольшие отклонения в показателях периферического сопротивления ренальных сосудов в пределах нормальных границ могут считаться неспецифическим признаком дисфункции в результате воздействия какого-либо повреждающего фактора [57, 164], а влияние негативных факторов перинатального периода, особенно гипоксии, вызывает широкий спектр повреждений почек новорожденного, в том числе ишемическую нефропатию, интерстициальный нефрит, инфаркты почек, острое повреждение почек [104, 308].

По результатам ультразвукового исследования почек в исследуемых группах физиологическое повышение эхогенности пирамидок, т.е. признаки «мочекислового инфаркта», встречались более чем у трети новорожденных без достоверных различий в группах ( $p > 0,05$ ) (табл. 41), что связано с отложением большого количества солей мочевой кислоты в канальцевом аппарате нефронов и вокруг них, а также с преципитацией некоторых белковых фракций [164].

Таблица 41. Анализ частоты формирования структурных изменений почек у детей исследуемых групп

Показатели	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	
Мочекислый инфаркт	17 (40,4%)	49 (38,2%)	54 (45%)	13(43,3%)	37(46,2%)	34(45,3%)	21
	120 (41,3%)			84 (45,4%)			(36,8%)
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,59$ , $p=0,442$ ; Iгр – IIIгр $\chi^2=0,24$ , $p=0,624$ ; IIгр – IIIгр $\chi^2=0,98$ , $p=0,323$						
Пиелоктазия	18(42,8%)*	43(33,5%)	28(23,3%)	13(43,3%)*	20 (25%)	14(18,6%)	4 (7%)
	1п-3п $\chi^2=5,83$ , $p=0,015$			1п-3п $\chi^2=6,83$ , $p=0,009$			
	89 (30,6%)**			47 (25,4%)**			
Iгр – IIгр $\chi^2=1,30$ , $p=0,255$ ; Iгр – IIIгр $\chi^2=13,61$ , $p=0,0002$ ; IIгр – IIIгр $\chi^2=8,86$ , $p=0,002$							
Ишемическая нефропатия	34 (80,9%)*	63(49,2%)	11(9,1%)	22 (73,3%)	26(32,5%)	7 (9,3%)	0
	#			#			
	1п-2п $\chi^2=5,25$ , $p=0,022$ ; 1п-3п $\chi^2=37,98$ , $p=0,0002$			1п-2п $\chi^2=14,79$ , $p=0,0004$ ; 1п-3п $\chi^2=30,24$ , $p=0,0002$			
	108 (37,2%)#			55 (29,7%)			
Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=5,62$ , $p=0,017$ ; Iгр – IIгр $\chi^2=8,16$ , $p=0,004$ ; Iгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,0002$ ; IIгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,0003$							

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

У детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения показана высокая частота формирования ишемической нефропатии, относящейся к преренальной почечной недостаточности, обусловленной стойким дефицитом почечного кровотока, которая приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, повышению концентрации метаболитов – мочевины и креатинина крови [164, 232, 308], в отличие от здоровых детей, у которых данная патология не была зарегистрирована. При этом у детей I группы ишемическая нефропатия зарегистрирована чаще, чем в группе сравнения – 37,2% против 29,7% ( $\chi^2=8,16$ ,  $p=0,004$ ) с значимыми различиями во 2-х подгруппах – 49,2% против 32,5% ( $\chi^2=5,62$ ,  $p=0,017$ ).

Более чем у четвертой части детей групп сравнения зарегистрирована пиелоэктазия (30,6% и 25,4%,  $p>0,05$ ) с тенденцией к более высокой частоте у незрелых детей с ГВ 32-34 недели (42,8% и 43,3%,  $p>0,05$ ) вне зависимости от способа рождения, в то время как у здоровых детей выявлена в единичных случаях (7%,  $p=0,0002$  и  $p=0,002$  соответственно). Возникновение пиелоэктазии у новорожденных и детей раннего возраста связывают с различными причинами: с развитием на фоне внутриутробной гипоксии плода в условиях централизации кровообращения и периферического спазма сосудов нарушения венозного оттока и уростаза; с функциональной незрелостью мочеточников; с избытком прогестерона во время беременности и активацией  $\beta$ -аденорецепторов, способствующих дилатации мочевыводящих путей [164].

При изучении ренального кровотока показаны более выраженные нарушения у детей I группы. У них отмечена тенденция к более высокому тону сосудов (RI) на уровне магистральных артерий (МПА)  $0,79\pm 0,01$  и среднедолевых артерий (СПА)  $0,77\pm 0,01$ , значения которого превышали референсные показатели (для МПА  $0,78\pm 0,02$ , для СПА  $0,74\pm 0,01$ ) (табл. 42). Частота обеднения почечной гемодинамики при снижении систолической скорости кровотока ( $V_{\max}<20\text{см/сек}$ ), что влияет на перфузионную способность почек [151, 407], была достоверно выше у новорожденных, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели – 30,9% против 10% у детей аналогичного возраста ( $\chi^2=4,44$ ,  $p=0,035$ ).

Таблица 42. Анализ некоторых показателей ренального кровотока у детей исследуемых групп

Показатели	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	
<i>Магистральные почечные артерии</i>							
RI, M±m	0,72-1,0 0,79±0,01	0,66-0,95 0,79±0,01	0,72-0,92 0,77±0,01	0,71-0,94 0,79±0,03	0,68-0,95 0,78±0,01	0,71-0,95 0,77±0,01	0,66-0,81 0,78±0,01
	0,79±0,01			0,78±0,01			
	Iгр-Iгр p=0,389; Iгр-IIIгр p=0,374; IIгр-IIIгр p=0,846						
Vmax, см/сек M±m	10,1-64,3 29,3±2,75*	14,0-58,8 36,5±1,79	21,5-56,7 39,9±1,69	16,2-58,7 35,2±2,83	16,6-52,3 37,2±1,74	20,1-53,2 38,7±2,66	22,4-60,1 40,1±1,97
	1п-2п p=0,042; 1п-3п p=0,038			-			
	35,2±1,18			36,3±1,67			
	Iгр-IIгр p=0,416; Iгр-IIIгр p=0,213; IIгр-IIIгр p=0,286						
Частота Vmax<20 см/сек, n(%)	13(30,9%)*#	14(10,9%)	0	3(10%)*	8(10%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=9,48$ , p=0,002			1п-3п критерий Фишера p=0,021			
	1п-3п критерий Фишера p=0,0001			11(5,9%)**			
	27(9,3%)**			Iгр1п - IIгр1п $\chi^2=4,44$ , p=0,035; Iгр - IIгр $\chi^2=1,31$ , p=0,252;			
	Iгр - IIIгр критерий Фишера p=0,006; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,049						
Vmin, см/сек M±m	1,2-16,1 5,3±0,61*#	2,2-16,2 7,2±0,51*#	1,8-15,3 8,9±0,47	2,9-14,4 7,6±0,63	3,0-14,5 8,1±0,93	2,6-14,2 8,5±0,94	4,4-18,5 9,0±0,62
	1п-2п p=0,048; 1п-3п p=0,026; 2п-3п p=0,044			-			
	7,2±0,53#**			7,9±0,78**			
	Iгр1п - IIгр1п p=0,040; Iгр2п - IIгр2п p=0,046; Iгр-Iгр p=0,044; Iгр-IIIгр p=0,016; IIгр-IIIгр p=0,028						
<i>Среднедольные почечные артерии</i>							
RI, M±m	0,66-1,0 0,78±0,01	0,63-0,93 0,77±0,01	0,66-0,86 0,74±0,01	0,7-0,9 0,77±0,02	0,66-0,92 0,76±0,01	0,63-0,9 0,75±0,01	0,67-0,77 0,74±0,01
	0,77±0,01			0,75±0,01			
	Iгр-IIгр p=0,253; Iгр-IIIгр p=0,207; IIгр-IIIгр p=0,721						
Vmax, см/сек M±m	5,9-36,1 16,2±2,20*	5,3-39,1 20,2±1,16	10,2-43,2 21,8±0,56	6,1-35,8 20,6±1,50	6,3-34,1 21,3±1,33	7,9-31,7 22,7±1,81	12,6-48,2 24,5±1,25
	1п-3п p=0,046			-			
	21,5±0,85**			21,9±1,10			
	Iгр-IIгр p=0,128; Iгр-IIIгр p=0,049; IIгр-IIIгр p=0,081						
Vmin, см/сек M±m	0-9,0 3,2±0,39*#	1,0-11,2 4,3±0,29*#	2,3-12,5 5,8±0,39	1,9-9,6 5,3±0,74	1,6-9,6 5,4±0,45	2,0-10,2 5,5±0,52	3,1-16,2 5,8±0,43
	1п-2п p=0,042; 1п-3п p=0,023			-			
	2п-3п p=0,034			5,4±0,41			
	4,8±0,24**						
	Iгр1п-IIгр1п p=0,046 Iгр2п-IIгр2п p=0,048; Iгр-Iгр p=0,169; Iгр-IIIгр p=0,047; IIгр-IIIгр p=0,405						
<i>Интерлобарные почечные артерии</i>							
RI, M±m	0,58-0,84 0,74±0,01	0,5-0,92 0,74±0,01	0,6-0,85 0,72±0,01	0,63-0,88 0,74±0,01	0,68-0,86 0,74±0,01	0,61-0,89 0,72±0,01	0,65-0,82 0,73±0,01
	0,73±0,01			0,73±0,01			
	Iгр-IIгр p=0,641; Iгр-IIIгр p=0,513; IIгр-IIIгр p=0,723						
Vmax, см/сек M±m	4,3-17,1 10,6±0,59	4,8-24,1 10,9±0,37	5,8-23,6 12,6±0,82	4,6-18,2 10,8±0,62	4,6-19,3 12,6±1,26	5,2-19,0 11,4±0,82	6,8-18,5 11,2±0,47
	11,3±0,51			11,9±0,73			
	Iгр-IIгр p=0,470; Iгр-IIIгр p=0,262; IIгр-IIIгр p=0,307						

Показатели	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	
V <sub>min</sub> , см/сек	0,9-5,2	1,1-7,0	1,3-6,0	1,0-5,4	1,3-5,8	1,2-5,8	1,4-4,4
M±m	2,1±0,58*	2,7±0,17	3,5±0,24	2,1±0,63*	2,8±0,26	3,4±0,44	3,1±0,17
	1п-3п p=0,045			1п-3п p=0,048			
	2,9±0,15			3,2±0,24			
	Iгр–IIгр p=0,585; Iгр–IIIгр p=0,409; IIгр–IIIгр p=0,344						
<i>Венозный кровоток</i>							
V, см/сек	2,8-15,3	3,4-19,4	6,0-26,1	2,6-15,8	4,0-16,5	6,1-18,3	6,3-15,5
M±m	7,5±0,53*	9,8±0,41	11,2±0,66	7,9±0,38*	10,8±0,63	11,2±0,77	10,8±0,45
	1п-2п p=0,038; 1п-3п p=0,032			1п-2п p=0,037; 1п-3п p=0,036			
	10,2±0,35			10,9±0,49			
	Iгр–IIгр p=0,426; Iгр–IIIгр p=0,389; IIгр–IIIгр p=0,179						
Частота V<10 см/сек, n(%)	30(71,4%)*	54(42,1%)*	48(40%)*	14(46,6%)*	35(43,7%)*	25(33,3%)*	0
	132(45,5%)**			74(40%)**			
	1п-2п $\chi^2=10,81$ , p=0,001; 1п-3п $\chi^2=12,309$ , p=0,000; Iгр1п – IIгр1п $\chi^2=4,52$ , p=0,033; Iгр – IIгр $\chi^2=1,18$ , p=0,277; Iгр – IIIгр и IIгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0001						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p<0,05$

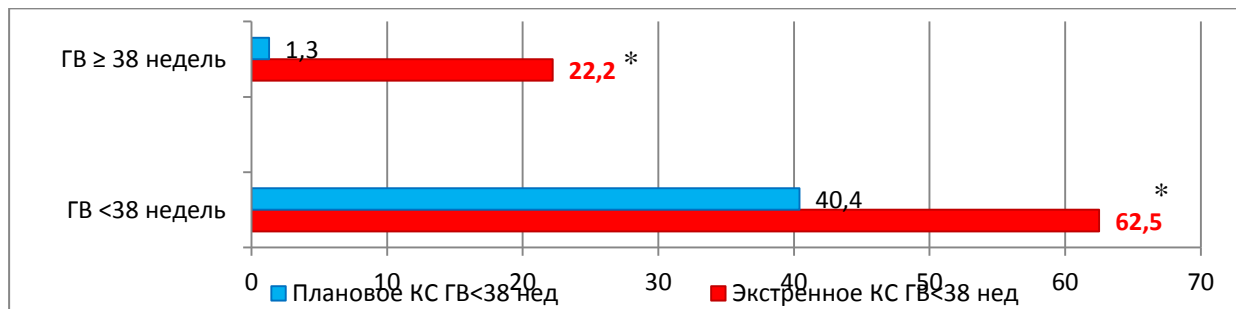
Выраженность нарушений почечной гемодинамики у детей I группы подтверждали более низкие показатели диастолической скорости (V<sub>min</sub>) - 7,2±0,53см/сек против 7,9±0,78см/сек в группе сравнения (p=0,044). Достоверные различия получены в различных сосудистых бассейнах почек у недоношенных новорожденных, извлеченных путем КС, при сравнении с детьми аналогичного возраста. Более низкие скоростные показатели (V<sub>min</sub>) установлены в бассейне МПА в 1 подгруппе (5,3±0,61 см/сек против 7,6±0,63см/сек, p=0,040) и 2 подгруппе (7,2±0,51см/сек против 8,1±0,93см/сек, p=0,046), а также в бассейне СМА – в 1 подгруппе (3,2±0,39 см/сек против 5,3±0,74см/сек, p=0,046) и 2 подгруппе (4,3±0,29см/сек против 5,4±0,45см/сек, p=0,048) соответственно. Среди здоровых детей обеднение артериального кровотока не выявлено.

Нарушение артериального кровоснабжения почек повлияло на венозный отток с наибольшей частотой изменений у детей I группы. Показано, что более чем у трети детей I группы сформировалась венозная дисциркуляция с максимальной частотой среди незрелых новорожденных, по тяжести состояния вынужденно извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели - 71,4% против 46,6% естественно рожденных детей аналогичного возраста ( $\chi^2=4,52$ , p=0,033).



Нарушение ренальной гемодинамики у детей, рожденных путем КС, находилось в прямой зависимости от функционирования фетальных коммуникаций ( $r=0,934$ ,  $p=0,0002$ ), сочетанной диастолической дисфункции сердца ( $r=0,847$ ,  $p=0,002$ ); выявлена обратная корреляционная связь с гестационной зрелостью детей к моменту рождения ( $r=-0,750$ ,  $p=0,005$ ).

Таким образом, показано, что перенесенная внутриутробная гипоксия у новорожденных способствовала нарушению ренальной гемодинамики с более высокой частотой среди детей, вынужденно извлеченных путем КС, что приводило в этой группе пациентов к более частому ишемическому поражению почек. Установлено, что особенности внутриутробного состояния плода и последующее извлечение оперативным путем по экстренным показаниям, значительно повышали частоту ишемического поражения почек как у доношенных новорожденных – 22,2% (10/45) против 1,3% (1/75) ( $p=0,0002$ ), так и у недоношенных – 62,5% (80/128) против 40,4% (17/42) ( $\chi^2=6,26$ ,  $p=0,012$ ) при сравнении с детьми аналогичной зрелости, извлеченными путем КС по плановым показаниям (рис. 13).



Примечание: \* - достоверность различий при  $p < 0,05$

Рисунок 13. Оценка частоты ишемического поражения почек в зависимости от экстренности примененного кесарева сечения с учетом гестационного возраста детей.

Таким образом, результаты ультразвукового исследования почек показали значимые нарушения структурно-гемодинамических показателей у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, при сравнении со здоровыми детьми.

Показано, что особенности внутриутробного состояния плода и последующее вынужденное извлечение путем КС по экстренным показаниям, способствовали более выраженным изменениям почек у этой группы новорожденных в виде значимых нарушений ренальной гемодинамики по типу обеднения кровотока, ассоциированных с более высокой представленностью ишемического поражения почек, особенно среди незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели.

### 3.9. Динамика неврологического статуса детей исследуемых групп на протяжении неонатального периода

Динамика неврологического статуса в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения соответствовала современным представлениям о закономерностях, происходящих в остром и раннем восстановительном периодах, у детей различного гестационного возраста с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС [70, 156, 157]. К окончанию неонатального периода структура патологии изменилась в обеих группах. Происходила постепенная редукция синдрома угнетения. Однако у недоношенных пациентов синдром угнетения сохранялся за пределами неонатального периода (12,4% и 10,8%,  $p > 0,05$ ) вне зависимости от способа рождения (табл. 43). Превалирующим стал синдром гипервозбудимости, проявлявшийся спонтанным тремором конечностей, подбородка, симметричным оживлением сухожильных рефлексов и рефлекса Моро. У детей, перенесших гипоксию и вынужденно рожденных путем КС, синдром гипервозбудимости выявлялся с более высокой частотой – 75,8% против 64,8% ( $\chi^2=6,71$ ,  $p=0,009$ ) с достоверными различиями среди детей 2-х подгрупп – 79,6% против 62,5% ( $\chi^2=7,39$ ,  $p=0,006$ ).

Таблица 43. Структура основной патологии ЦНС у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, в неонатальном периоде

Характер патологии	I гр., n=290			II гр., n=185		
	1п, n=42	2п, n=128	3п, n=120	1п, n=30	2п, n=80	3п, n=75
Гипервозбудимость, n(%)	28(66,6%)	102(79,6%)#	90(75%)	15(50%)	50(62,5%)	55(73,3%)
	220 (75,8%)#			120 (64,8%)		
	I гр-2п-II гр-2п $\chi^2=7,39$ , p=0,006; I гр-II гр $\chi^2=6,71$ , p=0,009					
Угнетение, n(%)	10(23,8%)	26(20,3%)	0	6(20%)	14(17,5%)	0
	36(12,4%)			20(10,8%)		
	I гр-II гр $\chi^2=0,28$ , p=0,597					
Судороги, n(%)	12(28,5%)*	13(10,1%)	6(5%)	9(30%)*	10(12,5%)	2(2,6%)
	1п-2п $\chi^2=8,55$ , p=0,003; 1п-3п $\chi^2=17,50$ , p=0,0004			1п-2п $\chi^2=4,68$ , p=0,030; 1п-3п $\chi^2=17,07$ , p=0,0004		
	31(10,6%)			21(11,3%)		
	I гр-II гр $\chi^2=0,05$ , p=0,822					
ПИВК, n(%)	14(33,3%)*	16(12,5%)	8(6,6%)	11(36,6%)*	8(10%)	6(8%)
	1п-2п $\chi^2=9,44$ , p=0,002; 1п-3п $\chi^2=18,85$ , p=0,0003			1п-2п $\chi^2=10,86$ , p=0,001; 1п-3п $\chi^2=12,98$ , p=0,0004		
	38(13,1%)			25(13,5%)		
	I гр-II гр $\chi^2=0,02$ , p=0,898					
ПВЛ, n(%)	4(9,5%)	0	0	3(10%)	0	0
	4(3,5%)			3(1,6%)		
	I гр-II гр критерий Фишера p=0,559					
Очаговая симптоматика со стороны ЧМН, n(%)	4(9,5%)	0	0	3(10%)	0	0
	4(3,5%)			3(1,6%)		
	I гр-II гр критерий Фишера p=0,559					
Двигательные нарушения, n(%)	27(64,2%)	86(67,1%)	50(41,6%)	20(66,6%)	47(58,7%)	24(32%)
	163(56,2%)			91(49,1)		
	I гр-II гр $\chi^2=2,24$ , p=0,135					
Вегетативно-висцеральный синдром, n(%)	17(40,4%)	81(63,2%)#	55(45,8%)#	11(36,6%)	34(42,5%)	22(29,3%)
	153(52,7%) #			67(36,2%)		
	I гр-2п-II гр-2п $\chi^2=8,60$ , p=0,003; I гр-3п-II гр-3п $\chi^2=5,26$ , p=0,021; I гр-II гр $\chi^2=12,43$ , p=0,0004					
Гипертензионный синдром, n(%)	8(19%)	19(14,8%)	3(2,5%)	7(23,3%)	9(11,2%)	0
	30(10,3%)			16(8,6%)		
	I гр-II гр $\chi^2=0,37$ , p=0,542					

Примечание: ПИВК - пери-интравентрикулярное кровоизлияние, ПВЛ - перивентрикулярная лейкомаляция; \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий у детей исследуемых групп при p<0,05

Более чем у половины детей I группы сохранялись вегетативно-висцеральные нарушения - 52,7% против 36,2% группы сравнения ( $\chi^2=12,43$ ,

$p=0,0004$ ) с достоверными различиями во 2-х подгруппах (63,2% против 42,5%,  $\chi^2=8,60$ ,  $p=0,003$ ) и в 3-х подгруппах (45,8% против 29,3%,  $\chi^2=5,26$ ,  $p=0,021$ ). У детей I группы показана тенденция к более высокой частоте двигательных нарушений (56,2%) против группы сравнения (49,1%,  $p>0,05$ ), особенно среди недоношенных, в основе которых находилось нарушение мышечного тонуса, преимущественно мышечная гипотония. Остальные изменения неврологического статуса в группах сравнения были сопоставимы. Неонатальные судороги, имеющие полиэтиологичный генез, связанные как с тяжестью перинатального поражения ЦНС ( $r=0,783$ ,  $p=0,003$ ), так и с метаболическими нарушениями ( $r=0,625$ ,  $p=0,005$ ), на протяжении неонатального периода имели двукратное увеличение частоты в обеих группах (10,6% и 11,3%,  $p>0,05$ ) с наиболее высокой частотой среди незрелых детей с ГВ 32-34 недели (28,5% и 30%,  $p>0,05$ ).

В группах сравнения частота ПИВК составляла 13,1% и 13,5% с наиболее высокой частотой геморрагического повреждения головного мозга у пациентов с ГВ 32-34 недели (33,3% и 36,6%,  $p>0,05$ ) вне зависимости от способа рождения, чему способствовала выраженность нарушений ауторегуляции церебрального кровотока недоношенных детей. Результатом ишемического повреждения головного мозга у наиболее незрелого контингента пациентов к окончанию неонатального периода стало формирование ПВЛ в 3,5% (4 ребенка) и 1,6% (3 ребенка) в обеих группах детей, перенесших внутриутробную гипоксию.

Клинические признаки внутричерепной гипертензии (рост окружности головы, напряжение и пульсация большого родничка при пальпации и во время беспокойства детей, снижение двигательной активности, повышение тонуса в сгибаемых группах мышц), развившейся на фоне вентрикуломегалии различной степени выраженности, выявлялись сопоставимо в обеих группах сравнения (10,3% и 8,6%,  $p>0,05$ ), особенно среди незрелых детей с ГВ 32-34 недели (19% и 23,3%,  $p>0,05$ ). Очаговая симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов была выявлена в единичных наблюдениях и только среди недоношенных детей с псевдокистозными формами ПВЛ – у 3,5% (4 ребенка) и

1,6% (3 ребенка) в группах сравнения и проявлялась глазодвигательными нарушениями.

Таким образом, следствием комбинированного воздействия негативных факторов антенатального и интранатального периодов на детей, перенесших внутриутробную гипоксию и вынужденно извлеченных путем КС, особенно среди недоношенных новорожденных, выраженности постнатальной дизадаптации в сравнении с естественно рожденными детьми являлись замедленные темпы восстановительных процессов центральной нервной системы с формированием превалирующего синдрома гипервозбудимости, сохранением высокой частоты вегетативно-висцеральной дисфункции к окончанию неонатального периода.

### 3.10. Анализ структуры соматической заболеваемости детей исследуемых групп в неонатальном периоде

К окончанию неонатального периода все дети достигли удовлетворительного состояния. Пребывание на стационарном лечении пациентов, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения было достоверно более продолжительным, чем здоровых детей ( $p=0,000$ ) (табл. 44). Среди пациентов, перенесших гипоксию, наиболее продолжительный средний койко-день был зарегистрирован у детей I группы -  $23,7 \pm 8,96$  суток против  $16,1 \pm 5,23$  суток в группе сравнения ( $p=0,009$ ) при наибольшей продолжительности пребывания в стационаре недоношенных детей, извлеченных путем КС, с достоверными различиями среди пациентов 1-х подгрупп ( $37,4 \pm 10,18$  против  $22,6 \pm 9,78$  суток,  $p=0,001$ ) и 2-х подгрупп ( $22,2 \pm 7,95$  против  $13,6 \pm 6,47$  суток,  $p=0,0004$ ).

Таблица 44. Продолжительность пребывания в стационаре детей исследуемых групп

Показатели	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	
Средний койко-день, сутки, $M \pm \sigma$	37,4±10,18* #	22,2±7,95 *#	11,9±5,44	22,6±9,78* *	13,6±6,47	11,1±4,61	4,4±0,49
	1п-2п p=0,001; 1п-3п p=0,0001			1п-2п p=0,000; 1п-3п p=0,000			
	Iгр1п – IIгр1п p=0,001; Iгр2п – IIгр2п p=0,0004						
	23,7±8,96#**			16,1±5,23**			
	Iгр- IIгр p=0,009; Iгр- IIIгр p=0,0001; IIгр- IIIгр p=0,0002						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

Структура заболеваемости в неонатальном периоде определялась, как перенесенной внутриутробной гипоксией, так и гестационной зрелостью детей к моменту рождения. Показано, что заболеваемость детей I группы была значительно выше, чем в группе сравнения - на 1 ребенка зарегистрировано 2,97 нозологии против 2,51 в группе сравнения ( $\chi^2=4,83$ ,  $p=0,028$ ) (табл. 45). В нашей выборке у всех детей, перенесших гипоксию, превалировала патология ЦНС. При этом частота гипоксически - ишемической энцефалопатии новорожденных (P91.6) у детей, извлеченных путем КС, была выше – 82,4% против 74,6% в группе сравнения ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,040$ ) с наиболее высокой представленностью у детей, рожденных путем КС на сроках 32-34 недели (97,6%). Среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, в I группе чаще диагностированы сердечно-сосудистые нарушения – 77,9% против 63,7% в группе сравнения ( $\chi^2=11,32$ ,  $p=0,0004$ ) с достоверными различиями во 2-х подгруппах (84,3% против 70%,  $\chi^2=6,10$ ,  $p=0,013$ ) и 3-х подгруппах (66,6% против 49,3%,  $\chi^2=5,78$ ,  $p=0,016$ ), что можно объяснить не только влиянием перенесенной гипоксии, но и особенностью способа рождения [137, 343, 344]. Вне зависимости от способа родоразрешения матерей наиболее высокая и сопоставимая частота кардиальных нарушений показана у детей с ГВ 32-34 недели (90,4% и 83,3%,  $p > 0,05$ ).

Таблица 45. Анализ структуры заболеваемости детей исследуемых групп в неонатальном периоде

Показатели	I гр., n=290			II гр., n=185		
	1п, n=42	2п, n=128	3п, n=120	1п, n=30	2п, n=80	3п, n=75
ГИЭН (P91.6)	41(97,6%)	124(96,8%)	74(61,7%)	28(93,3%)	73(91,3%)	37(49,3%)
	239 (82,4%) #			138 (74,6%)		
	I гр – II гр $\chi^2=4,22$ , p=0,040					
Анемия (P61,2)	30(71,4%)*#	49(38,2%)	28(23,3%)	14(46,6%)	24(30%)	22(29,3%)
	1п – 2п $\chi^2=13,97$ , p=0,0004; 1п – 3п $\chi^2=31,31$ , p=0,0002			-		
	107(36,8%)			60(32,4%)		
	I гр1п – II гр1п $\chi^2=4,52$ , p=0,033; I гр – II гр $\chi^2=0,99$ , p=0,320					
Гипербилирубинемия (P59)	33(78,5%)*	107(83,5%)#	58(48,3%)	22(73,3%)*	50(62,5%)	26(34,6%)
	1п – 3п $\chi^2=11,55$ , p=0,0004			1п – 3п $\chi^2=12,91$ , p=0,0004		
	198 (68,2%)#			90(48,6%)		
	I гр2п – II гр2п $\chi^2=11,84$ , p=0,0004; I гр – II гр $\chi^2=11,26$ , p=0,0004					
Сердечно-сосудистые нарушения (P29)	38 (90,4%)*	108(84,3%)#*	80(66,6%)#	25(83,3%)*	56(70%)*	37(49,3%)
	1п – 3п $\chi^2=8,91$ , p=0,002 2п – 3п $\chi^2=10,59$ , p=0,001			1п – 3п $\chi^2=10,24$ , p=0,001 2п – 3п $\chi^2=6,89$ , p=0,008		
	226 (77,9%) #			118(63,7%)		
	I гр2п – II гр2п $\chi^2=6,10$ , p=0,013; I гр3п – II гр3п $\chi^2=5,78$ , p=0,016; I гр – II гр $\chi^2=11,32$ , p=0,0004					
Расстройства системы пищеварения в перинатальном периоде (P78)	12(28,5%)*	29(22,6%)	6(5%)	7(23,3%)*	14(17,5%)	0
	1п – 3п $\chi^2=17,50$ , p=0,0003			1п – 3п $\chi^2=18,75$ , p=0,0003		
	47 (16,2%)			21(11,3%)		
	I гр – II гр $\chi^2=2,17$ , p=0,141					
БЛД (P27.1)	2(4,7%)	0	0	3(10%)	0	0
	2(0,6%)			3(1,6%)		
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,298					
Ретинопатия (H35.1)	5(11,9%)	0	0	3(10%)	0	0
	5(1,7%)			3(1,6%)		
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,619					
Замедленный рост и недостаток питания плода (P05)	6(14,2%)	21(16,4%)	8(6,6%)	1(3,3%)	7(8,7%)	3(4%)
	35(12%)#			10(5,4%)		
	I гр-II гр $\chi^2=5,85$ , p=0,015					
<b>ИТОГО:</b>	860 (2,97 заболеваний на 1 ребенка)#			465 (2,51 заболевания на 1 ребенка)		
	I гр-II гр $\chi^2=4,83$ , p=0,028					

Примечание: ГИЭН – гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного, БЛД – бронхолегочная дисплазия; \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05

У детей, рожденных оперативным путем, показана высокая частота гипербилирубинемии – 68,2% против 52,9% группы сравнения ( $\chi^2=11,26$ , p=0,0004) при наиболее высокой частоте патологии у недоношенных и

достоверными различиями среди детей 2-х подгрупп – 83,5% против 62,5% ( $\chi^2=11,26$ ,  $p=0,0004$ ). Очевидно, что более высокая представленность гипербилирубинемии у детей I группы являлась следствием многофакторного негативного воздействия в перинатальном периоде, как было показано в главе 3, в том числе нарушения естественного вскармливания, что в свою очередь усугубляло выраженность неврологической симптоматики, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между частотой гипербилирубинемии и нарушением функциональной активности головного мозга по данным ЭЭГ ( $r=0,748$ ,  $p=0,01$ ).

Среди перенесших внутриутробную гипоксию у извлеченных путем КС в сравнении с естественно рожденными чаще диагностирован замедленный рост и недостаток питания плода (P05) - 12% против 5,4% ( $\chi^2=5,85$ ,  $p=0,015$ ), что, несомненно, являлось маркером тяжести перенесенного внутриутробного страдания у детей этой группы.

Значительное место в структуре сопутствующей соматической патологии у детей групп сравнения принадлежало анемиям. Показана тенденция к более частому формированию анемии у детей I группы (36,8%) против группы сравнения (32,4%,  $p>0,05$ ) с наиболее высокой частотой и достоверными различиями среди незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели – 71,4% против 46,65 ( $\chi^2=4,52$ ,  $p=0,033$ ). У детей I группы отмечена тенденция к более частым расстройствам пищеварения в результате снижения толерантности к питанию (16,2% против 11,3%,  $p>0,05$ ) с наиболее высокой частотой у недоношенных детей. В единичных наблюдениях в обеих группах только у незрелых детей 1-х подгрупп выявлены бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных. Таким образом, в неонатальном периоде заболеваемость среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, была статистически выше у новорожденных, извлеченных путем КС, особенно среди незрелых детей, извлеченных по тяжести состояния путем КС на сроках 32-34 недели.



С учетом установленной высокой частоты и выраженности дизадаптационных кардиоцеребральных нарушений у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, повлиявших на структуру их заболеваемости в неонатальном периоде, представляло интерес оценить вклад выявленных факторов риска антенатального и интранатального периодов в их формирование. Результаты сравнительной оценки относительного риска развития кардиоцеребральных нарушений у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, с учетом наиболее значимых факторов риска приведены в таблице 46.

Таблица 46. Оценка значимости факторов риска антенатального и интранатального периодов в развитии кардиоцеребральной дизадаптации 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
болезни щитовидной железы	1,29 (95%ДИ 1,17 – 1,41)	0,010	1,24(95%ДИ 0,54 – 1,22)	0,534
острая инфекция верхних дыхательных путей	1,19 (95%ДИ 1,22 – 1,57)	0,041	1,17 (95%ДИ 1,04 – 1,39)	0,047
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
повторные операции КС	1,18 (95%ДИ 0,74 – 1,34)	0,612	1,15 (95%ДИ 0,53 – 1,69)	0,753
дистресс плода в родах	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)	0,176
преждевременный разрыв плодных оболочек	1,47 (95%ДИ 1,15 – 1,40)	0,012	1,18 (95%ДИ 1,07 – 1,56)	0,005
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	-	-

Проведенный анализ показал, что среди перенесших внутриутробную гипоксию у новорожденных, извлеченных абдоминальным путем, на развитие дисфункциональных нарушений оказывает влияние большее количество негативных факторов антенатального и интранатального периодов, а значимость их в ряде случаев превышает таковую в группе сравнения. У новорожденных I группы риск развития кардиоцеребральной дисфункции был значительно выше при воздействии гипертензивных расстройств у матери во время беременности и в родах ( $RR=3,52(95\%ДИ\ 2,32-11,38)$ ,  $p=0,0001$ ), дистресса плода ( $RR=3,16(95\%ДИ\ 1,76 - 9,71)$ ,  $p=0,0001$ ), преждевременной отслойки плаценты ( $RR=2,53(95\%ДИ\ 1,14 - 6,64)$ ,  $p=0,0002$ ), применении внутривенной анестезии в сочетании с ИВЛ ( $RR=2,38(95\%ДИ\ 1,18 - 4,09)$ ,  $p=0,0002$ ), нарушений родовой деятельности ( $RR=2,07(95\%ДИ\ 1,82 - 5,23)$ ,  $p=0,0002$ ), плацентарных нарушений ( $1,90(95\%ДИ\ 1,61 - 2,24)$ ,  $p=0,001$ ), сочетанной соматической патологии матерей ( $RR=1,85(95\%ДИ\ 1,21 - 4,52)$ ,  $p=0,001$ ).

Таким образом, полученные результаты показали, что в неонатальном периоде среди новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, у детей, вынужденно извлеченных путем КС, выраженность постнатальной дизадаптации в большей степени обусловлена частотой и значимостью совокупного влияния негативных факторов антенатального и интранатального периодов, которые в ряде случаев затрудняли внутриутробный рост и развитие плода, чаще формировали функциональную незрелость детей к моменту рождения, осложняли течение постнатальной адаптации и способствовали повышенной заболеваемости в неонатальном периоде. У этих детей установлено более выраженное изменение динамики массы тела с большей ее потерей и замедленным восстановлением, нарушение метаболических процессов с более высокой частотой лактатацидоза, гипопроотеинемии, гипогликемии, гипербилирубинемии, гормонального дисбаланса. У детей, извлеченных путем КС, чаще формировались кардиальные нарушения, представленные комбинацией дилатационных изменений, неонатальной легочной гипертензии, диастолической дисфункции миокарда и

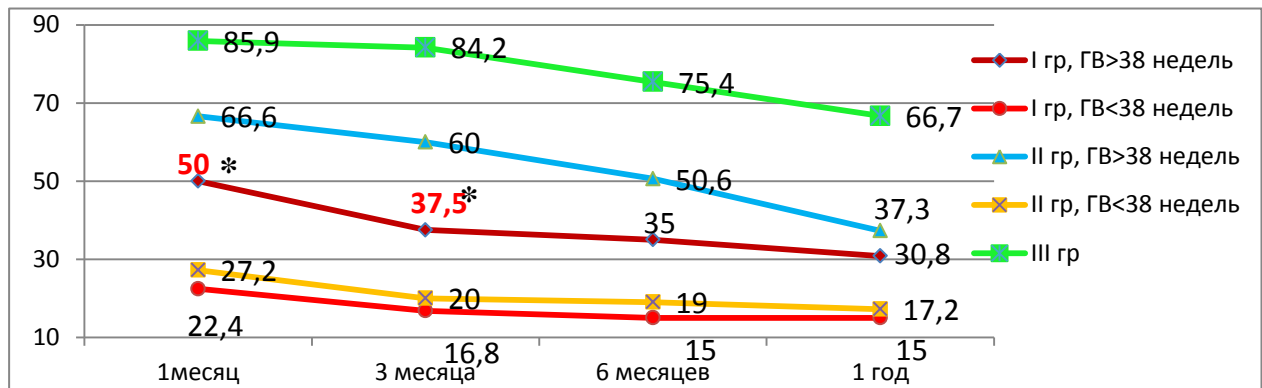
нарушением ритма сердца на фоне вегетативного дисбаланса с ослаблением симпатических влияний. У этих новорожденных на фоне более выраженных нарушений церебральной гемодинамики с более высокой частотой обеднения мозгового кровотока чаще диагностированы функциональные изменения ЦНС, характеризующие задержку созревания биоэлектрической активности головного мозга. На фоне изменений центральной гемодинамики у детей, вынужденно извлеченных путем КС, установлены более выраженные нарушения периферического (рэнального) кровотока и более высокая частота ишемического поражения почек. Установлено, что тяжесть внутриутробного состояния детей, которая обуславливает экстренность извлечения путем КС, значительно повышает представленность дизадаптационных нарушений в раннем неонатальном периоде. Определены предикторы развития кардиоцеребральной дисфункции у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию.

#### Глава 4. Результаты динамической оценки адаптационных процессов на первом году жизни у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

##### 4.1. Динамика естественного вскармливания детей исследуемых групп на первом году жизни

Несомненный вклад в эффективность адаптационного процесса и формирование здоровья детей раннего возраста вносит естественное вскармливание. На протяжении всего первого года жизни частота естественного вскармливания у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, была значительно ниже, чем у детей контрольной группы и к возрасту 1 год составляла

в I группе 21,7% (63 ребенка), во II группе 25,4% (47 детей) против 66,7% (38 детей) у здоровых детей ( $p=0,0003$  и  $p=0,0003$  соответственно). Показано, что у детей, рожденных оперативным путем, уже к окончанию неонатального периода частота естественного вскармливания была достоверно ниже - 33,8% (98 детей) против 43,2% (80 детей) группы сравнения ( $\chi^2=4,30$ ,  $p=0,038$ ) и оставалась более низкой на протяжении всего периода наблюдения (рис. 14).



Примечание: \* - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$

Рисунок 14. Анализ динамики грудного вскармливания детей исследуемых групп на первом году жизни

К возрасту 3 месяца в I группе среди доношенных только третья часть детей получала грудное молоко (37,5% (45 детей) против 60% (45 детей) группы сравнения,  $\chi^2=9,40$ ,  $p=0,002$ ). К первому полугодию различия между подгруппами нивелировались, но к возрасту 1 год доля доношенных детей, рожденных путем КС, получавших естественное вскармливание оставалась более низкой (30,8% против 37,3%,  $p>0,05$ ). Среди недоношенных пациентов в группах сравнения частота естественного вскармливания была значительно ниже, чем у доношенных, и сопоставима. Наблюдалась тенденция к более низкой частоте естественного вскармливания у недоношенных детей, рожденных путем КС, как в неонатальном периоде (22,4% (38/170) и 27,2% (30/110),  $p>0,05$ ), так и к СВ 1 год (15,3% (26/170) и 17,3% (19/110),  $p>0,05$ ) в сравнении с естественно рожденными детьми аналогичного возраста. Более низкая частота естественного вскармливания у

детей, рожденных путем КС, на протяжении исследуемого периода была прежде всего связана с низким уровнем лактации у женщин, 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 ( $F=13,17$ ,  $p=0,001$ ).

Анализ частоты естественного вскармливания с учетом экстренности извлечения путем КС показал тенденцию к более низким показателям у детей, извлеченных по экстренным показаниям, как у доношенных, так и у недоношенных детей на протяжении всего первого года жизни (табл. 47).

Таблица 47. Динамика частоты естественного вскармливания в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

Показатели n(%)	ГВ < 38, n=170			ГВ ≥ 38, n=120		
	Экстренное КС, n=128	Плановое КС, n=42	p	Экстренное КС, n=45	Плановое КС, n=75	p
1 месяц	26 (20,3%)	12 (28,5%)	0,265	18 (40%)	42 (56%)	0,89
3 месяца	20 (15,6%)	9 (21,4%)	0,385	16 (35,5%)	29 (38,6%)	0,733
6 месяцев	20 (15,6%)	8 (19%)	0,604	16 (35,5%)	29 (38,6%)	0,733
1 год	18 (14%)	8 (19%)	0,436	13 (28,8%)	24 (32%)	0,721

К окончанию неонатального периода доля детей на естественном вскармливании среди них составляла у доношенных 40% (18 детей) и у недоношенных детей 20,3% (26 детей), а к году снизилась до 28,8% (13 детей) и 14% (18 детей) соответственно ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что у недоношенных детей I группы вне зависимости от экстренности извлечения путем КС зарегистрирована наиболее низкая и сопоставимая частота естественного вскармливания на протяжении всего первого года жизни.

#### 4.2. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у детей исследуемых групп на первом году жизни

Динамическая оценка структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы по результатам ЭХО КГ среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, выявила на первом году жизни замедленные темпы восстановительных процессов у детей, рожденных путем КС, в сравнении с естественно рожденными (табл. 48).

Таблица 48. Динамика бивентрикулярной диастолической дисфункции сердца у детей исследуемых групп на первом году жизни

Показатели	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	
1мес	39(92,8%) *#	72(56,2%) *	23(19,1%)	22(73,3%) *	34(42,5%) *	9(12%)	2(3,5%)
	1п-2п $\chi^2=18,70$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=46,23$ , p=0,0001; 2п-3п $\chi^2=36,04$ , p=0,0002			1п-2п $\chi^2=8,30$ , p=0,004; 1п-3п $\chi^2=38,26$ , p=0,0002; 2п-3п $\chi^2=17,96$ , p=0,0004			
	134(46,2%)# **			65(35,1%) **			
	Iгр1п – IIгр1п $\chi^2=5,15$ , p=0,023; Iгр – IIгр $\chi^2=5,69$ , p=0,017; Iгр – IIгр и IIгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0001						
3мес	28(66,6%)* #	55(42,9%)#	5(4,1%)	10(33,3%)*	21(26,2%)	5(6,6%)	0
	1п-2п $\chi^2=7,11$ , p=0,007; 1п-3п $\chi^2=74,92$ , p=0,0001; 2п-3п $\chi^2=36,04$ , p=0,0001			1п-3п $\chi^2=12,44$ , p=0,0002; 2п-3п $\chi^2=10,63$ , p=0,001			
	88(30,3%)# **			36(19,4%) **			
	Iгр1п – IIгр1п $\chi^2=7,80$ , p=0,005; Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=5,93$ , p=0,014; Iгр – IIгр $\chi^2=6,94$ , p=0,008; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0001; IIгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0003						
6 мес/1год	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность отличий детей групп сравнения от здоровых при p<0,05

Установлено, что в I группе к 3-м месяцам жизни сохранялась более высокая частота бивентрикулярной диастолической дисфункции – 30,3% против 19,4% в группе сравнения ( $\chi^2=6,94$ ,  $p=0,008$ ) с достоверными различиями среди наиболее незрелых пациентов в 1-х подгруппах (66,6% против 33,3%,  $\chi^2=7,80$ ,  $p=0,005$ ), а также во 2-х подгруппах (42,9% против 26,2%,  $\chi^2=5,93$ ,  $p=0,014$ ). Полная редукция диастолической дисфункции сердца у детей, перенесших гипоксию, произошла только к 6 месяцам жизни. У детей контрольной группы диастолическая дисфункция зарегистрирована к окончанию неонатального периода только у 2 детей, а полная ее редукция отмечена к 3 месяцам жизни. Среди перенесших гипоксию у детей I группы выявлена наиболее замедленная редукция легочной гипертензии, особенно у недоношенных пациентов, при отсутствии патологии в контрольной группе (табл. 49).

Таблица 49. Динамика частоты легочной гипертензии у детей исследуемых групп на первом году жизни

Показатели	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	
1мес	26(61,9%)*#	28(21,8%)#	0	15(50%)*	5(6,2%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=23,38$ , $p=0,0003$			1п-2п $\chi^2=26,10$ , $p=0,0002$			
	54(18,6%)# **			20(10,8%) **			
	Iгр1п–IIгр1п $\chi^2=6,75$ , $p=0,009$ ; Iгр2п–IIгр2п $\chi^2=9,00$ , $p=0,002$ ; Iгр–IIгр $\chi^2=5,24$ , $p=0,022$ ; Iгр – IIIгр и IIгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,0004$						
3мес	16(38%)*	16(12,5%)#	0	7(23,3%)*	3(3,7%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=13,56$ , $p=0,000$			1п-2п $\chi^2=10,12$ , $p=0,001$			
	32(11%)# **			10(5,4%)			
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,54$ , $p=0,033$ ; Iгр–IIгр $\chi^2=4,44$ , $p=0,035$ ; Iгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,002$ , IIгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,064$						
6 мес	6(14,2%)*	5(3,9%)	0	0	0	0	0
	1п-2п $\chi^2=5,63$ , $p=0,017$			0			
	11(3,7%)#			0			
	Iгр–IIгр критерий Фишера $p=0,004$ , Iгр – IIIгр критерий Фишера $p=0,134$						
1 год	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$ ; \*\* - достоверность отличий детей групп сравнения от здоровых при  $p<0,05$

У детей, извлеченных путем КС, к 3 месяцам жизни сохранялась более высокая частота легочной гипертензии – 11% против 5,4% в группе сравнения ( $\chi^2=4,44$ ,  $p=0,035$ ) с достоверными различиями во 2-х подгруппах (12,5% против 3,7%,  $\chi^2=4,54$ ,  $p=0,033$ ), а в возрасте 6 месяцев в I группе легочная гипертензия зарегистрирована в 3,7% случаев среди недоношенных детей при полной редукции патологии у детей аналогичного возраста, рожденных естественным путем ( $p=0,004$ ).

Показано, что среди детей, перенесших гипоксию, у вынужденно извлеченных путем КС более длительно сохранялись дилатационные изменения сердца (табл. 50). В 3 месяца патология отмечена у 2% (6 детей) с достоверными различиями среди незрелых детей с ГВ 32-34 недели -14,2% (6 детей) ( $p=0,033$ ), в то время как в группе сравнения к этому возрасту произошла полная редукция дилатационных изменений. У пациентов I группы показана тенденция к более длительному функционированию фетальных коммуникаций - в возрасте 6 месяцев они функционировали у 7 недоношенных детей (2,4%), извлеченных путем КС, при полном закрытии к этому возрасту фетальных шунтов в группе сравнения. У здоровых детей функционирование фетальных коммуникаций за пределами неонатального периода не зарегистрировано.

Выявлены более замедленные восстановительные процессы на первом году жизни у недоношенных детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС по экстренным показаниям (рис. 15). К возрасту 3 месяца у них сохранялась наиболее высокая частота бивентрикулярной диастолической дисфункции сердца - 60,1% (77/128) против 14,2% (6/42) ( $\chi^2=26,63$ ,  $p=0,0001$ ) у детей аналогичного возраста, рожденных в плановом порядке. У доношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, к этому возрасту частота патологии зарегистрирована в 11% (5/45) случаев при полной редукции изменений у рожденных путем КС в плановом порядке (критерий Фишера  $p=0,006$ ).



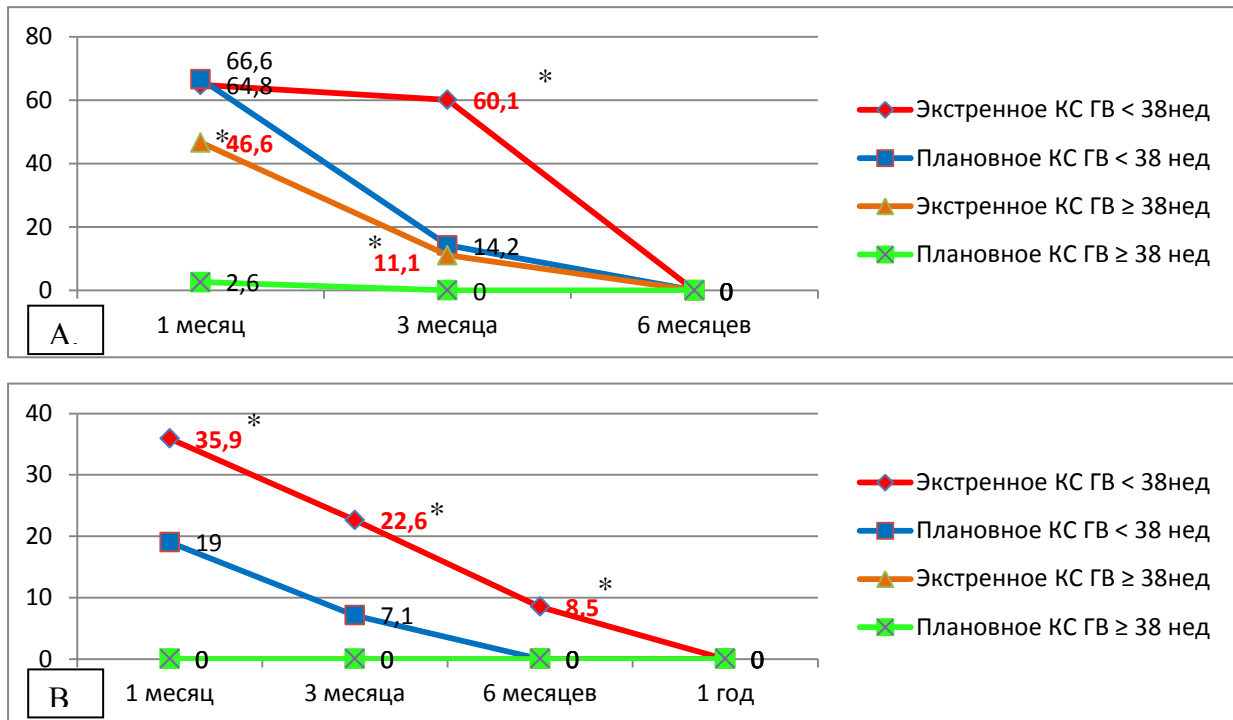
Таблица 50. Динамика дилатационных изменений сердца и фетальных коммуникаций у детей исследуемых групп на первом году жизни

Показатели	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	
<i>Дилатационные изменения</i>							
1мес	13(30,9%)	29(22,6%)	0	8(26,6%)	17(21,2%)	0	0
	42(14,4%) **			25(13,5%) **			
	I гр–II гр $\chi^2=0,09$ , p=0,767; I гр – III гр и II гр – III гр критерий Фишера p=0,0003						
3мес	5(11,9%)	0	0	0	0	0	0
	5(1,7%)			0			
	I гр–II гр критерий Фишера p=0,084; I гр – III гр критерий Фишера p=0,405						
6 мес/1год	0	0	0	0	0	0	0
<i>Сочетанные фетальные коммуникации</i>							
1мес	22(52,3%)*	30(23,4%)	0	12(40%)*	10(12,5%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=12,48$ , p=0,0004			1п-2п $\chi^2=10,31$ , p=0,001			
	52(17,9%) **			22 (11,8%) **			
	I гр–II гр $\chi^2=3,13$ , p=0,077; I гр – III гр и II гр – III гр критерий Фишера p=0,0004						
3мес	9(21,4%)*	6(4,6%)	0	6(20%)*	3(3,7%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=11,02$ , p=0,000			1п-2п $\chi^2=7,67$ , p=0,005			
	15(5,1%)			9(4,8%)			
	I гр–II гр $\chi^2=0,02$ , p=0,881; I гр – III гр и II гр – III гр критерий Фишера p=0,064						
6 мес	4(9,5%)	3(2,3%)	0	0	0	0	0
	7(2,4%)						
1 год	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность отличий детей групп сравнения от здоровых при p<0,05

К возрасту 6 месяцев у пациентов I группы произошло восстановление диастолической функции сердца вне зависимости от экстренности извлечения путем КС и гестационной зрелости к моменту рождения. Персистирование легочной гипертензии у недоношенных детей, извлеченных путем КС по экстренным показаниям, в сравнении с детьми аналогичного возраста, извлеченными плановым КС, зарегистрировано на протяжении всего первого полугодия жизни. У них к возрасту 6 месяцев патология сохранялась в 8,5% (11/128) случаев при полной редукции изменений среди недоношенных детей, рожденных путем планового КС (критерий Фишера p=0,006). Среди доношенных детей, извлеченных путем КС, редукция легочной гипертензии вне зависимости

от экстренности извлечения зарегистрирована уже к окончанию неонатального периода. Динамика остальных изучаемых показателей была сопоставима.



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

Рисунок 15. Динамика частоты бивентрикулярной диастолической дисфункции и легочной гипертензии у детей в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

#### 4.3. Динамика электрофизиологической активности сердца у детей исследуемых групп на первом году жизни

Динамика электрофизиологической активности сердца по данным ХМ ЭКГ показала на протяжении всего периода наблюдения у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения более низкий и сопоставимый уровень основных показателей сердечного ритма в отличие детей контрольной группы (табл. 51).

Таблица 51. Динамика базовых показателей сердечного ритма у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>Бодрствование ЧСС, уд/мин, M±σ</i>							
3мес	145,3±6,51	135,0±16,82	141,5±4,94	151,1±10,53	147,5±6,36	148,3±8,50	148,0±4,80
	144,7±7,98# **			147,6±11,27			
	I гр-II гр p=0,006; I гр – III гр p=0,011; II гр- III гр p=0,532						
6мес	141,7±10,46	140,1±12,03	139,1±11,04	143,4±8,38	140,3±7,91	138,1±7,97	145,7±2,12
	139,4±11,39 **			140,1±8,10 **			
	I гр-II гр p=0,416; I гр – III гр p=0,004; II гр- III гр p=0,011						
1год	133,3±9,01	134,4±8,97	132,7±10,29	132,1±7,55	131,3±10,43	132,2±8,73	142,4±3,16
	133,8±9,56 **			132,3±8,67**			
	I гр-II гр p=0,650; I гр – III гр p=0,001; II гр- III гр p=0,000						
<i>Дневной сон ЧСС, уд/мин, M±σ</i>							
3мес	130,1±5,21* #	129,4±8,73* #	123,9±10,07	127,6±6,23	124,5±6,68	125,2±5,25	129,1±4,51
	1п-3п p=0,045; 2п-3п p=0,009			-			
	127,9±9,04#			125,0±6,04**			
	I гр1п – II гр1п p=0,03; I гр2п – II гр2п p=0,007; I гр-II гр p=0,011; I гр – III гр p=0,308; II гр- III гр p=0,000						
6мес	122,1±8,63	120,8±8,99	120,6±11,35	118,3±7,71	119,8±7,73	117,1±7,65	123,2±3,11
	121,1±9,75#			119,1±7,71**			
	I гр-II гр p=0,029; I гр – III гр p=0,247; II гр- III гр p=0,023						
1год	108,9±9,64*	114,1±6,91	117,1±14,75	114,2±7,53	116,7±9,41	119,4±4,84	122,1±3,28
	1п-2п p=0,004			-			
	113,3±10,86**			116,9±7,36**			
	I гр-II гр p=0,183; I гр – III гр p=0,0004; II гр- III гр p=0,0004						
<i>Ночной сон ЧСС, уд/мин, M±σ</i>							
3мес	131,9±14,5* #	121,8±9,52* #	117,6±8,41#	125,3±7,62*	122,6±7,04	121,6±7,26	126,3±4,08
	1п-2п p=0,000; 1п-3п p=0,0003; 2п-3п p=0,002			-			
	122,1±11,33**			123,6±7,30 **			
	I гр1п – II гр1п p=0,015; I гр3п – II гр3п p=0,004; I гр-II гр p=0,472; I гр- III гр p=0,005; II гр- III гр p=0,024						
6мес	119,5±7,36* #	118,9±6,68 #	116,3±9,56	116,3±9,06	115,4±8,98	115,3±6,61	118,5±2,72
	1п-3п p=0,019			-			
	118,1±8,14#			115,9±8,22**			
	I гр1п – II гр1п p=0,032; I гр2п – II гр2п p=0,015; I гр-II гр p=0,028; I гр- III гр p=0,746; II гр- III гр p=0,020						
1год	106,2±9,31*	109,9±12,61	114,1±8,17	105,7±8,58*	109,5±7,78	112,7±7,41	116,1±3,14
	1п-2п p=0,013; 1п-3п p=0,002			1п-2п p=0,007; 1п-3п p=0,016			
	110,1±10,51**			109,3±8,01**			
	I гр-II гр p=0,540; I гр- III гр p=0,027; II гр- III гр p=0,014						

Возраст	I гр., n=290			II гр., n=185			III гр., n=57
	In, n=42	2n, n=128	3n, n=120	In, n=30	2n, n=80	3n, n=75	
<i>Среднесуточная ЧСС, уд/мин, M±σ</i>							
3мес	135,7±9,67*	128,7±7,98	127,6±8,93	136,3±7,69	131,5±5,47	131,7±6,25	136,4±4,32
	1п-2п p=0,006; 1п-3п p=0,002			-			
	130,7±9,49**			133,1±6,08			
	Iгр- IIгр p=0,227; Iгр- IIIгр p=0,034; IIгр- IIIгр p=0,289						
6мес	127,7±8,86	126,5±6,53	125,3±8,17	126,5±6,29	125,2±7,02	123,9±3,17	129,5±2,61
	126,5±7,93			125,1±5,94			
	Iгр- IIгр p=0,603; Iгр- IIIгр p=0,215; IIгр- IIIгр p=0,174						
1год	116,1±7,79	119,4±6,55	121,3±7,64	117,3±5,53	119,2±6,88	121,4±6,04	127,6±5,20
	118,9±7,65**			119,3±5,79**			
	Iгр- IIгр p=0,596; Iгр- IIIгр p=0,0004; IIгр- IIIгр p=0,0004						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

Установлено, что среди перенесших гипоксию у детей, извлеченных путем КС, в течение длительного времени (на протяжении всего первого полугодия) имел место дисбаланс суточных значений ЧСС при различных функциональных состояниях. У них против детей группы сравнения выявлена более низкая ЧСС периода бодрствования и более высокая ЧСС периода сна (дневного и ночного) с сохраняющимися достоверными различиями к возрасту 6 месяцев – ЧСС дневного сна  $121,1 \pm 9,75$  уд/мин против  $119,1 \pm 7,71$  уд/мин ( $p = 0,029$ ) и ЧСС ночного сна  $118,1 \pm 8,14$  уд/мин против  $115,9 \pm 8,22$  уд/мин ( $p = 0,028$ ) соответственно при наиболее высоких значениях у недоношенных детей, извлеченных абдоминальным путем.

Выявленные особенности динамики суточной ЧСС формировали у детей I группы ригидный циркадный профиль с наиболее значимыми отличиями от детей группы сравнения в возрасте 3 месяца ( $1,11 \pm 0,04$  против  $1,14 \pm 0,03$ ,  $p = 0,015$ ) и тенденцией к более низким значениям показателя на протяжении первого полугодия жизни (табл. 52). Динамика интервала QTс у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, на протяжении 1 года была сопоставима и патологического замедления QTс (более 460мс) за пределами неонатального периода зарегистрировано не было.

Таблица 52. Динамика циркадного индекса и продолжительности интервала QTc у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>Циркадный индекс</i>							
3мес	1,10±0,04*	1,09±0,03*	1,15±0,04	1,12±0,03*	1,14±0,02	1,15±0,03	1,15±0,03
	1п-3п p=0,004; 2п-3п p=0,002			1п-3п p=0,036			
	1,11±0,04# **			1,14±0,03			
	I гр-II гр p=0,015; I гр - III гр p=0,007; II гр - III гр p=0,249						
6мес	1,13±0,07*	1,15±0,05	1,18±0,04	1,14±0,06*	1,16±0,03	1,19±0,03	1,18±0,05
	1п-3п p=0,019			1п-3п p=0,023			
	1,15±0,05**			1,16±0,03			
	I гр-II гр p=0,405; I гр - III гр p=0,034; II гр - III гр p=0,077						
1год	1,19±0,04	1,19±0,03	1,20±0,04	1,19±0,02	1,19±0,03	1,20±0,05	1,20±0,04
	1,19±0,04			1,19±0,03			
	I гр-II гр p=0,816; I гр - III гр p=0,550; II гр - III гр p=0,583						
<i>QTc, мс, M±σ</i>							
3мес	411,1±18,09	407,9±21,37	400,3±17,94	410,8±20,35	404,4±20,51	401,3±16,58	400,6±15,22
	406,4±18,55			405,5±18,49			
	I гр-II гр p=0,521; I гр - III гр p=0,169; II гр - III гр p=0,244						
6мес	400,7±15,06	396,8±12,31	391,5±13,48	398,6±16,42	399,5±14,58	394,5±12,73	396,4±10,04
	396,3±14,07			397,5±14,57			
	I гр-II гр p=0,824; I гр - III гр p=0,730; II гр - III гр p=0,402						
1год	397,5±13,41	396,0±10,03	396,2±9,28	397,8±11,47	394,5±11,23	396,7±5,69	383,9±7,46
	396,5±12,36			396,3±9,46			
	I гр-II гр p=0,736; I гр - III гр p=0,581; II гр - III гр p=0,537						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

Среди детей, перенесших гипоксию, у извлеченных путем КС на протяжении всего первого года жизни сохранялась тенденция к большей продолжительности пауз ритма, которые в возрасте 1 год составляли  $927,2 \pm 112,4$  мс, превышая аналогичный показатель в группе сравнения, но не достигая уровня статистической значимости ( $914,8 \pm 117,8$  мс,  $p > 0,05$ ) (табл. 53). Установлено, что у детей I группы на протяжении всего исследуемого периода патологические паузы ритма продолжительностью более 1100 мс регистрировались чаще, чем в группе сравнения, с достоверными различиями в первом полугодии (13,4% против 7,5%,  $\chi^2 = 3,94$ ,  $p = 0,047$ ) и сохранялись к возрасту 1 год у 6,5% детей ( $p = 0,0001$ ) при полной редукции патологии в группе

сравнения, что указывало на длительность электрической нестабильности миокарда у детей этой группы.

Таблица 53. Оценка динамики пауз ритма у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>Паузы ритма, мс, M±σ</i>							
3мес	910,5±166,21	856,8±186,7	843,3±122,3	855,6±207,3	842,6±149,1	828,3±143,4	830,1±116,5
	870,2±158,4			842,1±166,6			
	I гр-II гр p=0,169; I гр - III гр p=0,081; II гр - III гр p=0,373						
6мес	1002,1±130,9	917,8±164,3	914,5±126,4	958,6±165,1	924,1±116,8	849,7±112,7	912,7±63,7
	1000,3±137,2			910,8±136,7			
	I гр-II гр p=0,278; I гр - III гр p=0,302; II гр - III гр p=0,524						
1год	931,1±101,1	924,8±121,1	925,7±98,7	927,8±93,8	908,6±136,1	908,1±124,5	899,1±122,1
	927,2±112,4			914,8±117,8			
	I гр-II гр p=0,360; I гр - III гр p=0,244; II гр - III гр p=0,318						
<i>Частота пауз &gt; 1100мс; n,%</i>							
3мес	17(40,4%)*	26(20,3%)	-	8(26,6%)	12(15%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=6,80$ , p=0,009			0			
	43(14,8%)**			20(10,8%)**			
	I гр - II гр $\chi^2=1,58$ , p=0,208; I гр - III гр критерий Фишера p=0,0004; II гр - III гр критерий Фишера p=0,004						
6мес	14(33,3%)*	22(17,1%)*	3(2,5%)	6(20%)	8(10%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=4,94$ , p=0,026; 1п-3п $\chi^2=31,49$ , p=0,0001; 2п-3п $\chi^2=14,74$ , p=0,0003			0			
	39(13,4%)#**			14(7,5%)**			
	I гр - II гр $\chi^2=3,94$ , p=0,047; I гр - III гр критерий Фишера p=0,000; II гр - III гр критерий Фишера p=0,021						
1год	10(23,8%)*	9(7%)	0	0	0	0	0
	1п-2п $\chi^2=8,97$ , p=0,002			0			
	19(6,5%)#**			0			
	I гр - II гр критерий Фишера p=0,0001; I гр - III гр критерий Фишера p=0,030						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Наиболее высокая частота патологических пауз ритма на протяжении первого года жизни установлена у недоношенных детей, вынужденно извлеченных путем КС, и к возрасту 1 год патология сохранялась у 23,8% детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели, и у 7%, извлеченных на сроках 35-

37 недель. Следует отметить, что у здоровых детей патологические паузы ритма зарегистрированы не были.

Показано, что на протяжении всего первого года жизни наиболее высокая частота патологических пауз ритма регистрировалась у недоношенных детей, по тяжести состояния извлеченных путем экстренного КС, и к возрасту 1 год среди них частота патологии составляла 13,2% (17/128) против 4,7% (2/42) детей аналогичного возраста, извлеченных путем КС в плановом порядке ( $p>0,05$ ) (рис. 16). У доношенных детей, извлеченных путем КС по экстренным показаниям, патологические паузы ритма сохранялись на протяжении первого полугодия жизни (6,6%) без статистических различий с детьми аналогичного возраста, рожденными путем КС в плановом порядке, у которых за пределами неонатального периода отмечена редукция патологии ( $p>0,05$ ).

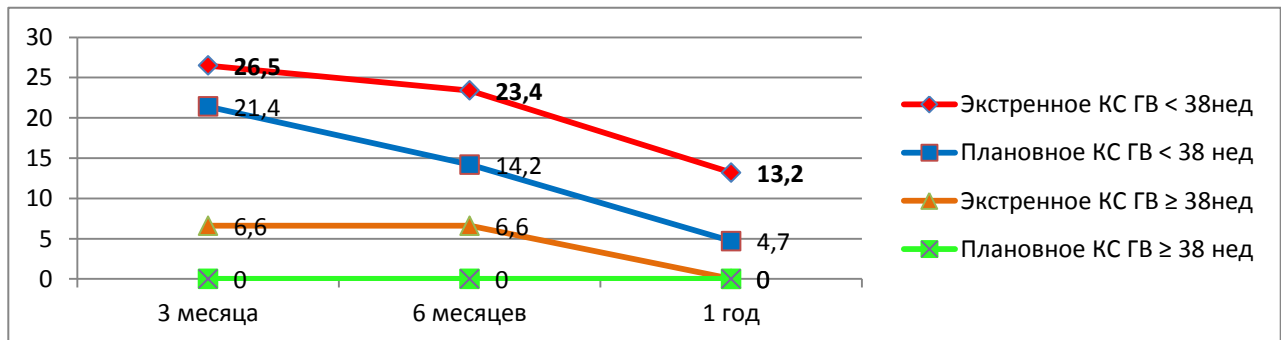


Рисунок 16. Динамика частоты патологических пауз ритма у детей в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

Оценка динамики нарушений ритма сердца среди перенесших внутриутробную гипоксию, показала у детей, рожденных путем КС, на протяжении первого года жизни более высокую частоту брадикардии в сравнении с естественно рожденными детьми с достоверными различиями в возрасте 6 месяцев (22% против 12,9%,  $\chi^2=6,19$ ,  $p=0,012$ ) и тенденцию к более высокой частоте патологии в возрасте 1 год (12,7% и 7,5%,  $p>0,05$ ) (табл. 54).

Таблица 54. Динамика нарушений ритма сердца у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>Брадикардия, n, %</i>							
3мес	18(42,8%)*	42(32,8%)	6(5%)	12(40%)*	23(28,7%)	2(2,6%)	1(1,7%)
	1п-3п $\chi^2=35,33$ , p=0,0001			1п-3п критерий Фишера p=0,0001			
	66(22,7%)**			37(20%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,51$ , p=0,477; Iгр – IIIгр p=0,0003 IIгр - IIIгр p=0,001						
6мес	24(57,1%)*	38(29,6%)*#	2(1,6%)	11(36,6%)*	11(13,7%)*	2(2,6%)	0
	1п-2п $\chi^2=10,29$ , p=0,001; 1п-3п p=0,0001; 2п-3п p=0,0003			1п-2п $\chi^2=7,16$ , p=0,007; 1п-3п p=0,0002; 2п-3п p=0,012			
	64(22%)*#**			24(12,9%)**			
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=6,94$ , p=0,008; Iгр – IIгр $\chi^2=6,19$ , p=0,012; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0003; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,001						
1год	16(38%)*	21(16,4%)	0	6(20%)	8(10%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=8,74$ , p=0,003			0			
	37(12,7%)**			14(7,5%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=3,18$ , p=0,075; Iгр – IIIгр p=0,0004; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,021						
<i>Экстрасистолия, n, %</i>							
3мес	17(40,4%)	64(50%)	18(15%)	14(46,6%)	41(51,2%)	17(22,6%)	8(14%)
	99(34,1%)**			72(38,9%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=1,12$ , p=0,289; Iгр – IIIгр $\chi^2=9,03$ , p=0,002; IIгр- IIIгр $\chi^2=12,19$ , p=0,0003						
6мес	15(35,7%)	56(43,7%)	4(3,3%)	9(30%)	17(21,2%)	7(9,3%)	2(3,5%)
	75(25,8%)*#**			33(17,8%)**			
	Iгр–IIгр $\chi^2=4,14$ , p=0,042; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0004; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,003						
1год	17(40,4%)	45(35,1%)	4(3,3%)	9 (30%)	16(20%)	2(2,6%)	1(1,7%)
	66(22,7%)*#**			27(14,5%)**			
	Iгр – IIгр $\chi^2=4,78$ , p=0,028; Iгр – IIIгр p=0,005; IIгр- IIIгр p=0,003						
<i>СА-блокада, n, %</i>							
3мес	9(21,4%)*	4(3,1%)	0	4(13,3%)*	1(1,3%)	0	0
	1п-2п критерий Фишера p=0,000			1п-2п критерий Фишера p=0,000			
	13(4,4%)			5(2,7%)			
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,231; Iгр – IIIгр p=0,092; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,266						
6мес	10(23,8%)*	4(3,1%)	0	2(6,6%)	0	0	0
	1п-2п критерий Фишера p=0,0003			0			
	14(4,8%) #			2(1%)			
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,020; Iгр – IIIгр p=0,076; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,583						
1год	3(7,1%)	0	0	0	0	0	0
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,226; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,582						
<i>Сочетанные нарушения ритма, n, %</i>							
3мес	17(42,5%)*	38(29,6%)	10(8,3%)	15(50%)*	8(10%)	3(4%)	0
	1п-3п $\chi^2=23,14$ , p=0,0003			1п-2п $\chi^2=21,11$ , p=0,0003; 1п-3п критерий Фишера p=0,0001			
	65(22,4%)*#			26(14%)			
	Iгр – IIгр $\chi^2=5,10$ , p=0,024; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0002; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,0002						



Возраст	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	
6мес	15(35,7%)*	21(16,4%)*	4(3,3%)	10(33,3%)*	4(5%)	1(1,3%)	0
	1п-2п $\chi^2=7,06$ , p=0,007; 1п-3п p=0,0001; 2п-3п p=0,0004			1п-2п критерий Фишера p=0,0001 1п-3п критерий Фишера p=0,0001			
	40(13,7%) **			15(8,1%) **			
	Iгр – IIгр $\chi^2=3,57$ , p=0,059; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0004; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,016						
1год	11(26,1%)*	13(10,1%)	1(0,8%)	5(16,6%)*	2(2,5%)	0	0
	1п-2п $\chi^2=6,71$ , p=0,009; 1п-3п критерий Фишера p=0,0003			1п-2п критерий Фишера p=0,006			
	25(8,6%)# **			7(3,7%)			
	Iгр – IIгр $\chi^2=4,21$ , p=0,040; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,009; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,148						

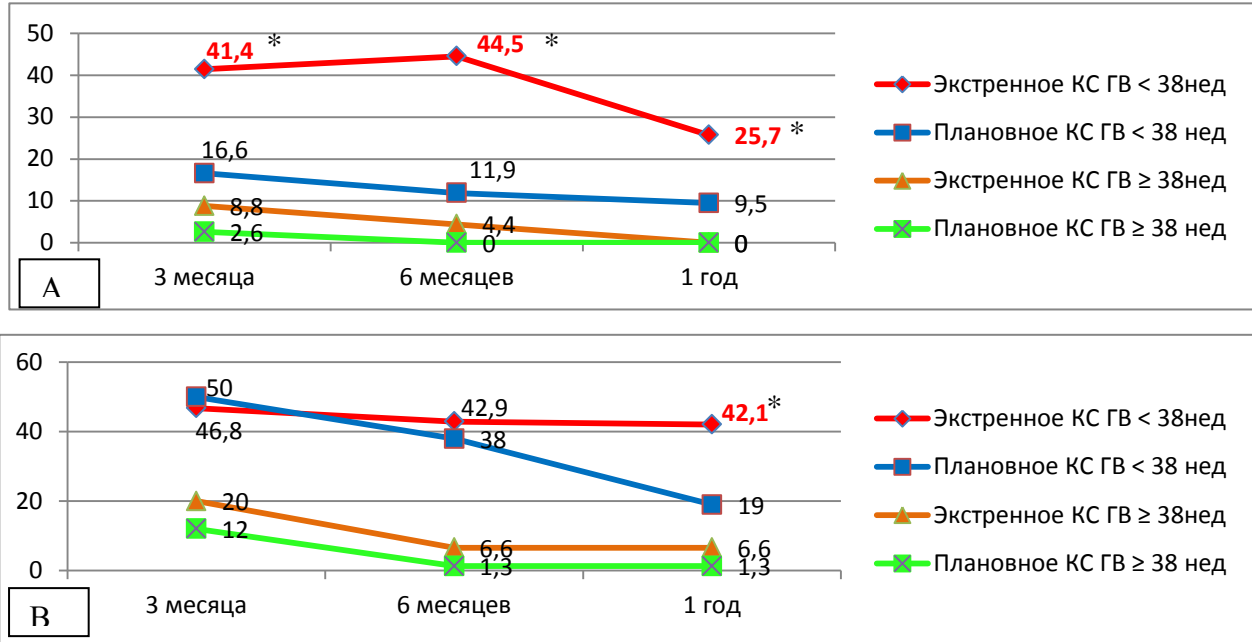
Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми

Наиболее высокая представленность брадикардии в течение всего первого года жизни установлена у недоношенных детей, вынужденно извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели, и к возрасту 1 год брадикардия сохранялась более чем у трети этих детей (38%).

У детей, рожденных абдоминальным путем, в сравнении с естественно рожденными детьми в течение всего исследуемого периода регистрировалась более высокая частота экстрасистолии и к возрасту 1 год патология сохранялась более чем у пятой части детей I группы ( 22,7% против 14,5% в группе сравнения,  $\chi^2=4,78$ , p=0,028). Кроме того у этих детей чаще регистрировались сочетанные нарушения ритма с достоверными различиями с группой сравнения в возрасте 3 месяца (22,4% против 14%,  $\chi^2=5,10$ , p=0,024) и к возрасту 1 год (8,6% против 3,7%,  $\chi^2=4,21$ , p=0,040). В I группе на протяжении всего периода наблюдения отмечена тенденция к более высокой частоте СА-блокады, которая к возрасту 1 год сохранялась у 3 детей, рожденных путем КС, при полной редукции данной патологии в группе сравнения.

Выявлено, что на протяжении всего первого года жизни наиболее высокая представленность брадикардии и экстрасистолии регистрировалась у

недоношенных детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС по экстренным показаниям (рис. 17).



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

Рисунок 17. Динамика частоты брадикардии и экстрасистолии у детей в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

Среди этих пациентов в возрасте 3 месяца доля детей с брадикардией составляла 41,4% (53/128) против 16,6% (7/42) детей аналогичного возраста, извлеченных плановым КС ( $\chi^2=8,48$ ,  $p=0,003$ ). Достоверные различия по представленности патологии сохранялись и к возрасту 1 год - 25,7% (33/128) против 9,5% (4/42) соответственно ( $\chi^2=4,91$ ,  $p=0,026$ ). Во втором полугодии жизни у недоношенных детей, извлеченных путем КС по экстренным показаниям, сохранялась более высокой частота экстрасистолии, чем у детей аналогичной зрелости, извлеченных плановым КС, и к возрасту 1 год составляла 42,1% (54/128) против 19% (8/42) соответственно ( $\chi^2=7,31$ ,  $p=0,006$ ).

У доношенных детей вне зависимости от экстренности извлечения путем КС частота нарушений ритма сердца была невысока и сопоставима. К возрасту 1

год у них зарегистрирована редукция брадикардии, а нарушение ритма по типу экстрасистолии сохранялось в единичных случаях (1,3%) ( $p>0,05$ ).

Оценка динамики показателей variability ритма сердца на протяжении первого года жизни установила замедленное восстановление ряда показателей у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, в сравнении со здоровыми детьми. К году у них значения MEAN и SDNN были сопоставимы с показателями здоровых детей, однако показатели rMSSD и pNN50 у пациентов групп сравнения значительно превышали результаты здоровых детей ( $p<0,05$ ) при тенденции к более высоким значениям у детей I группы (табл. 55).

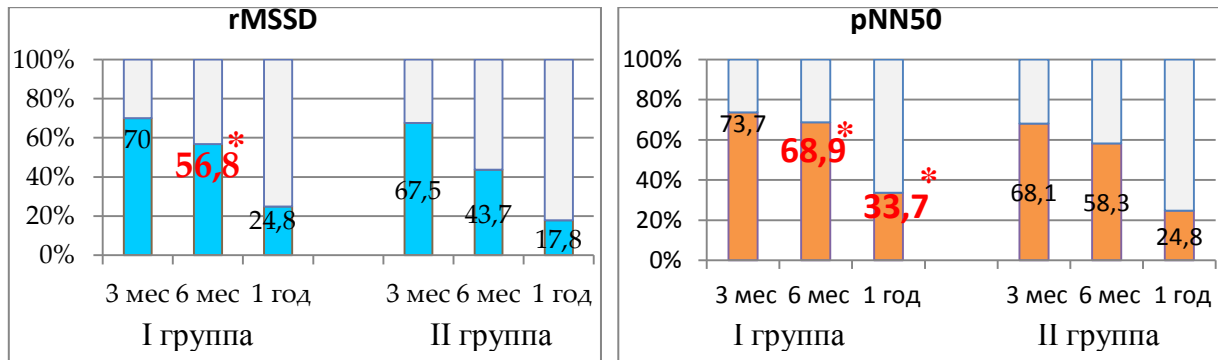
У детей, извлеченных оперативным путем, на протяжении первого года жизни выявлена более высокая частота патологических отклонений показателей rMSSD и pNN50, чем в группе сравнения (рис. 18). У этих пациентов в первом полугодии частота изменений rMSSD значительно превышала таковую в группе сравнения и составляла 56,8% (165 детей) против 43,7% (81 ребенок) ( $\chi^2=7,78, p=0,005$ ) с тенденцией к более высокой частоте патологических отклонений показателя в возрасте 1 год (24,8% против 17,8%,  $p>0,05$ ). Динамика изменений показателя pNN50 выявила достоверно более высокую частоту патологических значений у детей, извлеченных путем КС, при сравнении с естественно рожденными детьми в первом полугодии (68,9% (200 детей) против 58,3% (108 детей),  $\chi^2=5,55, p=0,018$ ) и в возрасте 1 год (33,7% (98 детей) против 24,8% (46 детей),  $\chi^2=4,26, p=0,039$ ) соответственно.

Полученные результаты среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, свидетельствовали о длительно сохранявшемся вегетативном дисбалансе с ослаблением симпатических влияний у детей, вынужденно рожденных абдоминальным путем.

Таблица 55. Динамика показателей variability ритма сердца у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>MEAN, мсек, M±σ</i>							
3мес	452,5±24,65	449,5±15,82	455,3±26,53	453,6±21,18	450,3±17,27	443,3±21,24	450,8±25,1
	452,4±23,38			449,2±19,04			
	I гр-II гр p=0,410; I гр - III гр p=0,573; II гр - III гр p=0,733						
6мес	478,5±26,47	462,2±20,04	475,1±24,82	472,2±28,44	462,7±20,42	471,5±18,39	469,8±26,43
	471,9±22,52			468,8±21,38			
	I гр-II гр p=0,495; I гр - III гр p=0,538; II гр - III гр p=0,822						
1год	489,2±32,81	483,5±39,58	481,8±38,88	490,3±30,18	477,3±39,58	482,6±29,44	479,7±36,15
	484,8±36,09			483,4±34,78			
	I гр-II гр p=0,833; I гр - III гр p=0,641; II гр - III гр p=0,780						
<i>SDNN, мсек, M±σ</i>							
3мес	68,1±15,90	65,7±22,66	65,7±12,19	67,7±13,31	68,3±13,85	63,4±18,92	62,2±10,92
	66,5±18,35			66,4±15,34			
	I гр-II гр p=0,910; I гр - III гр p=0,462; II гр - III гр p=0,458						
6мес	70,9±12,32	70,1±23,14	71,2±10,99	70,1±13,33	68,8±18,84	69,7±11,28	65,8±14,23
	70,7±15,73			69,5±15,14			
	I гр-II гр p=0,745; I гр - III гр p=0,404; II гр - III гр p=0,486						
1год	85,4±14,63	77,8±19,72	76,9±11,83	81,8±22,41	70,5±16,23	70,8±10,62	71,2±16,71
	80,0±16,49			74,3±17,39			
	I гр-II гр p=0,532; I гр - III гр p=0,293; II гр - III гр p=0,729						
<i>rMSSD, мсек, M±σ</i>							
3мес	45,5±10,54	42,4±14,01	34,7±14,99	38,8±9,62	37,2±12,76	36,8±11,45	26,5±7,38
	40,8±13,48**			37,6±11,55**			
	I гр - II гр p=0,192; I гр - III гр p=0,022; II гр - III гр p=0,029						
6мес	44,6±10,71	48,3±6,75	32,3±12,36	37,9±8,86	36,2±10,79	36,2±10,31	24,9±4,62
	45,1±8,62**			36,7±9,43**			
	I гр - II гр p=0,115; I гр - III гр p=0,006; II гр - III гр p=0,010						
1год	42,1±10,31	39,2±9,37	31,7±10,44	36,5±7,98	34,6±12,37	32,6±16,23	22,6±6,25
	37,6±10,37**			34,9±12,19**			
	I гр - II гр p=0,240; I гр - III гр p=0,022; II гр - III гр p=0,029						
<i>pNN50, %, M±σ</i>							
3мес	3,6±2,88	3,9±1,68	2,4±1,61	3,6±1,74	3,5±1,55	2,4±1,17	2,6±2,13
	3,3±2,04			3,2±1,49			
	I гр - II гр p=0,117; I гр - III гр p=0,022; II гр - III гр p=0,029						
6мес	3,9±0,87	4,1±0,95	3,3±1,22	3,7±0,98	3,3±1,69	2,6±1,09	1,7±1,04
	3,8±1,10**			3,1±1,16			
	I гр - II гр p=0,117; I гр - III гр p=0,020; II гр - III гр p=0,095						
1год	3,8±1,01	3,7±0,99	3,3±1,05	3,4±1,34	3,3±1,20	2,5±1,31	1,7±1,12
	3,6±1,03**			3,0±1,28**			
	I гр - II гр p=0,346; I гр - III гр p=0,004; II гр - III гр p=0,026						

Примечание: \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

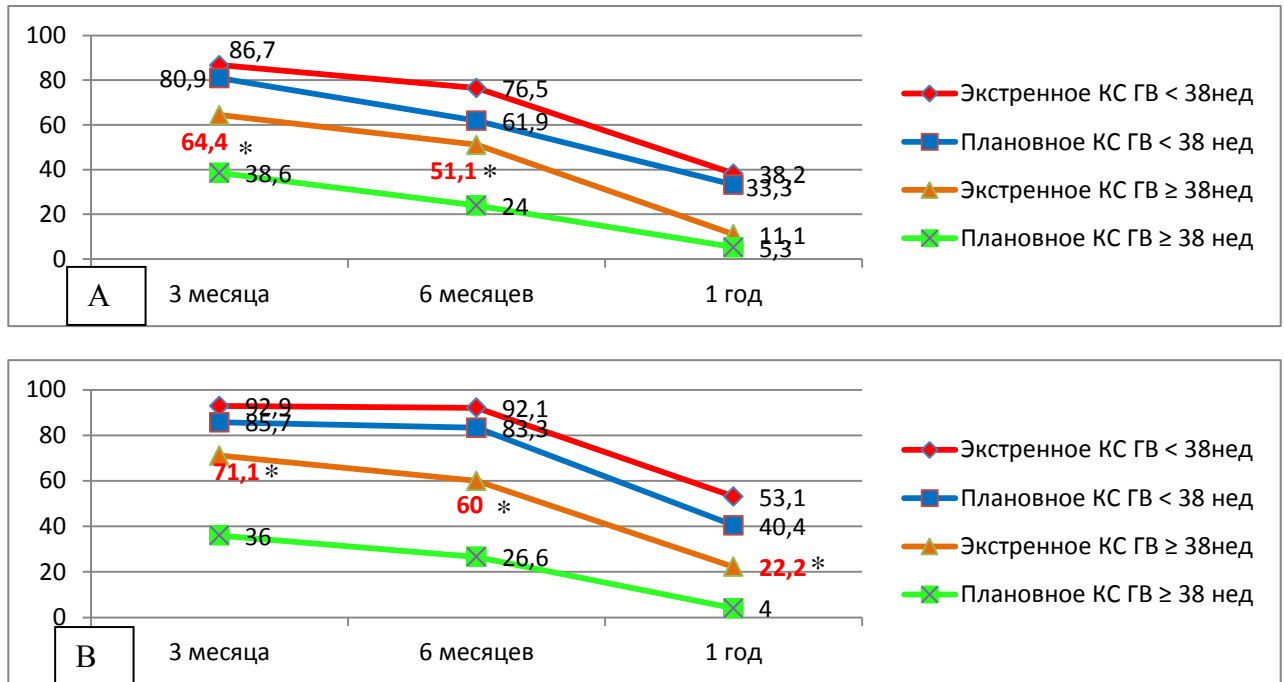


Примечание: \*-достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$

Рисунок 18. Частота патологических отклонений показателей rMSSD и pNN50 у детей исследуемых групп на первом году жизни

При этом у доношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, на протяжении всего периода наблюдения частота нарушений ВРС значительно превышала таковую у детей, рожденных плановым КС (рис. 19). У них было чаще зарегистрировано увеличение значений rMSSD на протяжении первого полугодия жизни и к 6 месяцам составляло 51,1% (23/45) против 24% (18/75) ( $\chi^2=9,19$ ,  $p=0,002$ ) детей, извлеченных плановым КС. Частота патологического увеличения показателя pNN50 у доношенных, извлеченных путем экстренного КС, была выше на протяжении всего первого года жизни и к возрасту 1 год зарегистрирована в 22,2% (10/45) против 4% (3/75) (критерий Фишера  $p=0,001$ ) детей аналогичного возраста, рожденных плановым КС.

Наиболее высокая и сопоставима частота патологического увеличения показателей ВРС (rMSSD и pNN50) на протяжении всего первого года жизни показана среди недоношенных детей вне зависимости от экстренности извлечения путем КС: к возрасту 1 год патологические отклонения rMSSD сохранялись в 38,2% и 33,3%, а pNN50 - в 53,1% и 40,4% соответственно ( $p > 0,05$ ).



Примечание: А – частота отклонений rMSSD, В - частота отклонений pNN50; \* - достоверность различий при  $p < 0,05$

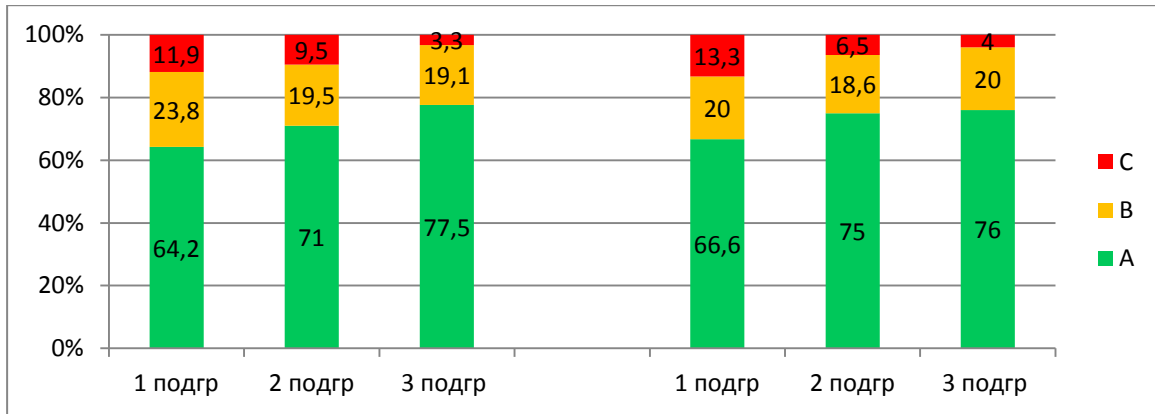
Рисунок 19. Динамика частоты отклонений показателей rMSSD и pNN50 у детей в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

Таким образом, динамический клинико-инструментальный контроль состояния сердечно - сосудистой системы среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, выявил на протяжении первого года жизни замедленные темпы восстановительных процессов у детей, извлеченных путем кесарева сечения, особенно среди недоношенных пациентов. У этих детей установлено длительное персистирование дизадаптационных нарушений структурно-гемодинамических показателей сердца и его электрофизиологической активности. Выявлено, что у них к 3-м месяцам жизни сохранялась высокая частота бивентрикулярной диастолической дисфункции, до 6 месяцев регистрировалась легочная гипертензия на фоне длительно сохранявшегося вегетативного дисбаланса (6-12 месяцев) с ослаблением симпатических влияний на ритм сердца. Наиболее высокая частота и длительность изменений установлена

у детей, по тяжести состояния вынужденно извлеченных путем КС по экстренным показаниям.

#### 4.4. Динамика структурно-гемодинамических показателей головного мозга у детей исследуемых групп на первом году жизни

Структурные изменения головного мозга у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, по данным нейровизуализации претерпели основную трансформацию в течение неонатального периода, что соответствовало известным представлениям о динамике гипоксически-ишемических изменений головного мозга у детей раннего возраста [53, 130, 226, 240, 266, 444]. Оценка динамической трансформации структурных нарушений мозга к окончанию неонатального периода по результатам НСГ показала сопоставимые изменения у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения. Стабильная ультразвуковая картина сохранялась в 72,7% (211детей) и в 74% (137 детей) соответственно ( $p>0,05$ ) (рис. 20). У пятой части детей, перенесших гипоксию, выявлено нарастание структурных изменений, сформировавшихся в раннем неонатальном периоде (20% и 19,4%,  $p>0,05$ ). Частота появления новых структурных изменений головного мозга за счет прогрессирования геморрагических осложнений, развития венрикуломегалии и кистозных форм ПВЛ в группах сравнения была сопоставима (7,2% и 6,4%,  $p>0,05$ ). Следует отметить, что частота нарастания патологических изменений и появления новых поражений мозга увеличивалась с уменьшением гестационного возраста детей ( $r=-0,873$ ,  $p=0,005$ ). За пределами неонатального периода формирование новых патологических изменений у детей групп сравнения не зарегистрировано.



Примечание: А-стабильная ультразвуковая картина; В- нарастание структурных изменений; С- появление структурных изменений

Рисунок 20. Динамика структурных нарушений головного мозга у детей групп сравнения в неонатальном периоде

Оценка гемодинамического обеспечения головного мозга на протяжении первого года жизни у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, проводилась с учетом известной стадийности в изменениях мозгового кровотока у детей раннего возраста с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС [27, 76]. При этом у детей, рожденных путем КС, показаны более выраженные и продолжительные нарушения ауторегуляции церебрального кровотока на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с естественно рожденными.

В «фазу спазма» у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения значения индекса резистентности (RI) значительно отличались от показателей здоровых детей ( $p=0,008$  и  $p=0,002$  соответственно) (табл. 56). При этом у детей I группы показана тенденция к более высокому тону церебральных сосудов (RI) против детей группы сравнения ( $0,76\pm 0,06$  против  $0,74\pm 0,05$ ,  $p>0,05$ ). В период «расслабления сосудов» у этих детей выявлены отличия в темпах снижения RI при сопоставлении с детьми II группы. В то время как у доношенных детей, рожденных путем КС, в этот период зарегистрировано более выраженное снижение RI ( $0,65\pm 0,04$  против  $0,68\pm 0,03$  у детей аналогичной зрелости во II группе,  $p=0,036$ ), у незрелых детей, перенесших гипоксию и вынужденно



извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели, RI оставался еще самым высоким ( $0,70 \pm 0,05$ ).

Таблица 56. Динамика индекса резистентности сосудов церебрального русла у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>RI, M±σ</i>							
1мес	0,78±0,06*	0,77±0,06*	0,73±0,06	0,76±0,06*	0,74±0,04	0,71±0,05	0,69±0,01
	1п-3п p=0,009; 2п-3п p=0,001			1п-3п p=0,006			
	0,76±0,06**			0,74±0,05**			
	Iгр – IIгр p=0,118; Iгр – IIIгр p=0,008; IIгр- IIIгр p=0,002						
3мес	0,70±0,05*	0,67±0,05	0,65±0,04#	0,69±0,01	0,67±0,08	0,68±0,03	0,68±0,02
	1п-2п p=0,005; 1п-3п p=0,000			-			
	0,67±0,05			0,68±0,04			
	Iгр3п – IIгр3п p=0,036; Iгр – IIгр p=0,830; Iгр – IIIгр p=0,808; IIгр- IIIгр p=0,946						
6мес	0,62±0,05*	0,62±0,04*	0,60±0,05#	0,63±0,01*	0,64±0,03	0,62±0,05	0,66±0,01
	1п-3п p=0,040; 2п-3п p=0,041			1п-3п p=0,042			
	0,61±0,05**			0,63±0,05**			
	Iгр3п – IIгр3п p=0,035; Iгр – IIгр p=0,408; Iгр – IIIгр p=0,003; IIгр- IIIгр p=0,043						
1год	0,60±0,03	0,59±0,01	0,58±0,03	0,64±0,01	0,63±0,02	0,60±0,06	0,67±0,01
	0,59±0,03# **			0,63±0,03**			
	Iгр – IIгр p=0,044; Iгр – IIIгр p=0,000; IIгр- IIIгр p=0,043						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

В «фазу восстановительных явлений» к возрасту 1 год у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения сохранялись нарушения сосудистого тонуса (возрастная норма RI - не менее 0,65). При этом у детей, извлеченных путем КС, выявлено значительное снижение RI ( $0,59 \pm 0,03$ ) против детей, рожденных естественным путем ( $0,63 \pm 0,03$ ,  $p = 0,044$ ), что свидетельствовало о формировании резидуальных изменений сосудистого тонуса на фоне сохранявшихся нарушений ауторегуляции мозгового кровотока. Среди детей I группы к возрасту 1 год частота низких значений RI ( $< 0,65$ ) значительно превышала результаты у детей группы сравнения (84,5% (245 детей) против 56,2% (104 ребенка),  $\chi^2 = 46,30$ ,  $p = 0,0001$ ). Следовательно, у детей, рожденных оперативным путем, установлены более выраженные и пролонгированные

изменения ауторегуляции мозгового кровотока, формирующие резидуальное нарушение тонуса артериальных сосудов головного мозга к возрасту 1 год.

Изучение динамики линейных скоростей кровотока выявило в «фазу спазма» у детей I группы обеднение мозговой гемодинамики на фоне более значимого снижения диастолического кровотока -  $12,3 \pm 4,02$  см/сек против  $14,1 \pm 4,88$  см/сек у детей группы сравнения ( $p=0,005$ ) при наиболее низких показателях у незрелых детей, извлеченных путем КС по тяжести состояния на сроках 32-34 недели ( $11,3 \pm 3,39$  см/сек) (возрастная норма  $V_{\min}$  -  $14,3 \pm 0,24$  см/сек) (табл. 57). Показатели систолического кровотока в этот период в группах сравнения оставались сопоставимыми и не выходили за пределы возрастной нормы (возрастная норма  $V_{\max}$  -  $52,2 \pm 0,31$  см/сек). Дальнейшая динамика показала, что к возрасту 1 год в период наиболее выраженного снижения тонуса сосудов у детей I группы сохранялось недостаточное гемодинамическое обеспечение головного мозга за счет более низких скоростных показателей кровотока с достоверными различиями значений систолической скорости (возрастная норма  $V_{\max}$  -  $89,9 \pm 10,0$  см/сек) -  $79,3 \pm 20,04$  см/сек против  $83,4 \pm 18,27$  см/сек в группе сравнения ( $p=0,036$ ) и тенденции к более низким значениям диастолической скорости (возрастная норма  $V_{\min}$  -  $33,4 \pm 4,1$  см/сек) -  $31,1 \pm 9,08$  см/сек против  $32,5 \pm 9,78$  см/сек ( $p>0,05$ ) соответственно. У здоровых детей на протяжении всего периода наблюдения на фоне тенденции к снижению тонуса сосудов гемодинамические показатели кровотока планомерно увеличивались, соответствуя возрастным закономерностям развития [38, 57, 69, 287, 356].

Таблица 57. Динамика линейных скоростей церебрального кровотока у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>V max, см/сек, M±σ</i>							
1 мес	52,0±10,73	52,3±10,85	52,7±10,76	51,7±11,73	52,5±10,32	53,9±12,48	76,2±10,0 8
	52,4±10,79**			52,7±11,42**			
	I гр – II гр p=0,936; I гр – III гр p=0,0001; II гр – III гр p=0,0001						
3мес	80,7±16,32*	89,1±14,86	85,1±10,58	81,7±14,27	86,3±12,32	82,6±12,82	84,3±7,15
	1п-2п p=0,049			-			
	85,3±14,85			84,9±12,14			
I гр – II гр p=0,742; I гр – III гр p=0,779; II гр – III гр p=0,902							
6мес	88,8±13,87	90,1±14,54	85,3±13,42	89,3±13,34	89,6±11,64	83,3±15,12	88,5±8,23
	87,8±13,99			87,0±13,18			
	I гр – II гр p=0,987; I гр – III гр p=0,742; II гр – III гр p=0,753						
1год	76,3±18,33	79,6±21,20	80,6±20,10	82,7±13,72	85,4±15,42	83,8±11,46	89,7±7,75
	79,3±20,04# **			83,4±18,27**			
	I гр – II гр p=0,036; I гр – III гр p=0,001; II гр – III гр p=0,039						
<i>V min, см/сек, M±σ</i>							
1 мес	11,3±3,39*	11,9±4,11	13,3±3,64#	12,4±5,19	13,2±3,42	16,7±4,53	22,3±3,48
	1п-3п p=0,004			-			
	12,3±4,02# **			14,1±4,88**			
I гр3п – II гр3п p=0,017; I гр – II гр p=0,005; I гр – III гр p=0,0001; II гр – III гр p=0,0001							
3мес	24,2±7,44*	28,1±6,86	29,3±5,06	25,9±3,82	28,5±5,61	28,8±4,48	29,2±2,12
	1п-2п p=0,007; 1п-3п p=0,002			-			
	27,1±6,12			27,9±3,93			
I гр – II гр p=0,937; I гр – III гр p=0,704; II гр – III гр p=0,651							
6мес	33,0±8,80	33,8±6,44	33,9±6,78	33,6±6,19	33,3±4,65	33,4±3,76	33,2±2,12
	33,6±7,11			33,5±5,47			
	I гр – II гр p=0,930; I гр – III гр p=0,950; II гр – III гр p=0,971						
1год	31,1±7,55	30,5±9,42	32,8±9,34	32,2±10,26	31,3±9,38	33,5±7,82	33,4±3,32
	31,1±9,08			32,5±9,78			
	I гр – II гр p=0,987; I гр – III гр p=0,742; II гр – III гр p=0,753						
<i>V венозного кровотока, см/сек, M±σ</i>							
1мес	8,3±2,99	7,5±1,86	7,6±1,76	7,1±2,46	7,3±1,25	7,7±1,86	9,2±3,15
	7,8±2,30**			7,4±1,91**			
	I гр – II гр p=0,657; I гр – III гр p=0,0002; II гр – III гр p=0,0002						
3мес	12,9±3,04*	14,4±2,47	14,4±2,02	13,1±3,16	13,6±3,45	13,5±2,29	12,3±3,67
	1п-3п p=0,003			-			
	13,7±2,57			13,4±3,36			
I гр – II гр p=0,736; I гр – III гр p=0,409; II гр – III гр p=0,533							
6мес	14,2±3,01	14,1±2,01	14,1±2,38	13,9±3,34	13,8±2,25	13,6±2,46	12,6±2,46
	14,1±2,39**			13,5±2,78			
	I гр – II гр p=0,232; I гр – III гр p=0,004; II гр – III гр p=0,351						
1год	14,4±4,11	14,0±2,11	13,6±2,32	13,9±3,64	13,9±3,37	13,2±2,73	12,4±3,87
	13,9±2,74**			13,4±2,97			
	I гр – II гр p=0,849; I гр – III гр p=0,021; II гр – III гр p=0,370						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Среди пациентов I группы в период спазма сосудов артериального русла отмечалось выраженное снижение венозной гемодинамики до  $7,8 \pm 2,30$  см/сек (возрастная норма 8-12 см/сек). В период восстановительных процессов в возрасте 6 месяцев, напротив, зарегистрировано обогащение венозного кровотока с повышением показателей до  $14,1 \pm 2,39$  см/сек (возрастная норма 10-12 см/сек) и тенденцией к превышению результатов детей группы сравнения ( $13,5 \pm 2,78$ ,  $p > 0,05$ ). Стабилизация показателей венозной гемодинамики до возрастных значений у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения зарегистрирована только в возрасте 1 год (возрастная норма 12-15 см/сек).

Показано, что за пределами неонатального периода выраженность динамических изменений мозгового кровотока у детей, рожденных оперативным путем, в меньшей степени связана с экстренностью извлечения путем КС. К возрасту 1 год зарегистрирована высокая и сопоставимая частота пролонгированных нарушений тонуса церебральных сосудов как у извлеченных по экстренным показаниям, так и у рожденных плановым КС: среди недоношенных - 85,9% (110/128) и 78,5% (33/42) ( $p > 0,05$ ), среди доношенных пациентов - 71,1% (32/45) и 65,3% (49/75) ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Таким образом, среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных оперативным путем установлены более выраженные и пролонгированные нарушения ауторегуляции церебральной гемодинамики с формированием к возрасту 1 год резидуальных изменений сосудистого тонуса вне зависимости от экстренности примененного КС. Резидуальные сосудистые нарушения, ухудшавшие гемодинамическое обеспечение головного мозга, несомненно, оказывали негативное влияние на созревание его функциональной активности в раннем возрасте.

#### 4.5. Динамика биоэлектрической активности головного мозга у детей исследуемых групп на первом году жизни

По мере формирования функциональной активности головного мозга среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения во втором полугодии жизни преобладающей стала дисфункция регуляторных систем головного мозга. У детей I группы в сравнении с естественно рожденными дисфункция ГМ зарегистрирована с более высокой частотой как в возрасте 6 месяцев - 84,8% против 71,3% в группе сравнения ( $\chi^2=12,62$ ,  $p=0,0004$ ), так и к возрасту 1 год - 77,9% против 63,7% ( $\chi^2=11,32$ ,  $p=0,0008$ ) с достоверными различиями среди доношенных пациентов – 69,1% против 50,6% ( $\chi^2=6,71$ ,  $p=0,009$ ) (табл. 58). Наиболее высокая частота дисфункциональных нарушений головного мозга к возрасту 1 год установлена среди незрелых детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели (85,8%).

Среди пациентов, перенесших гипоксию, на протяжении второго полугодия жизни доля детей с возрастным паттерном ЭЭГ была достоверно ниже у извлеченных путем КС, и к возрасту 1 год составляла 20% против 32,9% в группе сравнения ( $\chi^2=10,12$ ,  $p=0,001$ ) с достоверными различиями среди доношенных детей (30% против 49,3%,  $\chi^2=7,37$ ,  $p=0,006$ ). Следует отметить, что у здоровых детей на протяжении всего периода наблюдения преобладающим был возрастной паттерн ЭЭГ, что достоверно отличало детей контрольной группы от детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения.

Таблица 58. Динамика созревания биоэлектрической активности головного мозга у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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		
<i>Возрастной паттерн ЭЭГ</i>								
6 мес	1 (2,3%)*	16 (12,5%)	21 (17,5%)#	3 (10%)*	16 (20%)	28 (37,3%)	50 (87,7%)	
	1п-2п p=0,044, 1п-3п p=0,008			1п-3п p=0,003				
	38 (13,1%)# **			47 (25,4%) **				
	Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=9,65$ , p=0,001; Iгр – IIгр $\chi^2=11,63$ , p=0,0004; Iгр – IIIгр $\chi^2=140,11$ , p=0,0001; IIгр- IIIгр $\chi^2=70,45$ , p=0,0001							
1 год	2 (4,7%)*	20 (15,6%)	36 (30%)#	6 (20%)*	18 (22,5%)	37 (49,3%)	51 (89,4%)	
	1п-3п p=0,000			1п-3п $\chi^2=7,62$ , p=0,005				
	58 (20%)# **			61 (32,9%) **				
	Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=7,37$ , p=0,006; Iгр – IIгр $\chi^2=10,12$ , p=0,001; Iгр – IIIгр $\chi^2=106,72$ , p=0,0001; IIгр- IIIгр $\chi^2=55,95$ , p=0,0001							
<i>Дисфункция регуляторных систем</i>								
6мес	37(88,1%)	111(86,8%)	98(81,7%)#	24(80%)	61(76,2%)	47(62,6%)	7 (12,2%)	
	246(84,8%)# **			132(71,3%) **				
	Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=8,74$ , p=0,003; Iгр – IIгр $\chi^2=12,62$ , p=0,0004; Iгр – IIIгр $\chi^2=126,94$ , p=0,0001; IIгр- IIIгр $\chi^2=62,19$ , p=0,0001							
1год	36(85,8%)*	107(83,6%)	83(69,1%)#	21(70%)	59(73,7%)	38(50,6%)	6 (10,5%)	
	1п-3п $\chi^2=4,37$ , p=0,036							
	226(77,9%)# **			118(63,7%) **				
	Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=6,71$ , p=0,009; Iгр – IIгр $\chi^2=11,32$ , p=0,0008; Iгр – IIIгр $\chi^2=97,68$ , p=0,0001; IIгр- IIIгр $\chi^2=49,47$ , p=0,0001							
<i>Нарушения в цикле сна</i>								
6мес	26(61,9%)	70(54,6%)	59(49,1%)	15 (50%)	38(47,5%)	29(38,6%)	4(7%)	
	155(53,4%) **			82(44,3%) **				
	Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0001; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,0001							
1год	22(52,3%)	65 (50,7%)	54 (45%)#	12(40%)	36(45%)	23(30,6%)	2 (3,5%)	
	141(48,6%)# **			71(38,3%) **				
	Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=3,97$ , p=0,046; Iгр – IIгр $\chi^2=4,79$ , p=0,028; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0001; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,0002							
<i>Пароксизмальные нарушения</i>								
6мес	15(35,7%)	41(32%)	39(32,5%)	9(30%)	23(28,5%)	18(24%)	0	
	95 (32,7%) **			50(27%) **				
	Iгр – IIгр $\chi^2=1,75$ , p=0,186; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0002; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,0003							
1год	16(38%)	45(35,1%)	29(24,1%)	9(30%)	23(28,5%)	15(20%)	0	
	90(31%) **			47(25,4%) **				
	Iгр – IIгр $\chi^2=1,74$ , p=0,187; Iгр – IIIгр критерий Фишера p=0,0002; IIгр- IIIгр критерий Фишера p=0,0003							
<i>Патологические паттерны ЭЭГ</i>								
6 мес	4 (9,5%)	1(0,7%)	1(0,8%)	3 (10%)	3 (3,7%)	0	0	
	6 (2%)			6 (3,2%)				
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,63$ , p=0,427; критерий Фишера Iгр – IIIгр p=0,337; IIгр- IIIгр p=0,195							
1год	4 (9,5%)	1(0,7%)	1(0,8%)	3 (10%)	3 (3,7%)	0	0	
	6 (2%)			6 (3,2%)				
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,63$ , p=0,427; критерий Фишера Iгр – IIIгр p=0,337 и IIгр- IIIгр p=0,195							

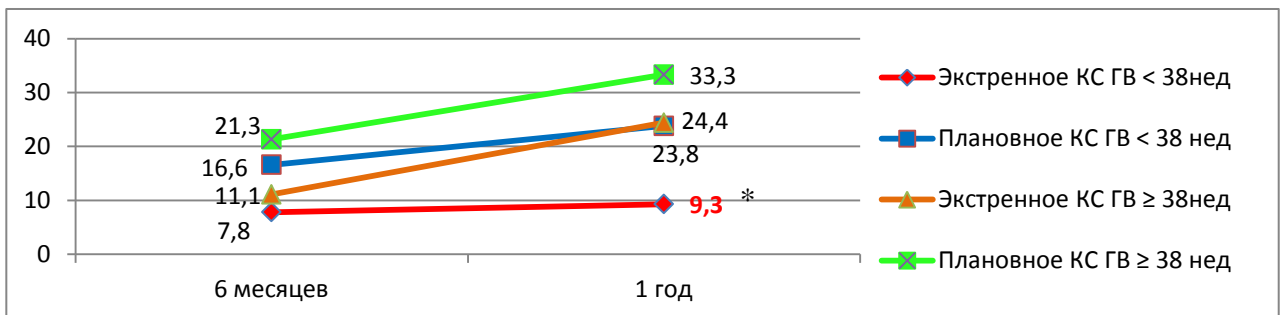
Примечание: суммарный процент превышает 100, т.к. имело место сочетание изменений; \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; # - достоверность межгрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05

Во втором полугодии жизни у детей, перенесших гипоксию, на фоне преобладающей дисфункции лимбических и ретикулярных структур с высокой частотой было выявлено нарушение в цикле сна, диагностируемое по совокупности ЭЭГ-критериев (правильности фазовой градации цикла сна, продолжительности периода спокойного сна, амплитудно-частотным характеристикам преобладающей активности в периоде спокойного сна, продукции «веретен сна», их амплитудно-частотным характеристикам и топографии распределения). В возрасте 6 месяцев нарушения в цикле сна в группах сравнения были сопоставимы, но с тенденцией к большей частоте у детей I группы (53,4% против 44,3%,  $p > 0,05$ ). К возрасту 1 год у детей, извлеченных путем КС, выявленная патология зарегистрирована значительно чаще, чем у естественно рожденных детей (48,6% против 38,3%,  $\chi^2 = 4,79$ ,  $p = 0,028$ ) при значимых различиях среди доношенных детей (45% против 30,6%,  $\chi^2 = 3,97$ ,  $p = 0,046$ ), но при наиболее высокой частоте нарушений у незрелых детей, извлеченных абдоминальным путем на сроках 32-34 недели (52,3%).

У детей I группы во втором полугодии показана тенденция к более высокой частоте пароксизмальных нарушений в паттерне ЭЭГ, которые к возрасту 1 год сохранялись у 31% против 25,4% в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Патологические паттерны ЭЭГ, характеризующие грубое искажение формирования биоэлектрической активности головного мозга и коррелирующие с неблагоприятным неврологическим исходом (ДЦП, симптоматическая эпилепсия), в сравниваемых группах на протяжении второго полугодия и к возрасту 1 год были единичны и частота их была сопоставима (2% и 3,2%,  $p > 0,05$ ).

У детей, внутриутробное состояние которых способствовало извлечению путем экстренного КС, выявлены замедленные процессы созревания биоэлектрической активности головного мозга в сравнении с детьми, рожденными плановым КС (рис. 21). У недоношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, частота возрастного паттерна ЭЭГ к возрасту 1 год была

значительно ниже в сравнении с детьми аналогичного возраста, извлеченными плановым КС (9,3% (12/128) против 23,8% (10/42),  $\chi^2=5,85$ ,  $p=0,015$ ). У доношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, показана тенденция к более низкой частоте возрастного паттерна ЭЭГ (24,4% (11/45) против 33,3% (25/75),  $p>0,05$ ) при сравнении с детьми аналогичного возраста, извлеченными плановым КС.



Примечание: \* - достоверность различий при  $p<0,05$

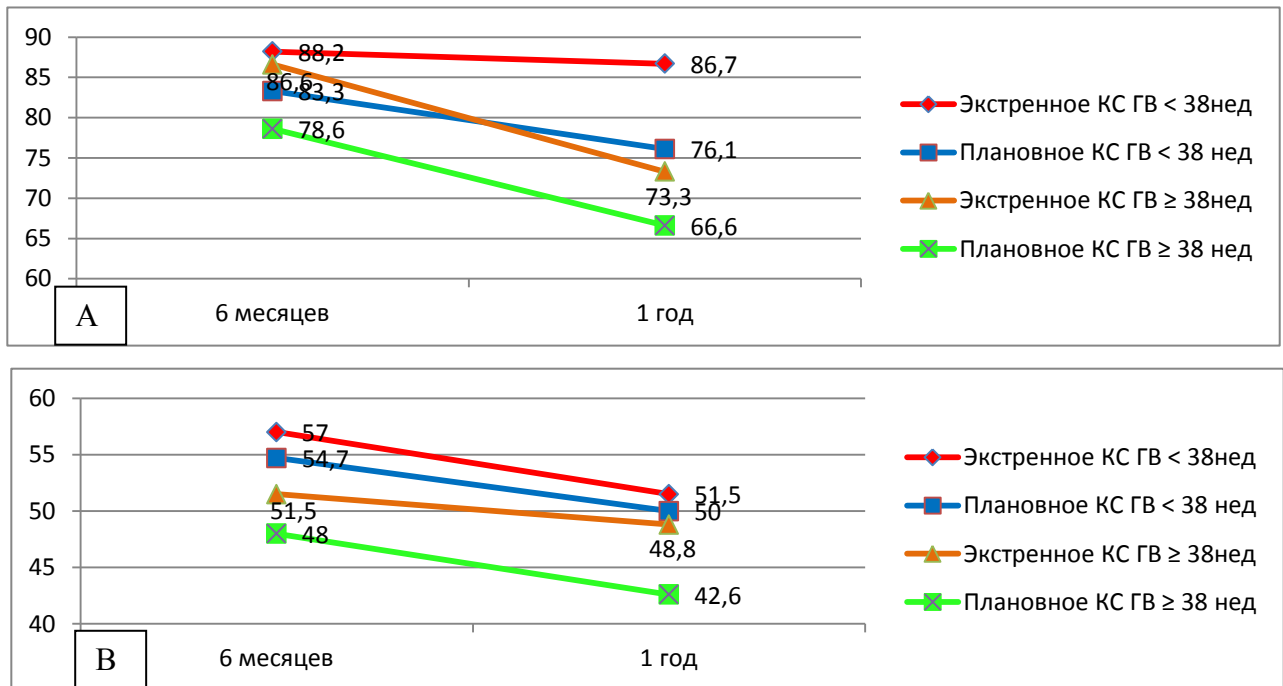
Рисунок 21. Динамика частоты возрастного паттерна ЭЭГ у детей I группы в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

К возрасту 1 год у детей, рожденных абдоминальным путем по экстренным показаниям, вне зависимости от гестационного возраста показана явная тенденция к более высокой частоте дисфункции регулирующих систем головного мозга, а также нарушений в цикле сна в сравнении с детьми, рожденными путем КС, проведенном в плановом порядке, с наиболее высокой частотой функциональных нарушений ЦНС у недоношенных детей (рис. 22).

Таким образом, динамический контроль показателей функциональной активности головного мозга выявил среди пациентов, перенесших внутриутробную гипоксию, у детей, извлеченных путем КС, особенно по экстренным показаниям, замедленные темпы созревания биоэлектрической активности головного мозга с превалированием во втором полугодии жизни



дисфункциональных изменений и формированием к возрасту 1 год нарушений в цикле сна.



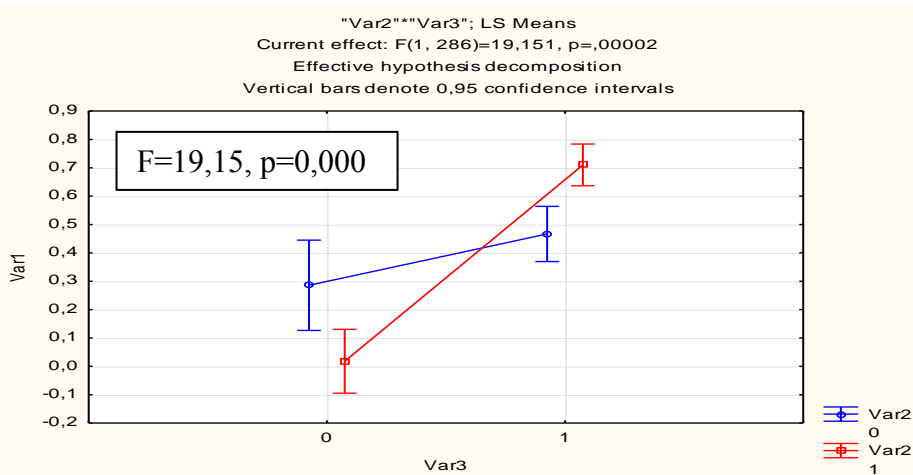
Примечание: А – дисфункция регулирующих систем головного мозга, В – нарушения в цикле сна

Рисунок 22. Динамика частоты дисфункции регулирующих систем головного мозга и нарушений сна у детей в зависимости от экстренности извлечения путем кесарева сечения

Учитывая тот факт, что нарушения в цикле сна у детей раннего возраста, как наиболее частое клиническое проявление дисфункции головного мозга, могут негативно сказаться на дальнейшем психомоторном развитии, формировании когнитивных возможностей ребенка, его обучаемости, на особенностях эмоционально-волевой сферы и, следовательно, социализации в более старшем возрасте [32, 82, 302, 328], а также сложность своевременной диагностики нарушений сна на первом году жизни, мы предложили и запатентовали способ прогнозирования нарушений сна в раннем возрасте у детей группы риска на основании расчетных индексированных показателей фоновых нарушений паттерна ЭЭГ-сна у новорожденных детей. Получен патент на изобретение (№ 2639862 от 22.12.2017) «Способ прогнозирования формирования нарушений сна у

детей из группы высокого перинатального риска в неонатальном периоде». Предложенный способ применяется в неонатальном периоде до развития стойких нарушений со стороны ЦНС, что позволяет своевременно выявлять нарушение созревания биоэлектрической активности головного мозга, прогнозировать нарушение сна на первом году жизни и своевременно проводить корригирующие мероприятия (медикаментозные и немедикаментозные).

Для этого мы применяли электроэнцефалографическое исследование головного мозга у доношенных детей в возрасте 7-14 дней, а у недоношенных в скорректированном возрасте 36-38 недель в режиме естественного дневного сна. Проводили количественную оценку фазы спокойного сна с расчетом индекса каудально-рострального градиента (ИКРГ) и продолжительности интервалов (ПИ) между вспышками дельта активности. Повышение ИКРГ более 2,0 и ПИ более 6сек позволяло прогнозировать формирование нарушения сна на первом году жизни ( $F=19,15$ ,  $p=0,0001$ ;  $RR = 2,64$  (95%ДИ 1,35 – 5,17,  $\chi^2 = 27,96$   $p=0,0001$ ) (рис. 23). Установлена чувствительность предлагаемого метода – 81,7%, специфичность – 93,2%, а также его точность- 87% (табл. 59).



Примечание: Var1 – нарушения сна; Var2 - ИКРГ более 2,0; Var3 - ПИ более 6сек

Рисунок 23. Оценка значимости выявленного предиктора в прогнозировании формирования нарушений сна на первом году жизни

Таблица 59. Оценка качества предлагаемого метода

Фактически	Результаты применения метода		Всего
	Энцефалопатия с расстройствами сна	Без патологии	
Энцефалопатия с расстройствами сна	178	36	218
Без патологии	17	177	190
Всего	195	213	408

Принципиальное отличие заключается в том, что предлагается использовать количественные характеристики фоновой активности периода спокойного сна, исключая субъективную оценку.

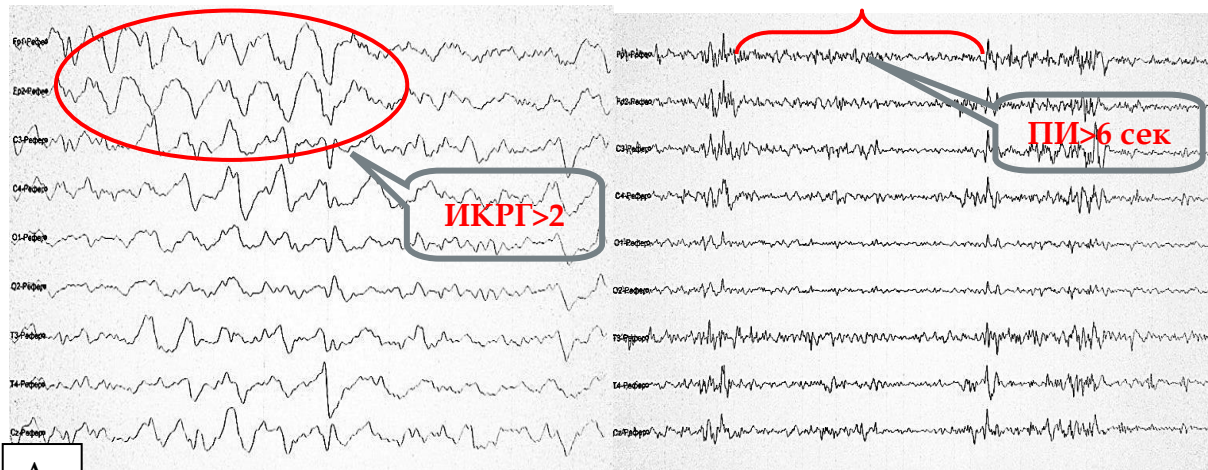
Клинический пример. Ребенок С., от 2 беременности, 1 родов; на фоне перенесенной гипоксии по тяжести состояния вынужденно извлечен путем экстренного кесарева сечения на сроке гестации 34-35 недель, с массой тела 2280гр, с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. Из анамнеза известно, что мать имела отягощенный соматический статус: хронический пиелонефрит, вирусный гепатит. Данная беременность вторая (1-мед.аборт, 2-настоящая). Беременность протекала на фоне носительства ЦМВ, ВПГ, уреоплазмоза; неоднократной угрозы прерывания беременности; преэклампсии тяжелой степени. По состоянию женщины и ухудшению состояния плода на фоне преждевременной отслойки плаценты, начавшегося кровотечения и угрозы асфиксии плода досрочно родоразрешена абдоминальным путем. Ребенок находился в отделении реанимации в течение 10 суток, в течение 5 суток проводилось ИВЛ. В отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ребенок пребывал без матери, детализировать анамнестические данные не представлялось возможным. По результатам комплексного клинико-инструментального обследования диагностирована ЦИ 2ст, синдром угнетения. Количественная оценка мышечно-постурального тонуса и рефлексов по шкале «Infanib» соответствовала диапазону «патология» - 40 баллов. В СВ 36-37недель проведена электроэнцефалография в состоянии естественного сна. Результат ЭЭГ: сон структурирован на фазы; в период спокойного сна - альтернирующая полиморфная активность: вспышки 1,2-3,2Гц, амплитудой 52-168мкВ

(амплитудный максимум смещен во фронтальные отделы), интервалы между вспышками 6-13сек (норма до 6 сек) с периодами частичного подавления активности до 4-15мкВ (норма > 20мкВ) – излишне прерывистый паттерн ЭЭГ (задержка созревания БЭА головного мозга) (рис. 24, А). Согласно предлагаемому способу у ребенка ИКРГ=2,1, ПИ=9-14сек, что соответствовало заявляемым параметрам прогнозируемого нарушения сна.

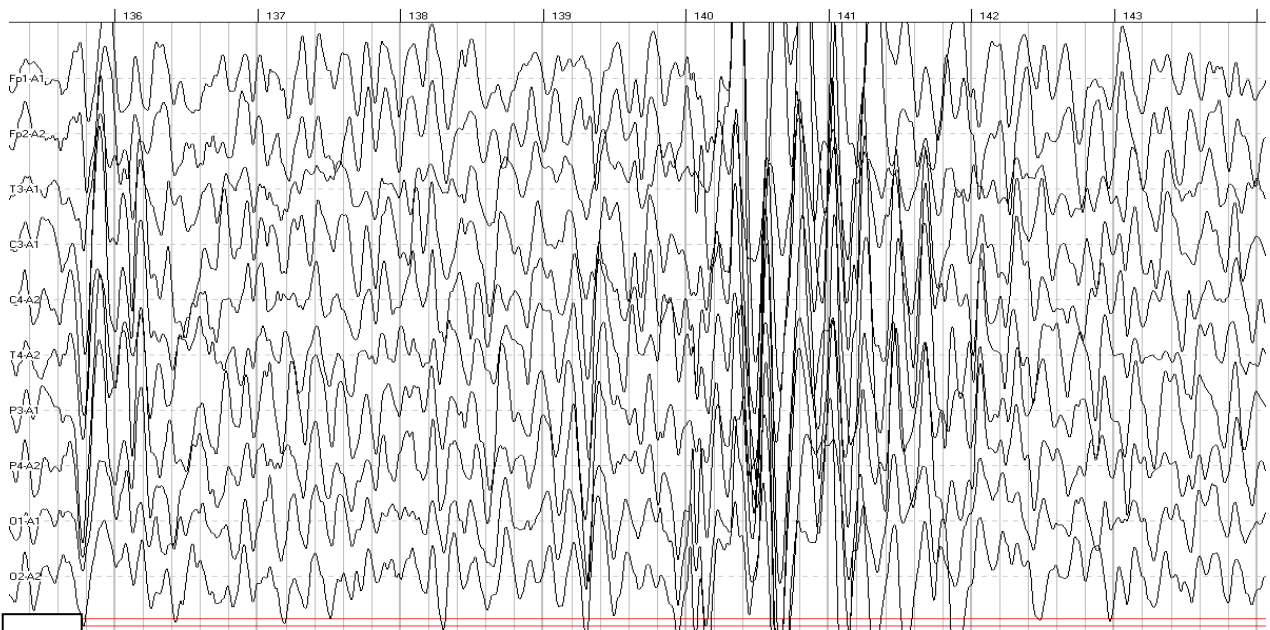
При использовании способа-прототипа сумма составляла 3 балла; нарушений сна не выявлено, прогноз не подтверждался.

В СВ 1 год предъявлялись жалобы на длительное укладывание в вечернее время, спит вместе с родителями, частые пробуждения (до 3-4 раз), засыпает с бутылочкой, двигательное беспокойство во сне; в дневное время – гиперактивен, дневной сон нестабильный (1-2 раза) в течение 1,5-2 часов. При обследовании ребенка количественная оценка по шкале «Infanib» соответствовала диапазону «транзиторное нарушение» - 78 баллов. При оценке психомоторного развития по шкале CAT/CLAMS выявлена диссоциация развития (коэффициент моторного развития 70, коэффициент познавательного развития – 75, коэффициент речевого развития – 68). Результат ЭЭГ: сон недостаточно четко структурирован на фазы; доминирует полиморфная активность 1,9-5,0Гц 116-210мкВ, зональность сглажена. Сомногенная активность в виде единичных редуцированных фрагментов 7,9-8,4Гц 46-97мкВ, продукция значительно снижена до 2-4 в мин. В большом индексе билатерально-синхронные вспышки в дельта-тета диапазоне 2,9-4,7Гц, высокоамплитудные, гиперсинхронные, заостренные 250-445мкВ. Нарушение фазовой организации цикла сна, процесса его углубления и длительного поддержания на фоне дисфункции лимбико-ретикулярных структур (рис 24, В). Прогноз по заявляемому способу подтвердился.

При использовании способа-прототипа сумма составляла 11 баллов; нарушение сна подтверждалось.



А



В

Примечание: ИКРГ - индекс каудально-рострального градиента; ПИ – продолжительность интервалов

Рисунок 24. Фрагменты ЭЭГ ребенка С. в возрасте 6 суток (А) и в возрасте 1 год (В) (объяснения в тексте)

#### 4.6. Динамика показателей периферического кровотока у детей исследуемых групп на первом году жизни

На фоне постепенного восстановления структурно-функциональных показателей сердца у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа

рождения показана позитивная динамика показателей периферического кровотока. В целом трансформация тонуса ренальных сосудов соответствовала фазности изменений гемодинамики восстановительного периода у детей, перенесших гипоксически-ишемические повреждения [27] (табл. 60).

Таблица 60. Динамика резистентности ренальных сосудов у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>RI, M±σ</i>							
1мес	0,85±0,01*	0,82±0,02	0,79±0,01	0,85±0,02*	0,81±0,01	0,78±0,01	0,79±0,01
	1п-3п p=0,038			1п-3п p=0,040			
	0,82±0,01**			0,81±0,01**			
	Iгр – IIгр p=0,526; Iгр – IIIгр p=0,042; IIгр- IIIгр p=0,043						
3мес	0,79±0,02	0,76±0,01	0,78±0,02	0,79±0,01	0,77±0,01	0,78±0,01	0,78±0,02
	0,77±0,02			0,78±0,01			
	Iгр – IIгр p=0,650; Iгр – IIIгр p=0,633; IIгр- IIIгр p=0,628						
6мес	0,73±0,02*	0,75±0,01	0,78±0,01	0,74±0,01*	0,75±0,01	0,78±0,01	0,78±0,01
	1п-3п p=0,040			1п-3п p=0,042			
	0,75±0,01**			0,75±0,01**			
	Iгр – IIгр p=0,842; Iгр – IIIгр p=0,043; IIгр- IIIгр p=0,043						
1год	0,72±0,02*	0,75±0,01	0,78±0,01	0,73±0,01*	0,76±0,02	0,78±0,01	0,78±0,01
	1п-3п p=0,040			1п-3п p=0,036			
	0,75±0,01**			0,75±0,01**			
	Iгр – IIгр p=0,916; Iгр – IIIгр p=0,043; IIгр- IIIгр p=0,043						

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при  $p < 0,05$

К окончанию неонатального периода в «фазу спазма» у детей групп сравнения отмечалось повышение резистентности сосудистого русла с тенденцией к более высоким значениям RI у детей I группы ( $0,82 \pm 0,01$  против  $0,81 \pm 0,01$ ,  $p > 0,05$ ). Наиболее высокие и сопоставимые значения RI зарегистрированы у незрелых детей 1-х подгрупп вне зависимости от способа рождения.

Дальнейшее наблюдение показало, что за пределами неонатального периода происходило постепенное и сопоставимое снижение тонуса сосудов и скоростные показатели ренального кровотока у детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения не выходили за пределы возрастных норм. На фоне снижения сосудистого тонуса в восстановительном периоде происходило закономерное повышение как систолической, так и диастолической скоростей ренального кровотока, что, несомненно, способствовало улучшению перфузии почек (табл. 61). Наиболее низкие скоростные показатели отмечены среди недоношенных детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем кесарева сечения, на протяжении всего периода наблюдения. Динамика венозного кровотока в группах сравнения была сопоставима.

Следует отметить, что у здоровых детей на протяжении всего периода наблюдения на фоне стабильного тонуса ренальных сосудов регистрировалось постепенное повышение линейных скоростей кровотока, соответствующее возрастным критериям формирования ренальной гемодинамики у детей раннего возраста [151, 164].

Таким образом, оценка динамики показателей ренального кровотока показала стадийность изменений у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения. В силу известной «жесткой» нормируемости ренального кровотока за пределами неонатального периода существенных различий в группах сравнения выявлено не было, а гемодинамические показатели не выходили за рамки возрастных значений.

Таблица 61. Динамика линейных скоростей ренального кровотока у детей исследуемых групп на первом году жизни

Возраст	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	
<i>V max, см/сек, M±σ</i>							
1 мес	50,6±15,70	52,6±15,83	53,1±12,24	50,9±13,43	53,4±14,27	53,9±12,48	60,3±10,4 2
	52,1±15,02			52,8±13,35			
	Iгр – IIгр p=0,849; Iгр – IIIгр p=0,473; IIгр- IIIгр p=0,428						
3мес	63,5±13,12	66,2±9,86	67,7±8,49	63,9±9,32	66,6±8,34	68,1±7,68	68,5±7,39
	66,1±9,37			66,5±8,72			
	Iгр – IIгр p=0,950; Iгр – IIIгр p=0,706; IIгр- IIIгр p=0,671						
6мес	64,5±9,81	65,3±8,67	69,2±12,51	64,1±8,34	66,7±8,52	69,3±10,46	69,4±8,41
	66,1±10,98			66,7±9,43			
	Iгр – IIгр p=0,915; Iгр – IIIгр p=0,706; IIгр- IIIгр p=0,664						
1год	70,4±12,77	71,5±9,43	73,3±8,72	70,8±9,72	72,1±8,58	73,5±8,64	73,7±7,75
	71,8±10,67			72,4±8,39			
	Iгр – IIгр p=0,749; Iгр – IIIгр p=0,509; IIгр- IIIгр p=0,657						
<i>V min, см/сек, M±σ</i>							
1 мес	6,1±3,19*	7,3±3,12*	9,7±3,25	6,9±3,22	7,5±3,30	9,8±3,16	10,3±3,30
	1п-3п p=0,000; 2п-3п p=0,036			-			
	7,4±3,65**			7,7±3,43			
Iгр – IIгр p=0,178; Iгр – IIIгр p=0,046; IIгр- IIIгр p=0,377							
3мес	14,6±5,91*	14,3±2,96*	17,2±4,54	14,9±3,49	15,1±3,17	16,8±4,36	16,6±2,12
	1п-3п p=0,028; 2п-3п p=0,025			-			
	15,5±6,08			15,4±3,58			
Iгр – IIгр p=0,860; Iгр – IIIгр p=0,715; IIгр- IIIгр p=0,696							
6мес	17,2±3,54*	17,8±3,25	19,5±2,31	17,9±3,37	18,3±3,45	19,1±3,08	18,9±2,12
	1п-3п p=0,037			-			
	17,8±3,79			18,4±3,22			
Iгр – IIгр p=0,713; Iгр – IIIгр p=0,832; IIгр- IIIгр p=0,856							
1год	19,8±3,78*	20,2±3,14	22,0±3,09	20,2±3,25	21,4±3,18	22,8±3,27	24,1±3,32
	1п-3п p=0,008			-			
	21,2±3,42			21,5±3,28			
Iгр – IIгр p=0,908; Iгр – IIIгр p=0,644; IIгр- IIIгр p=0,657							
<i>V венозного кровотока, см/сек, M±σ</i>							
1мес	12,3±4,24	12,7±3,16	12,9±3,01	12,4±2,48	12,8±3,52	12,9±3,25	12,6±3,15
	12,7±3,81			12,7±3,76			
	Iгр – IIгр p=0,943; Iгр – IIIгр p=0,866; IIгр- IIIгр p=0,862						
3мес	18,9±4,01*	19,3±2,54	21,7±3,67	19,1±3,23	19,6±3,26	21,3±3,73	21,7±3,67
	1п-3п p=0,000			-			
	20,3±4,15			20,7±3,44			
Iгр – IIгр p=0,915; Iгр – IIIгр p=0,741; IIгр- IIIгр p=0,757							
6мес	22,0±3,43	22,6±3,52	21,8±2,61	22,0±2,83	21,8±3,64	22,0±3,08	22,3±2,46
	21,9±3,06			21,9±3,35			
	Iгр – IIгр p=0,931; Iгр – IIIгр p=0,805; IIгр- IIIгр p=0,832						
1год	22,7±3,92	24,5±3,13	23,6±3,27	22,4±3,41	23,9±3,26	24,1±3,58	24,6±3,87
	23,4±3,82			23,7±3,39			
	Iгр – IIгр p=0,916; Iгр – IIIгр p=0,830; IIгр- IIIгр p=0,841						

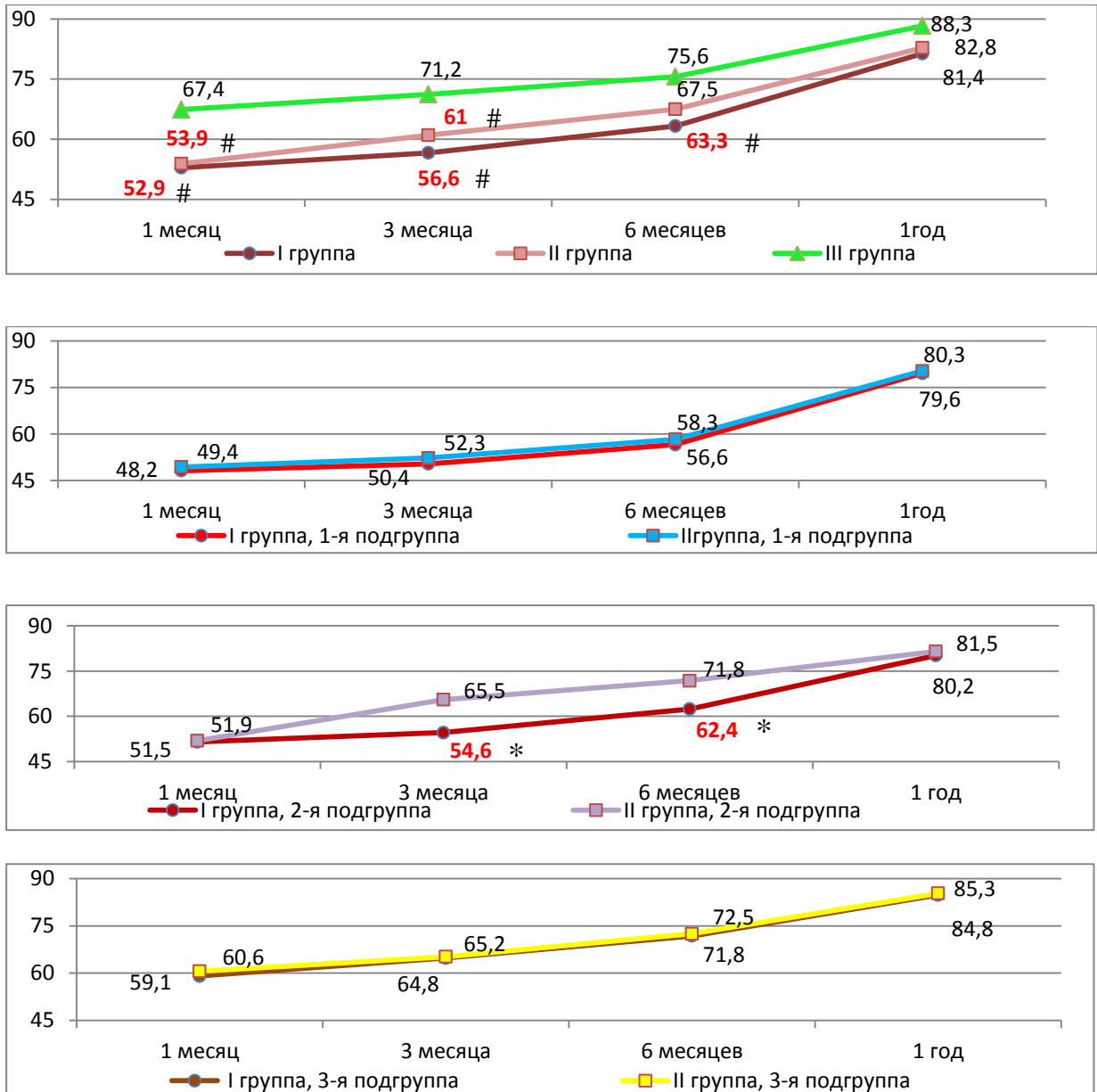
Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при p<0,05; \*\* - достоверность различий со здоровыми детьми при p<0,05



#### 4.7. Неврологический статус детей, перенесших внутриутробную гипоксию, к возрасту 1 год

С целью объективизации динамики психомоторного развития детей исследуемых групп использованы количественные методы оценки с применением шкал «INFANIB» и «CAT/CLAMS». Изучение динамики мышечно-постурального тонуса по шкале «INFANIB» показало более низкие значения среднего оценочного балла у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения на протяжении всего первого года жизни в отличие от здоровых детей (рис. 25).

Наиболее значительные отличия получены на протяжении первого полугодия у детей, извлеченных путем КС, сохранявшиеся с достоверной разницей к 6 месяцам -  $63,3 \pm 4,08$  против  $75,6 \pm 3,32$  у детей контрольной группы ( $p=0,043$ ). К возрасту 1 год средние оценочные баллы у детей групп сравнения приближались к показателям здоровых детей. Среди детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения получены сопоставимые оценочные показатели пациентов аналогичного возраста в 1 и 3 подгруппах на протяжении всего первого года жизни с наиболее низкими значениями у детей, извлеченных путем КС на сроках гестации 32-34 недели. Достоверные различия выявлены у детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС на сроках гестации 35-37 недель, при сравнении с детьми аналогичной зрелости, рожденными естественным путем, как в возрасте 3 месяца ( $54,6 \pm 5,07$  против  $65,5 \pm 4,32$ ,  $p=0,047$ ), так и в возрасте 6 месяцев ( $62,4 \pm 5,12$  против  $71,8 \pm 3,03$ ,  $p=0,049$ ).



Примечание: \* - достоверность отличий детей групп сравнения при  $p < 0,05$ ; # - достоверность отличий детей, перенесших гипоксию, от здоровых детей при  $p < 0,05$

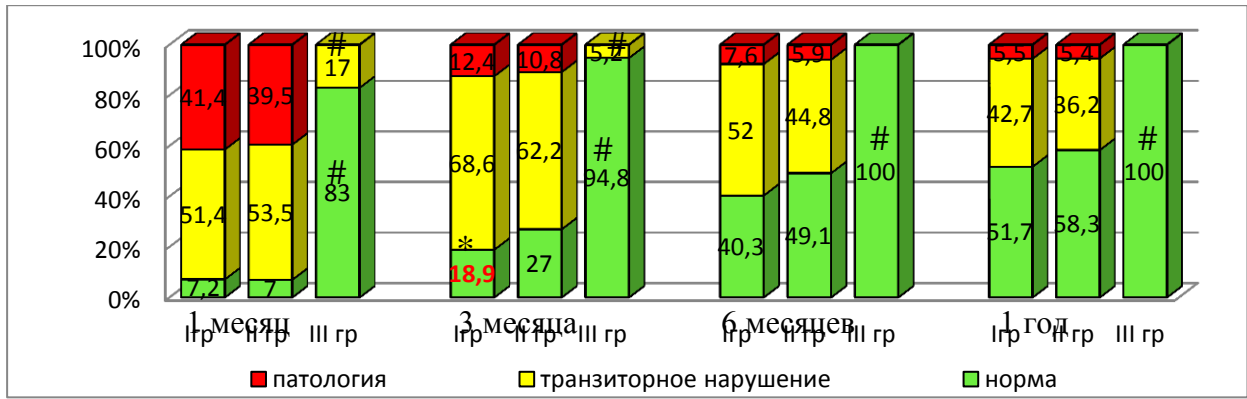
Рисунок 25. Динамика среднего оценочного балла по шкале «INFANIB» у детей исследуемых групп на первом году жизни

Оценка изменений по диапазонам выявила у детей, рожденных абдоминальным путем, на протяжении исследуемого периода более низкую представленность показателей в диапазоне «норма». Достоверные различия в группах сравнения получены в 3 месяца (18,9% (55 детей) против 27% (50 детей)

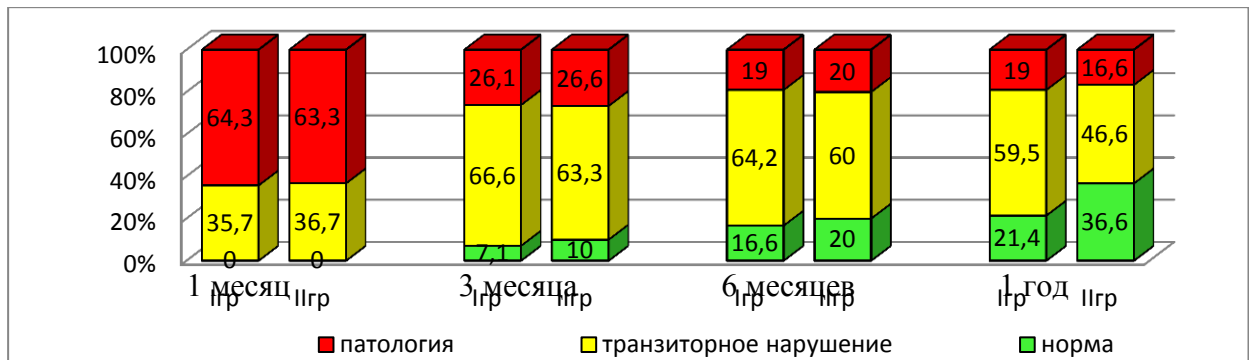
в группе сравнения,  $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,039$ ), в возрасте 1 год у этих детей отмечена тенденция к более низкой частоте «нормы» (51,7% и 58,3%,  $p>0,05$ ) (рис. 26). У детей этой группы в течение всего исследуемого периода показана тенденция к превалированию транзиторных нарушений, которые к возрасту 1 год составляли 42,7% против 36,2% у детей группы сравнения ( $p>0,05$ ). При этом выявлена наиболее высокая частота транзиторных нарушений у недоношенных детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС, на протяжении всего первого года жизни. Достоверные различия показаны у детей, извлеченных путем КС на сроках 35-37 недель, как в возрасте 3 месяца – 78,9% (101 ребенок) против 58,7% (47 детей) ( $\chi^2=9,74$ ,  $p=0,001$ ), так и в возрасте 6 месяцев – 77,3% (99 детей) против 62,5% (50 детей) ( $\chi^2=5,34$ ,  $p=0,020$ ) с тенденцией к более высокой частоте нарушений в возрасте 1 год (65,5% против 60% в группе сравнения,  $p>0,05$ ).

У доношенных детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения во втором полугодии превалировали значения в диапазоне «норма» и к возрасту 1 год частота возрастных показателей была сопоставима (85,8% и 90,6%,  $p>0,05$ ), приближаясь к показателям здоровых детей.

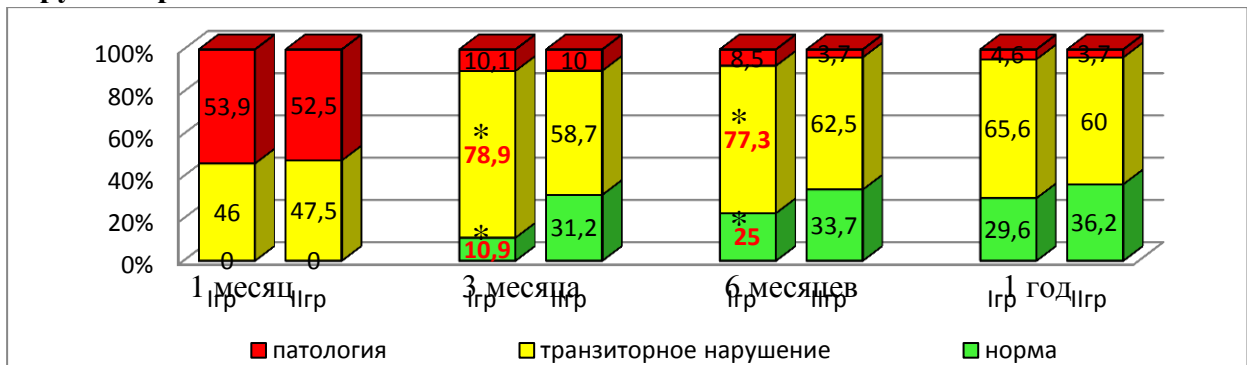
Оценка психомоторного развития по шкале «CAT/CLAMS» среди перенесших гипоксию показала замедленную динамику у детей, извлеченных путем КС. Наиболее низкие и сопоставимые баллы на протяжении всего периода наблюдения выявлены у незрелых детей, перенесших гипоксию и рожденных на сроке 32-34 недели, вне зависимости от способа рождения и к 1 году их коэффициент развития ни по одному из трех изучаемых параметров не достигал возрастной нормы (рис.27).



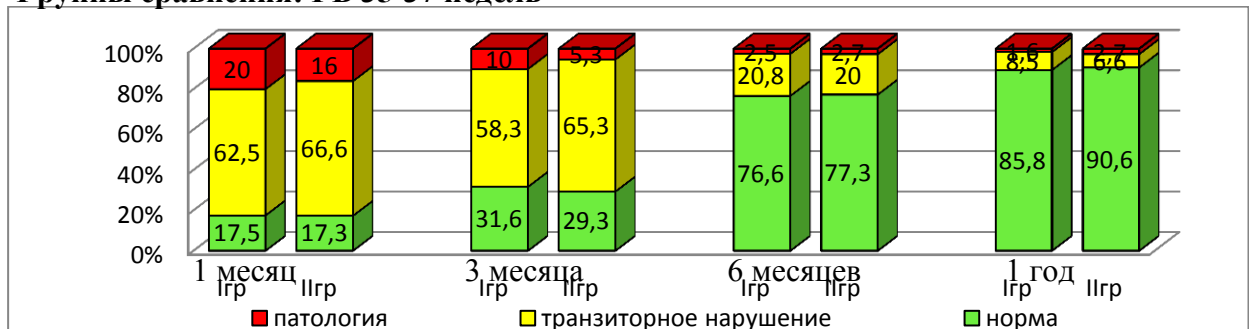
**Исследуемые группы**



**Группы сравнения: ГВ 32-34 недели**



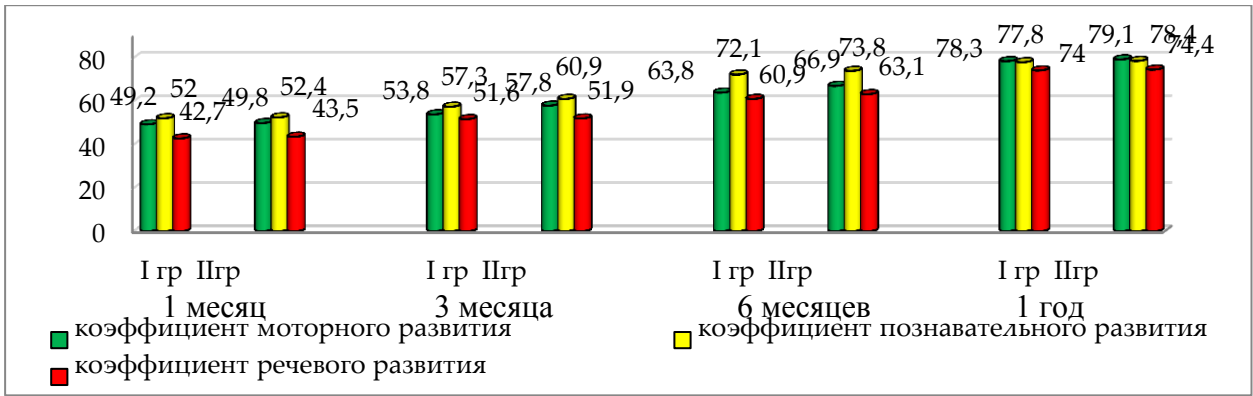
**Группы сравнения: ГВ 35-37 недель**



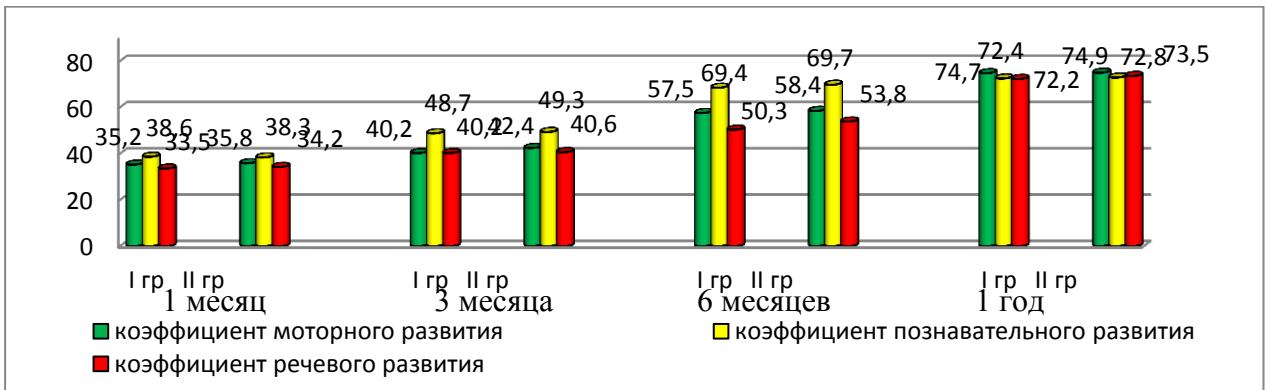
**Группы сравнения: ГВ ≥ 38 недель**

Примечание: \* - достоверность отличий детей групп сравнения при  $p < 0,05$ ; # - достоверность отличий здоровых детей от детей групп сравнения при  $p < 0,05$

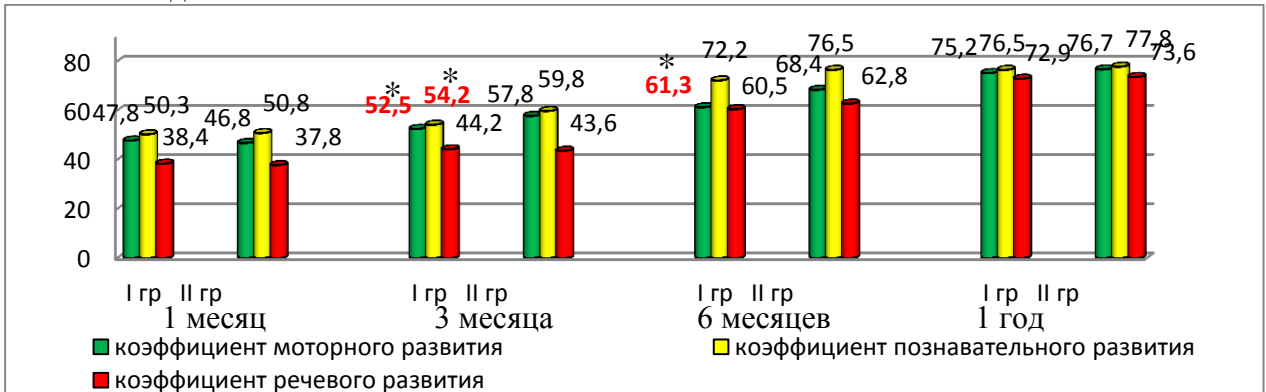
Рисунок 26. Динамика показателей по шкале «INFANIB» у детей исследуемых групп на первом году жизни



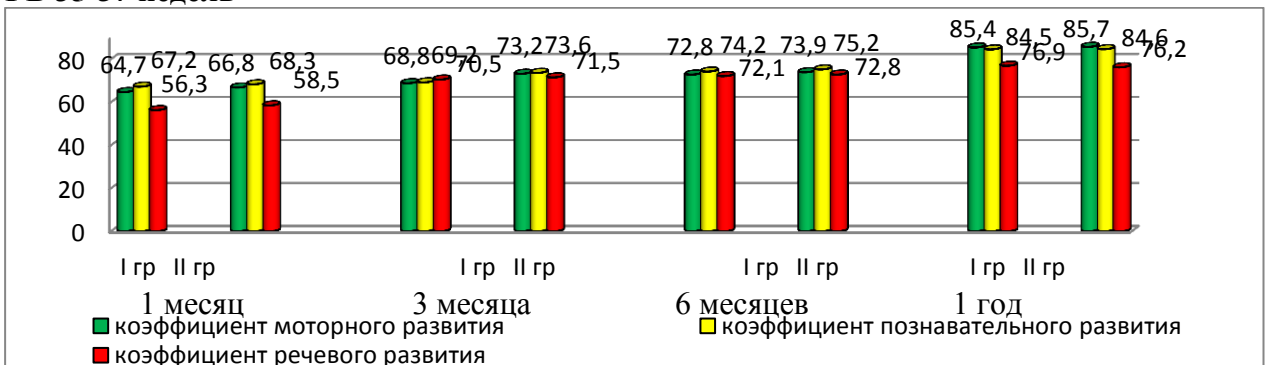
Исследуемые группы



ГВ 32-34 недели



ГВ 35-37 недель



ГВ ≥ 38 недель

Примечание: \* - достоверность отличий детей исследуемых групп при  $p < 0,05$

Рисунок 27. Динамика показателей по шкале «CAT/CLAMS» у детей исследуемых групп на первом году жизни

Значимые различия с более низкими результатами у детей, рожденных абдоминальным путем, установлены в первом полугодии жизни во 2-х подгруппах. При сравнении с детьми аналогичной зрелости II группы в возрасте 3 месяца оценочный балл детей, извлеченных путем КС, по коэффициенту моторного развития составлял  $52,5 \pm 2,06$  против  $57,8 \pm 2,34$  ( $p=0,037$ ), познавательного развития -  $54,2 \pm 2,03$  против  $59,8 \pm 2,12$  ( $p=0,029$ ). К возрасту 6 месяцев сохранялись значимые различия по коэффициенту моторного развития -  $61,3 \pm 3,12$  против  $68,4 \pm 1,43$  ( $p=0,023$ ) при сопоставимых значениях остальных показателей. К возрасту 1 год оценочный балл по коэффициентам моторного и познавательного развития у детей обеих подгрупп был сопоставим и достигал уровня «нормального развития» (коэффициент развития более 75) вне зависимости от способа рождения. Среди доношенных детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения на протяжении года существенных различий установлено не было и к возрасту 1 год все три оцениваемых параметра соответствовали уровню «нормального развития».

Таким образом, среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у извлеченных оперативным путем по результатам количественной оценки по шкалам «INFANIB» и «CAT/CLAMS» в первом полугодии жизни показано замедленное восстановление постурального тонуса и рефлексов с формированием транзиторных нарушений, а также задержка психомоторного развития, особенно, среди недоношенных детей, извлеченных путем КС на сроках 35-37 недель.

Динамическое наблюдение за детьми, перенесшими внутриутробную гипоксию, позволило оценить их неврологический статус к возрасту 1 год. Оценка заболеваемости показала, что у детей, рожденных оперативным путем, к возрасту 1 год неврологическая заболеваемость была выше и на 1 ребенка приходилось 2,07 заболевания ЦНС, что превышало аналогичный показатель у детей группы сравнения – 1,74 заболевания на 1 ребенка ( $\chi^2=6,97$ ,  $p=0,008$ ) (табл. 62).

Таблица 62. Структура неврологических исходов к возрасту 1 год у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

Показатели	I гр., n=290			II гр., n=185		
	1п, n=42	2п, n=128	3п, n=120	1п, n=30	2п, n=80	3п, n=75
Гиперактивное поведение, гиперактивность (F90)	26(61,9%)*	70 (54,6%)*	43(35,8%)	18(60%)*	31(38,7%)*	19(25,3%)
	1п-3п $\chi^2=8,65$ , p=0,003; 2п-3п $\chi^2=8,88$ , p=0,002			1п-3п $\chi^2=11,28$ , p=0,0004		
	139(47,9%)#			68(36,7%)		
	I гр – II гр $\chi^2=5,74$ , p=0,016					
Расстройства развития моторной функции (F82)	20(47,6%)*	35(27,3%)*	11 (9,5%)	15(50%)*	23(28,7%)*	8(10,6%)
	1п-2п $\chi^2=5,94$ , p=0,014; 1п-3п $\chi^2=29,73$ , p=0,0003; 2п-3п $\chi^2=13,55$ , p=0,0004			1п-2п $\chi^2=4,36$ , p=0,036; 1п-3п $\chi^2=19,38$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=7,91$ , p=0,004		
	66 (22,7%)			46(24,8%)		
	I гр – II гр $\chi^2=0,28$ , p=0,598					
Расстройства сна (G47)	26(61,9%)*	66(51,5%)*#	45(37,5%)#	17(56,6%)*	28(35%)*	13(17,3%)
	1п-3п $\chi^2=7,53$ , p=0,006; 2п-3п $\chi^2=4,95$ , p=0,026			1п-2п $\chi^2=4,24$ , p=0,039; 1п-3п $\chi^2=16,24$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=6,21$ , p=0,012		
	137(47,2%)#			58 (31,3%)		
	I гр2п-II гр2п $\chi^2=5,45$ , p=0,019; I гр3п-II гр3п $\chi^2=8,98$ , p=0,002; I гр – II гр $\chi^2=11,78$ , p=0,0004					
Гидроцефалия (G91)	3(7,1%)*	2(1,5%)	0	2(6,6%)*	2(2,5%)	0
	1п-3п $\chi^2=8,73$ , p=0,003			1п-3п $\chi^2=5,10$ , p=0,024		
	5(1,7%)			4(2,1%)		
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,491					
Доброкачественная внутричерепная гипертензия (G40-G47)	8(19%)*	15(11,7%)	3(2,5%)	7(23,3%)*	9(11,2%)*	1(1,3%)
	1п-3п $\chi^2=13,46$ , p=0,0004			1п-3п $\chi^2=14,74$ , p=0,0004		
	26(8,9%)			17(9,1%)		
	I гр – II гр $\chi^2=0,01$ , p=0,934					
Расстройства вегетативной нервной системы (G90)	25(59,5%)*	69(53,9%)*#	40(33,3%)#	17(56,6%)*	30(37,5%)*	14(18,6%)
	1п-3п $\chi^2=31,76$ , p=0,0002; 2п-3п $\chi^2=21,58$ , p=0,0003			1п-3п $\chi^2=14,87$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=6,75$ , p=0,009		
	134 (46,2%)#			61(32,9%)		
	I гр2п-II гр2п $\chi^2=5,31$ , p=0,021; I гр3п-II гр3п $\chi^2=4,96$ , p=0,026; I гр – II гр $\chi^2=8,17$ , p=0,004					
Симптоматическая эпилепсия (G40.1)	1(2,3%)	2(1,5%)	0	3(10%)	2(2,5%)	1(1,3%)
	3 (1%)			6 (3,2%)		
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,086					
ДЦП (G80)	4(9,5%)*	2(1,5%)	0	2 (6,6%)*	3(3,7%)	0
	1п-2п $\chi^2=5,89$ , p=0,015; 1п-3п $\chi^2=11,72$ , p=0,0004			1п-3п $\chi^2=5,10$ , p=0,024		
	6 (2%)			5 (2,7%)		
	I гр – II гр критерий Фишера p=0,437					
Задержка этапов развития (R62.0)	19(45,2%)*	41(32%)*	9(7,5%)	11(36,6%)*	23(28,7%)*	5(6,6%)
	1п-3п $\chi^2=30,99$ , p=0,0002; 2п-3п $\chi^2=23,16$ , p=0,0003			1п-3п $\chi^2=14,93$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=23,75$ , p=0,0003		
	69 (23,7%)			39 (21%)		
	I гр – II гр $\chi^2=0,28$ , p=0,595					

Показатели	I гр., n=290			II гр., n=185		
	1п, n=42	2п, n=128		1п, n=42	2п, n=128	
Другие и неуточненные судороги (R56.8)	13(30,9%)*	12(9,3%)*	2(1,6%)	9(30%)*	7(8,7%)	3 (4%)
	1п-2п $\chi^2=11,74$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=31,76$ , p=0,0002; 2п-3п $\chi^2=28,81$ , p=0,0003			1п-2п $\chi^2=7,93$ , p=0,004; 1п-3п $\chi^2=14,31$ , p=0,0004		
	27 (9,3%)			19 (10,2%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,19$ , p=0,730					
<b>ИТОГО</b>	602(2,07заболевания на 1 ребенка)#			323(1,74 заболевания на 1 ребенка)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=6,97$ , p=0,008					

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p<0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p<0,05$

У детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения показано значимое снижение частоты синдрома гипервозбудимости и сопряженного с ним гиперактивного поведения (F90) (по критерию Вилкоксона,  $p=0,000$  и  $p=0,000$  соответственно). Однако достоверная позитивная динамика зарегистрирована только среди детей 2-х и 3-х подгрупп (по критерию Вилкоксона,  $p=0,0001$  и  $p=0,0001$  соответственно), в отличие от незрелых детей, рожденных на сроках гестации 32-34 недели, у которых частота патологии оставалась высокой (61,9% и 60%,  $p>0,05$ ). Доля пациентов с синдромом гипервозбудимости была выше среди детей I группы – 47,9% против 36,7% в группе сравнения ( $\chi^2=5,74$ ,  $p=0,016$ ). Определен относительный риск развития гипервозбудимости и гиперактивного поведения у детей, рожденных путем КС, к возрасту 1 год - RR = 3,13 (95%ДИ 1,28 – 7,63) ( $\chi^2 = 27,21$   $p=0,0002$ ).

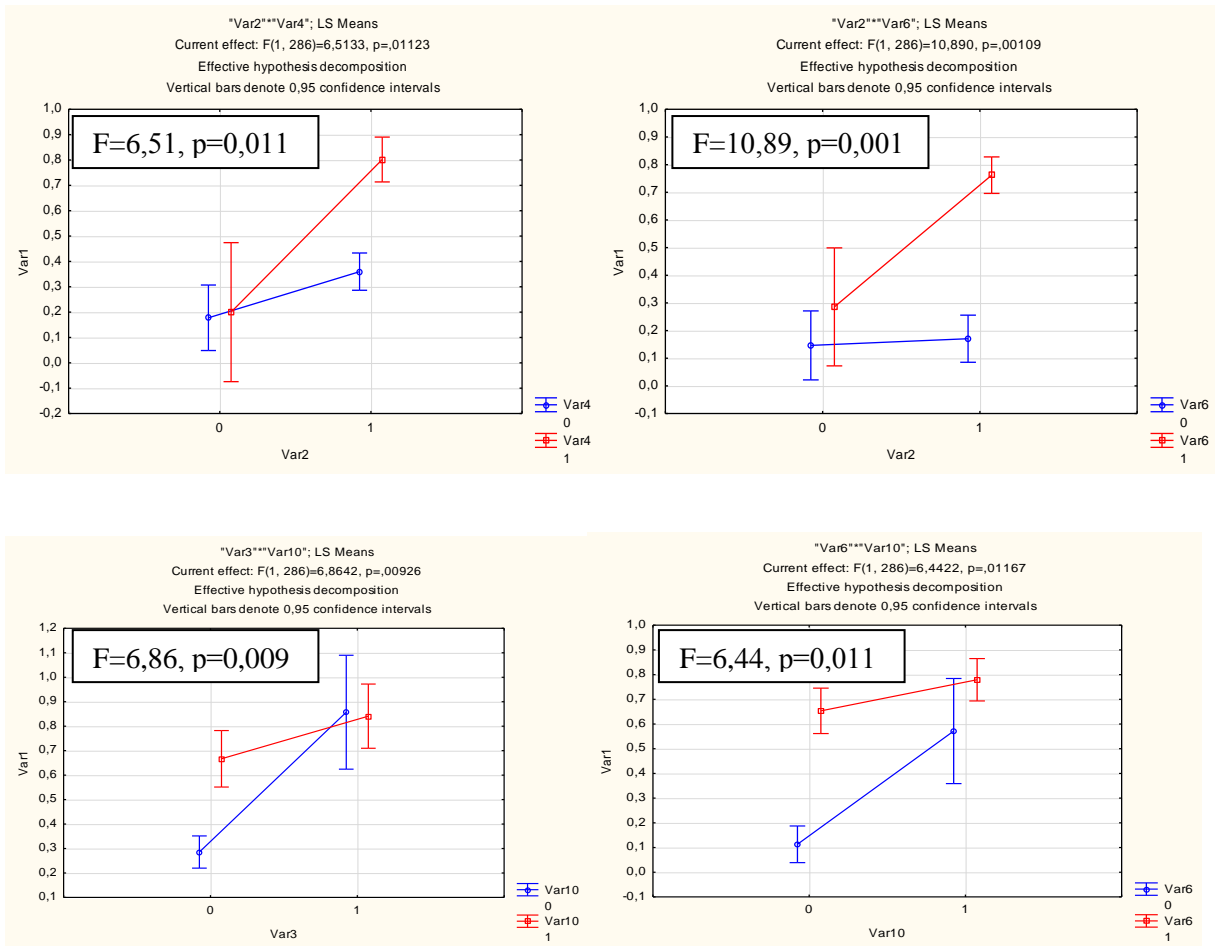
У детей раннего возраста наиболее часто клиническим проявлением синдрома гипервозбудимости являются расстройства сна(G47). Более трети детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения к 1 году имели данные нарушения, клинически проявлявшиеся трудностями при засыпании, стереотипиями при укладывании (засыпание при кормлении, укачивании, в присутствии взрослого, в постели родителей), поверхностным сном, частыми и продолжительными ночными пробуждениями. Нарушения сна негативно влияли на качество бодрствования – появление раздражительности, эмоциональной лабильности, быстрой истощаемости. Доля пациентов с расстройством сна была



достоверно больше среди детей, рожденных путем КС - 47,2% против 31,3% в группе сравнения ( $\chi^2=11,78$ ,  $p=0,0004$ ) с достоверными различиями во 2-х подгруппах (51,5% против 35%,  $\chi^2=5,45$ ,  $p=0,019$ ) и 3-х подгруппах (37,5% против 17,3%,  $\chi^2=8,98$ ,  $p=0,002$ ). Следует отметить тенденцию к наиболее высокой частоте нарушений сна у незрелых детей, извлеченных путем КС на сроках гестации 32-34 недели (61,9%). Установлена прямая корреляция расстройств сна и состояний, относящихся к психической сфере ребенка - гиперактивным поведением, гипервозбудимостью ( $r=0,862$ ,  $p=0,001$ ). Относительный риск развития нарушений сна у детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС, составлял  $RR = 4,31$  (95%ДИ 1,76 – 10,54) ( $\chi^2 = 32,18$ ,  $p=0,0002$ ).

При анализе наиболее значимых факторов риска неонатального периода, оказавших влияние на развитие к возрасту 1 год функциональных нарушений ЦНС у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем кесарева сечения, выявлена 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 ( $F=10,89$ ,  $p=0,001$ ) (рис. 28).

У детей, рожденных абдоминальным путем, оставалась высокой частота вегетативно-висцеральных расстройств (G90) – 46,2% против 32,9% в группе сравнения ( $\chi^2=8,17$ ,  $p=0,004$ ), особенно во 2-х подгруппах (53,9% против 37,5%,  $\chi^2=5,31$ ,  $p=0,021$ ) и 3-х подгруппах (33,3% против 18,6%,  $\chi^2=4,96$ ,  $p=0,026$ ). Следует отметить, что частота вегетативно-висцеральной дисфункции достоверно увеличивалась с уменьшением срока гестационной зрелости детей ( $r=-0,772$ ,  $p=0,009$ ). Проведена оценка относительного риска развития вегетативно-висцеральных нарушений у детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС -  $RR = 3,94$  (95%ДИ 1,57 – 9,87) ( $\chi^2 = 27,46$   $p=0,0002$ ).



Примечание: Var 1 – дисфункция ЦНС; Var 2 - вегетативный дисбаланс; Var 3 –  $RI > 0,8$  в сочетании обеднением мозгового кровотока; Var 4 – гипогликемия; Var 6 - легочная гипертензия ; Var 10 – лактатацидоз

Рисунок 28. Оценка значимости сочетанного влияния дизадаптационных нарушений неонатального периода на развитие дисфункции головного мозга к возрасту 1 год у детей, перенесших гипоксию и рожденных путем кесарева сечения

Происходило постепенное восстановление моторной функции и к СВ 1 год динамика имела достоверные различия по сравнению с исходными данными в обеих группах сравнения (по критерию Вилкоксона,  $p=0,0000$  и  $p=0,0004$ ), но нарушение моторной функции (F82) сохранялись более чем у пятой части детей с наибольшей частотой у незрелых детей, рожденных на сроках 32-34 недели вне зависимости от способа рождения (47,6% и 50%,  $p > 0,05$ ). Наиболее тяжелое

инвалидизирующее нарушение моторной функции в форме ДЦП (G80) сформировалось в 2% и 2,7% среди недоношенных пациентов обеих групп, перенесших тяжелую гипоксию ( $p>0,05$ ). Задержка психомоторного развития (R62.0) сохранялась у пятой части детей, перенесших гипоксию, вне зависимости от способа рождения, особенно среди незрелых пациентов с ГВ 32-34 недели (45,2% и 36,6%,  $p>0,05$ ). Следует отметить прямую корреляционную зависимость в исследуемых группах между нарушением моторной функции и задержкой развития детей ( $r=0,848$ ,  $p=0,003$ ).

Частота выявленной ранее доброкачественной внутричерепной гипертензии (G40-G47) в динамике существенных изменений не претерпела и сохранялась в 8,9% и 9,1% наблюдений. Постгеморрагическая гидроцефалия (G91) сформировалась у 1,7% и 2,1% недоношенных детей, перенесших тяжелую гипоксию, в то время как у доношенных детей в нашей выборке данная патология не выявлена.

В возрасте 1 год доля детей с судорожным синдромом (R56.8) в обеих группах была сопоставима (9,3% и 10,2%,  $p>0,05$ ), включая детей с возобновившимися судорожными приступами на фоне проводимой противосудорожной терапии, а также с впервые возникшими фебрильными судорогами на фоне острых вирусных заболеваний, протекавших с гипертермией. Наиболее высокая частота судорожного синдрома диагностирована у детей с ГВ 32-34 недели в обеих группах сравнения (30,9% и 30%,  $p>0,05$ ). У 3 (1%) детей I группы и 6 (3,2%) детей группы сравнения был диагностирован дебют симптоматической эпилепсии.

Таким, образом, среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у извлеченных путем КС в сравнении с естественно рожденными к возрасту 1 год установлена более высокая заболеваемость нервной системы за счет превалирования дисфункции головного мозга в виде гипервозбудимости и гиперактивного поведения, расстройств сна, вегетативно-висцеральных нарушений. Установлена значимость комбинированного воздействия

дизадаптационных нарушений неонатального периода (обеднение церебральной гемодинамики, легочная гипертензия, вегетативный дисбаланс, метаболические нарушения) в формировании более выраженной дисфункции головного мозга у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем КС, к возрасту 1 год.

#### 4.8. Состояние здоровья детей, перенесших внутриутробную гипоксию, к возрасту 1 год

Динамический контроль на протяжении первого года жизни за состоянием соматического здоровья детей, перенесших внутриутробную гипоксию, показал изменение структуры заболеваемости к возрасту 1 год вне зависимости от способа рождения. Установлено, что ведущими по распространенности и в основном сопоставимыми по частоте у детей, перенесших гипоксию, стали болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90) (недостаточность питания (E40-46), последствия недостаточности питания (E64), вторичная недостаточность лактазы (E73.1), другие виды избыточности питания (E67)) – 73,4% (213 детей) и 69,7% (129 детей) ( $p > 0,05$ ) (табл. 63). У каждого шестого ребенка, перенесшего гипоксию, вне зависимости от способа рождения выявлена недостаточность питания (17,2% и 23,2%), у пятой части детей - недостаточность лактазы (23,1% и 20%) с наиболее высокой, но сопоставимой частотой среди недоношенных детей обеих групп. Выявлено, что у детей I группы превалировала избыточность питания (E67) - 27,9% против 18,9% в группе сравнения ( $\chi^2=4,97$ ,  $p=0,025$ ), особенно среди доношенных – 43,3% против 26,6% ( $\chi^2=5,50$ ,  $p=0,019$ ) соответственно. Установлен риск развития избыточности питания у детей, перенесших гипоксию и рожденных путем КС – RR = 1,48 (95%ДИ 1,04 – 2,10) ( $\chi^2=3,56$ ,  $p=0,032$ ).

Таблица 63. Анализ структуры заболеваемости к возрасту 1 год у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

Заболевания	I гр., n=290			II гр., n=185		
	1п, n=42	2п, n=128	3п, n=120	1п, n=30	2п, n=80	3п, n=75
Недостаточность питания (E40-46)	11(26,1%)*	34(26,5%)*	5(4,1%)	9(30%)*	26(32,5%)*	8(10,6%)
	1п-3п $\chi^2=16,95$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=23,44$ , p=0,0003			1п-3п $\chi^2=5,90$ , p=0,015; 2п-3п $\chi^2=10,78$ , p=0,001		
	50(17,2%)			43(23,2%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=2,58$ , p=0,108					
Последствия недостаточности питания ... (E64)	5(11,9%)*	10(7,8%)*	0	5(16,6%)*	7(8,7%)	2(2,6%)
	1п-3п $\chi^2=14,74$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=9,77$ , p=0,001			1п-3п $\chi^2=6,75$ , p=0,009;		
	15(5,1%)			14(7,5%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=1,13$ , p=0,288					
Вторичная недостаточность лактазы (E73.1)	15(35,7%)*	38(29,6%)*	14(11,6%)	10(33,3%)*	17(21,2%)	10(13,3%)
	1п-3п $\chi^2=20,28$ , p=0,0003; 2п-3п $\chi^2=12,14$ , p=0,0004			1п-3п $\chi^2=5,56$ , p=0,018		
	67(23,1%)			37(20%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,64$ , p=0,425					
Другие виды избыточности питания (E67)	5(11,9%)*	24(18,7%)*	52(43,3%)#	2(6,6%)*	13(16,2%)	20(26,6%)
	1п-3п $\chi^2=13,48$ , p=0,0004; 2п-3п $\chi^2=27,85$ , p=0,0003			1п-3п $\chi^2=5,18$ , p=0,022;		
	81(27,9%)#			35(18,9%)		
	Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=5,50$ , p=0,019; Iгр – IIгр $\chi^2=4,97$ , p=0,025					
Железодефицитная анемия (D50.8)	24(57,1%)*	29(22,6%)	21(17,5%)	15(50%)*	12(15%)	8(10,6%)
	1п-2п $\chi^2=17,53$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=24,37$ , p=0,0003			1п-2п $\chi^2=14,43$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=19,38$ , p=0,0004		
	74(25,5%)			35(18,9%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=2,78$ , p=0,095					
Дисбиоз (K63)	22(52,3%)*	50(39%)#	21(17,5%)#	15(50%)*	20(25%)	5(6,6%)
	1п-3п $\chi^2=19,41$ , p=0,0003			1п-2п $\chi^2=6,29$ , p=0,012; 1п-3п $\chi^2=9,62$ , p=0,001		
	93(32%)#			40(21,6%)		
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,36$ , p=0,036; Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=4,69$ , p=0,030; Iгр – IIгр $\chi^2=6,12$ , p=0,013					
Функциональные нарушения кишечника (K59.1)	30(71,4%)*	52(40,6%)*	29(24,1%)	19(63,3%)*	25(31,2%)*	8(10,6%)
	1п-2п $\chi^2=12,02$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=30,01$ , p=0,0001; 2п-3п $\chi^2=7,63$ , p=0,005			1п-2п $\chi^2=9,36$ , p=0,002; 1п-3п $\chi^2=31,12$ , p=0,0002; 2п-3п $\chi^2=9,79$ , p=0,001		
	111(38,2%)#			52(28,1%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=5,18$ , p=0,022					
Атопический дерматит (L20)	14(33,3%)	35(27,3%)#	32(26,6%)#	11(36,6%)*	12(15%)	9(12%)
	-			1п-2п $\chi^2=6,19$ , p=0,012; 1п-3п $\chi^2=8,46$ , p=0,003		
	81(27,9%)#			32(17,2%)		
	Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,29$ , p=0,038; Iгр3п – IIгр3п $\chi^2=5,98$ , p=0,014; Iгр – IIгр $\chi^2=7,04$ , p=0,008					

Заболевания	I гр., n=290			II гр., n=185		
	1n, n=42	2n, n=128	3n, n=120	1n, n=30	2n, n=80	3n, n=75
Обструктивная уретопатия (N13)	11(26,1%)*	32(25%)*	6(5%)	7(23,3%)*	15(18,7%)*	2(2,6%)
	1п-2п $\chi^2=14,87$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=19,09$ , p=0,0004			1п-2п $\chi^2=10,25$ , p=0,001; 1п-3п $\chi^2=8,46$ , p=0,003		
	49(16,8%)			24(12,9%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=1,34$ , p=0,248					
Нарушения сердечного ритма (I49)	25(59,5%)*#	53(41,4%)*#	3(2,5%)	10(33,3%)*	22(27,5%)*	2(2,7%)
	1п-3п $\chi^2=70,76$ , p=0,0001; 2п-3п $\chi^2=53,63$ , p=0,0001			1п-3п $\chi^2=19,91$ , p=0,0004 2п-3п $\chi^2=18,24$ , p=0,0004		
	81(27,9%)#			34(18,3%)		
	Iгр1п – IIгр1п $\chi^2=4,81$ , p=0,028; Iгр2п – IIгр2п $\chi^2=4,13$ , p=0,042; Iгр – IIгр $\chi^2=5,62$ , p=0,017					
Пневмония (J18)	7(16,6%)*	6(4,6%)*	0	6(20%)*	3(3,7%)	1(1,3%)
	1п-2п $\chi^2=12,00$ , p=0,0004; 1п-3п $\chi^2=20,90$ , p=0,0003; 2п-3п $\chi^2=5,76$ , p=0,016			1п-2п $\chi^2=7,67$ , p=0,005; 1п-3п $\chi^2=12,00$ , p=0,0004		
	13(4,4%)			10(5,4%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,21$ , p=0,648					
ОРВИ (J00- J06)	23(54,7%)*	51(39,8%)	42(35%)	16(53,3%)*	28(35%)	23(30,6%)
	1п-3п $\chi^2=5,06$ , p=0,024			1п-3п $\chi^2=4,75$ , p=0,029		
	116(40%)			67(36,2%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,68$ , p=0,409					
БЛД (P27.1)	2(4,7%)	0	0	3(10%)	0	0
	2(0,6%)			3(1,6%)		
	Iгр – IIгр критерий Фишера p=0,298					
Ретинопатия недоношенных (H35.1)	10(23,8%)	0	0	6(20%)	0	0
	10(3,4%)			6(3,2%)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=0,01$ , p=0,904					
<b>ИТОГО</b>	843 (2,9 нозологий на 1 ребенка)#			432 (2,33 нозологии на 1 ребенка)		
	Iгр – IIгр $\chi^2=8,67$ , p=0,003					

Примечание: \* - достоверность внутригрупповых различий при  $p < 0,05$ ; # - достоверность межгрупповых различий при  $p < 0,05$

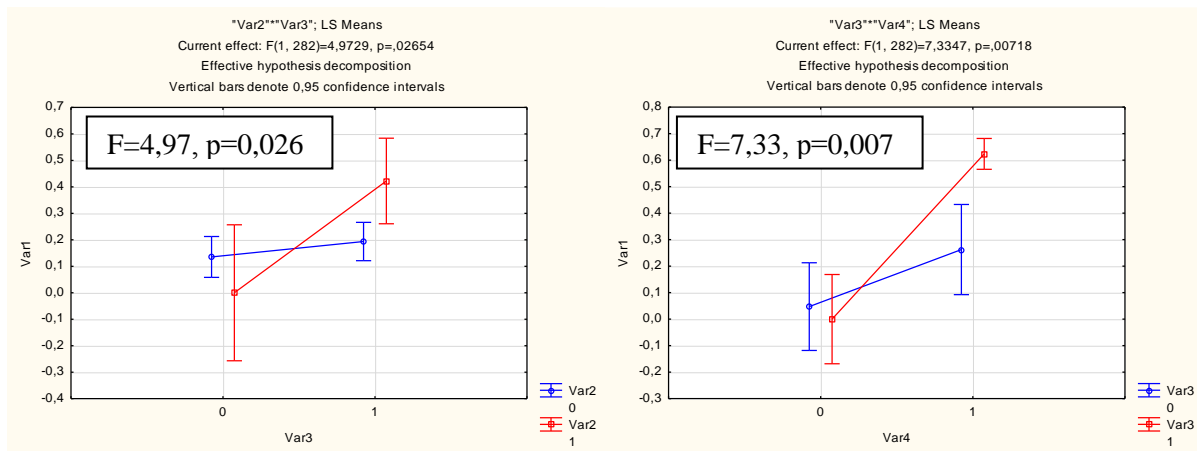
У большинства детей расстройства питания были сопряжены с болезнями органов пищеварения (K00-K93), которые статистически чаще диагностированы у детей, рожденных путем КС – 70,3% (204 ребенка) против 49,7% (92 ребенка) в группе естественно рожденных ( $\chi^2=20,44$ , p=0,0001). При этом более трети детей в I группе имели функциональные расстройства кишечника (K59.1) - 38,2% против 28,1% в группе сравнения ( $\chi^2=5,18$ , p=0,022).

Формированию выявленных нарушений кишечника несомненно способствовал дисбиоз (К63), который значительно чаще выявлялся у детей, рожденных абдоминальным путем – 32% против 21,6% в группе сравнения ( $\chi^2=6,12$ ,  $p=0,013$ ), при достоверных различиях во 2-х подгруппах (39% против 25%,  $\chi^2=4,36$ ,  $p=0,036$ ) и 3-х подгруппах (17,5% против 6,6%,  $\chi^2=4,69$ ,  $p=0,030$ ) соответственно.

У детей, извлеченных путем КС, установлена более высокая частота атопического дерматита (L20) - 27,9% против 17,2% в группе естественно рожденных детей ( $\chi^2=7,04$ ,  $p=0,008$ ) с достоверными различиями во 2-х подгруппах (27,3% против 15%,  $\chi^2=4,29$ ,  $p=0,038$ ) и 3-х подгруппах (26,6% против 12%,  $\chi^2=5,98$ ,  $p=0,014$ ) соответственно. У большинства детей течение атопического дерматита, манифестация которого происходила в связи с расширением рациона питания по возрасту, было сопряжено с дисбиотическими нарушениями ( $r=0,863$ ,  $p=0,008$ ), а также с симптомами лактазной недостаточности ( $r=0,622$ ,  $p=0,01$ ). Статистическими методами подтверждена достоверность риска развития к первому году жизни у детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС, 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,  $\chi^2 = 31,02$ ,  $p=0,0001$ ).

Анализ факторов риска неонатального периода, способствовавших возникновению заболеваний желудочно-кишечного тракта и кожи у детей, перенесших гипоксию и рожденных путем КС, к возрасту 1 год показал высокую значимость нарушения лактации у матерей в неонатальном периоде и последующего раннего перехода на искусственное вскармливание ( $F=30,97$ ,  $p=0,0001$ ). Установлена значимость сочетанного влияния факторов риска у детей этой группы – разобщенного пребывания матери и ребенка на первом месяце жизни и нарушение первого прикладывания к груди в родовом зале ( $F=4,97$ ,

$p=0,026$ ), а также нарушение лактации у матерей в неонатальном периоде ( $F=7,33$ ,  $p=0,007$ ) (рис. 29).



Примечание : Var 1 – дисфункция желудочно-кишечного тракта и заболевания кожи; Var 2 - нарушение первого прикладывания к груди; Var 3 - разобщенное пребывание матери и ребенка; Var 4 - нарушение лактации у матерей в неонатальном периоде

Рисунок 29. Оценка значимости сочетанного влияния негативных факторов неонатального периода на развитие дисфункции желудочно-кишечного тракта и заболеваний кожи к возрасту 1 год у детей, рожденных путем КС

У детей, рожденных оперативным путем, к возрасту 1 год диагностирована высокая представленность нарушений ритма сердца (I49) – 27,9% против 18,3% в группе сравнения ( $\chi^2=5,62$ ,  $p=0,017$ ). Наиболее высокая частота этих нарушений выявлена среди незрелых детей, рожденных путем КС на сроках 32-34 недели – 59,5% против 33,3% ( $\chi^2=4,81$ ,  $p=0,028$ ). Достоверные различия получены также при сравнении детей с ГВ 35-37 недель - 41,4% против 27,5% в контрольной группе ( $\chi^2=4,13$ ,  $p=0,042$ ). Статистическими методами подтверждена достоверность риска развития у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем КС, на первом году жизни нарушений сердечного ритма  $RR = 6,05$  (95%ДИ 2,52 – 15,09) ( $\chi^2 = 10,09$ ,  $p=0,004$ ).

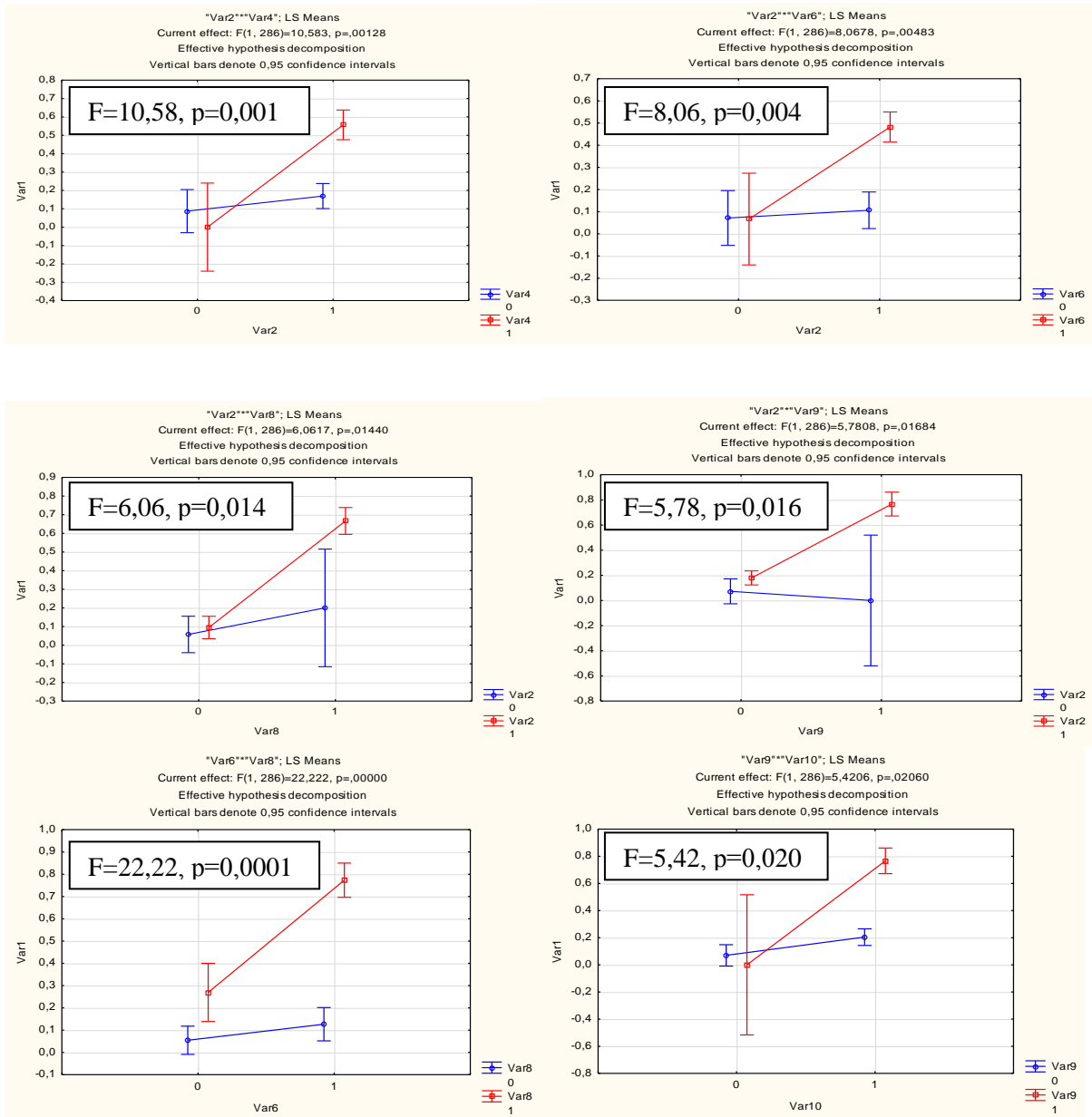
Установлена значимость сочетанного влияния дизадаптационных нарушений неонатального периода на формирование нарушений ритма сердца на



первом году жизни у детей, рожденных оперативным путем – 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 ( $F=22,22$ ,  $p=0,0003$ ); аритмогенная настроенность миокарда с задержкой созревания биоэлектрической активности головного мозга ( $F=5,42$ ,  $p=0,020$ ) (рис. 30).

У детей I группы показана тенденция к более высокой частоте болезней органов дыхания (J00-J99) – 44,4% против 41,6% естественно рожденных ( $p>0,05$ ). Более трети детей в группах сравнения на протяжении первого года жизни перенесли ОРВИ с тенденцией к более высокой частоте у пациентов, извлеченных путем КС – 40% против 36,2% ( $p>0,05$ ) при наиболее высокой частоте у незрелых детей, по тяжести состояния извлеченных КС на сроках 32-34 недели (54,7%). Отмечено, что среди недоношенных детей в обеих группах сравнения почти каждый пятый ребенок перенес пневмонию (16,6% и 20%,  $p>0,05$ ). Бронхо-легочная дисплазия диагностирована в группах сравнения только среди незрелых детей с ГВ 32-34 недели (4,7% и 10%,  $p>0,05$ ).

У детей, извлеченных абдоминальным путем, прослежена тенденция к более частой заболеваемости железодефицитной анемией (D50.8) – 25,5% против 18,9%, обструктивной уропатией (N13) – 16,8% против 12,9% детей группы сравнения ( $p>0,05$ ). При офтальмологическом осмотре ретинопатия недоношенных (H35.1) сформировалась в группах сравнения только у незрелых детей с ГВ 32-34 недели (3,4% и 3,2%,  $p>0,05$ ). Эти пациенты по рекомендации офтальмолога получали стационарное лечение с последующим амбулаторным наблюдением.



Примечание: Var 1- нарушение ритма сердца; Var 2 - вегетативный дисбаланс; Var 4 – гипогликемия; Var 6 - легочная гипертензия; Var 8 – лактацидоз; Var 9 - аритмогенная настроенность миокарда; Var 10 – задержка созревания биоэлектрической активности головного мозга

Рисунок 30. Оценка значимости сочетанного влияния негативных факторов неонатального периода на развитие сердечно-сосудистых заболеваний с нарушением ритма сердца к возрасту 1 год у детей, рожденных путем кесарева сечения

Полученные результаты показали, что к возрасту 1 год среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, соматическая заболеваемость была значительно выше у детей, рожденных оперативным путем, в сравнении с рожденными естественным путем – в среднем на 1 ребенка, извлеченного абдоминальным путем, приходилось 2,9 нозологий против 2,33 в группе сравнения ( $\chi^2=8,67$ ,  $p=0,003$ ). У этих детей к первому году жизни помимо высокого риска развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, формирования дисбиоза, атопического дерматита, нарушения питания по типу паратрофии, установлен повышенный риск формирования сердечно - сосудистой патологии с нарушением ритма сердца. Показано, что развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта и кожи к возрасту 1 год способствуют нарушение первого прикладывания к груди в родовом зале и последующая разобщенность матери и ребенка в неонатальном периоде, гипогалактия у матерей и, соответственно, ранний переход на искусственное вскармливание. В более высокой представленности кардиальной патологии с нарушением ритма на первом году жизни у детей, вынужденно извлеченных путем КС, определена значимость комбинированного воздействия дизадаптационных нарушений неонатального периода - вегетативного дисбаланса с ослаблением симпатических влияний, метаболических нарушений, легочной гипертензии, аритмогенной настроенности миокарда, задержки созревания биоэлектрической активности головного мозга.

Полученные результаты сравнительного, контролируемого исследования показали, что перенесенная внутриутробная гипоксия способствует развитию дизадаптационных нарушений в периоде новорожденности с высокой частотой кардиоцеребральной дисфункции. Установлено, что среди новорожденных, перенесших гипоксию, у детей, рожденных оперативным путем, по сравнению с рожденными естественным путем особенности внутриутробного состояния, обусловленные сочетанным воздействием негативных антенатальных и интранатальных факторов, способ рождения, исключают онтогенетически

запрограммированную активацию защитно – приспособительных реакций плода и новорожденного способствуют большей частоте и выраженности дизадаптационных нарушений. У этих новорожденных катаболическая направленность метаболических процессов ассоциирована с большим процентом убыли первоначальной массы тела, длительным периодом ее потери и замедленными темпами восстановления; выраженность метаболического дисбаланса сопряжена, в том числе, с нарушением естественного вскармливания и совместного пребывания матери и ребенка на первом месяце жизни.

Выявлено, что детей, рожденных абдоминальным путем, особенно по экстренным показаниям, в сравнении с рожденными естественным путем отличает высокая представленность и выраженность кардиальных нарушений (дилатаций полостей сердца, диастолической дисфункции, легочной гипертензии, нарушений ритма) в неонатальном периоде и длительный период их редукции (3-6 месяцев). Определено, что предикторами развития дизадаптационно-дилатационных изменений сердца у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, является сочетание высокого среднего давления в легочной артерии и бивентрикулярной диастолической дисфункции.

Показано, что выраженность вегетативного дисбаланса с дефицитом симпатических влияний и увеличением показателей variability ритма сердца (rMSSD и pNN50) у новорожденных, извлеченных путем КС, особенно по экстренным показаниям, в большей степени создает предпосылки для аритмогенной настроенности миокарда и является предиктором возникновения гемодинамически значимых брадиаритмий.

Определено, что перенесенная внутриутробная гипоксия и извлечение путем КС сопряжены с более значимыми нарушениями церебральной гемодинамики, в том числе с более частым обеднением кровотока на фоне высокого тонуса сосудов и снижения линейных скоростей кровотока в раннем неонатальном периоде, а также с пролонгированным нарушением ауторегуляции

мозгового кровотока в течение первого года жизни и формированием резидуальных сосудистых нарушений. Выявлено, что следствием гипоперфузии почек у детей, извлеченных путем КС, является более высокая частота ишемической нефропатии в раннем неонатальном периоде.

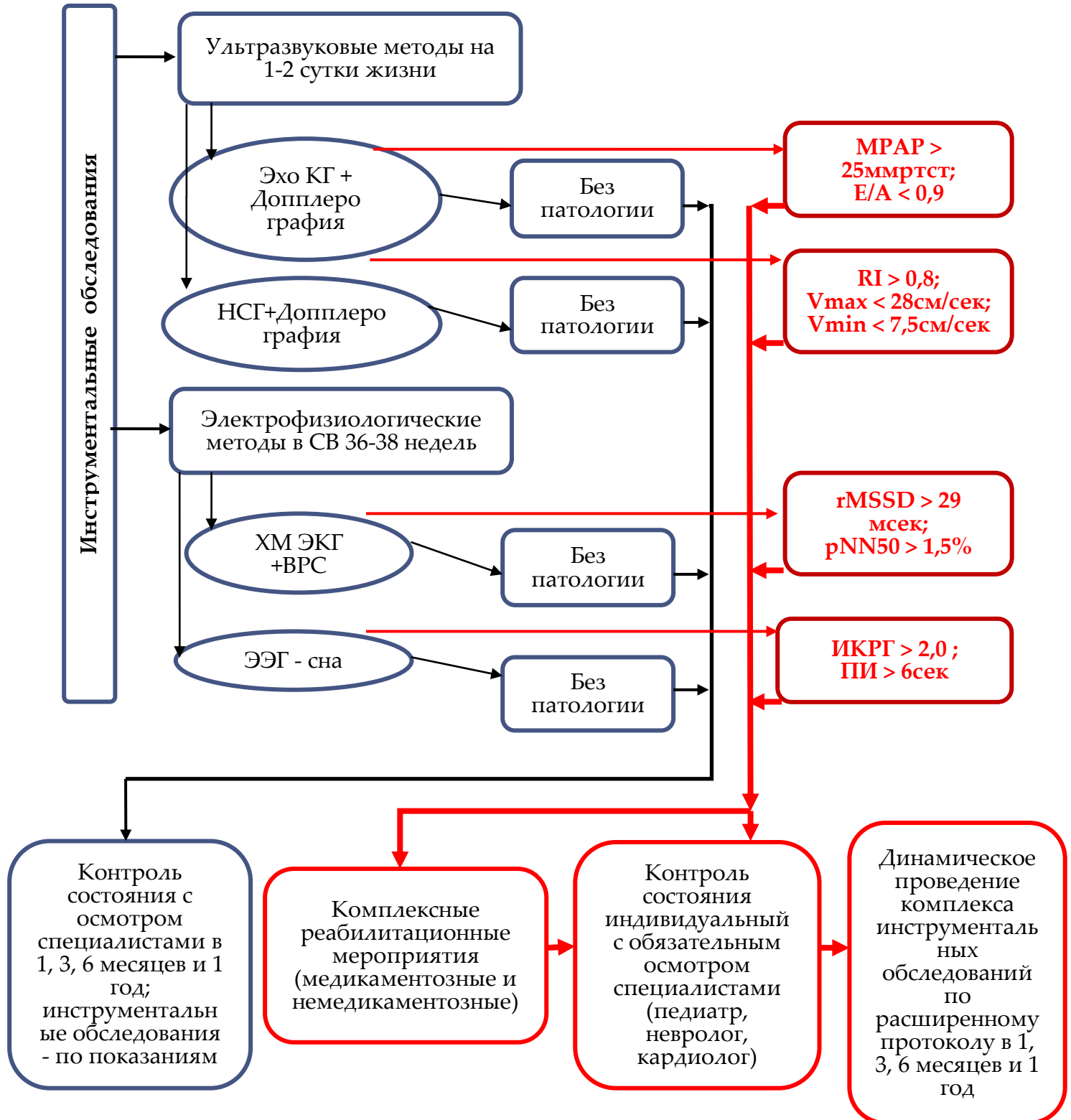
Установлено, что среди детей, перенесших гипоксию, у извлеченных путем КС в неонатальном периоде чаще выявляется задержка созревания биоэлектрической активности головного мозга, а на первом году жизни функциональные нарушения ЦНС с более высокой представленностью гиперактивного поведения, гипервозбудимости, а также расстройств сна. Предложен способ прогнозирования нарушений сна у детей группы риска на первом году жизни на основании выявления фоновых нарушений биоэлектрической активности головного мозга в неонатальном периоде.

Показано, что у детей, перенесших гипоксию и извлеченных путем КС, 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.

К возрасту 1 год у детей, рожденных оперативным путем, в сравнении с естественно рожденными детьми диагностирована более высокая представленность функциональных нарушений центральной нервной системы, заболеваемости желудочно-кишечного тракта и кожи, нарушений сердечного ритма, обусловленная выраженностью и длительностью дизадаптационных нарушений в неонатальном периоде и замедленными восстановительными процессами на первом году жизни. Полученные результаты позволили разработать новый комплексный подход к динамическому наблюдению детей группы риска в раннем возрасте с выделением предикторов формирования дисфункциональных кардиоцеребральных нарушений в неонатальном периоде,

определить кратность и объем обследования на протяжении первого года жизни с целью своевременного проведения коррекционных мероприятий и оптимизации развития детей в отдаленные периоды жизни.

### Алгоритм комплексного клинико – инструментального подхода к ранней диагностике кардиоцеребральной дисфункции у детей группы риска



## Глава 5. Оценка эффективности применения комплексного подхода к ранней диагностике кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию

После разработки нового комплексного подхода к ранней диагностике кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, с выделением наиболее значимых показателей в неонатальном периоде и дифференцированному, динамическому, углубленному контролю за состоянием их здоровья на первом году жизни была проведена апробация предложенного алгоритма с оценкой его эффективности. С этой целью 142 новорожденных с ГВ 32-37 недель, перенесших внутриутробную гипоксию, разделили на 2 группы: 70 детей участвовали в апробации разработанного нами диагностического подхода и составили основную группу, а 72 ребенка включены в группу контроля, диагностические 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) ( $p=0,581$ ); извлеченные путем КС 54,3% (38/70) и 43,1% (31/72) ( $p=0,180$ ).

Реабилитация детей обеих групп проводилась в целом в соответствии со стандартами и этапности реабилитации детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС. На первом этапе выхаживания в родильном зале, отделении реанимации новорожденных всем детям 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» [131] проводилась компенсация витальных функций. Несомненным залогом успеха реабилитации являлась организация лечебно-охранительного режима и поддержание естественного вскармливания. Начиная со второго этапа выхаживания, проводились комплексные медикаментозные и немедикаментозные

мероприятия, направленные, на коррекцию последствий перинатального поражения ЦНС [202]. Медикаментозная терапия включала препараты, оказывающие нейротрофическое и ноотропное действие (пираретам, пантогам, кортексин), по показаниям - вазоактивные препараты для нормализации общей и мозговой гемодинамики (циннаризин), мочегонные (диакарб), антиконвульсанты (фенобарбитал, конвулекс), а также препараты, улучшающие метаболизм (препарат левокарнитина).

Приоритетными на протяжении первого года жизни являлись немедикаментозные воздействия, позволявшие минимизировать медикаментозную терапию и включавшие в зависимости от возраста различные методы физической реабилитации (лечение «положением» - укладки, «воротники»; лечебный массаж и гимнастика; физиотерапия (лазеротерапия, магнитные поля и модулированные токи, электрофорез, свето- и цветотерапия, ингаляционная аромотерапия, «сухой бассейн»), а также элементы психоэстетотерапии и психолого-педагогической коррекции (психотерапевтическая коррекция в диаде «мать–дитя» (контакт «кожа-к-коже», «кенгуру»), музыкотерапия).

В программу реабилитации была включена работа с родителями, проводимая специалистами Кризисного центра на базе Мордовского республиканского клинического перинатального центра, по обучению приемам и средствам взаимодействия с ребенком для создания условий его поступательного развития с максимальным использованием индивидуального потенциала (в 2017г ГБУЗ РМ «МРКПЦ» стал лауреатом премии, присуждаемой РАСПМ под эгидой МЗ РФ «Первые лица» в номинации «Технология года» (подноминация «Выхаживание новорожденных») за проект «Трехэтапная система выхаживания недоношенных и социальные аспекты»).

Оценка эффективности предложенного нового комплексного подхода к ранней диагностике кардиоцеребральных дисфункциональных нарушений



проводилась на основе составления таблиц сопряженности и расчета ряда количественных показателей, позволивших сравнить динамику исходов у детей групп сравнения в неонатальном периоде и к возрасту 1 год.

Клинико-anamнестические характеристики новорожденных основной и контрольной групп были сопоставимы (табл. 64).

Таблица 64. Краткая характеристика исходного статуса детей, включенных во II этап исследования

Показатели, М±σ	Основная группа, n=70	Контрольная группа, n=72	p
ГВ, недели, Диапазон (М±m)	32-37 (35,6±0,65)	32-37 (35,2±0,87)	0,967
Пол: М, n(%)	29(41,4%)	30(41,6%)	0,977
Ж, n(%)	41(58,6%)	42(58,4%)	0,977
Масса, г, Диапазон (М±m)	1520-3550 (2213,7±47,52)	1538-3600 (2229,2±45,83)	0,726
Апгар, 1мин	2-7 (6,5±0,94)	2-7 (6,5±0,44)	0,904
Апгар, 5мин	4-8 (7,1±0,58)	4-8 (7,1±0,82)	0,931
ЦИ I ст, n(%)	22(31,4%)	19(26,3%)	0,507
II ст, n(%)	46(65,7%)	52(72,2%)	0,402
III ст, n(%)	2(2,8%)	1(1,4%)	0,489
Неврологические синдромы			
Возбуждение, n(%)	29 (41,4%)	28 (38,8%)	0,757
Угнетение, n(%)	41 (58,5%)	44 (61,1%)	0,757
Судороги, n(%)	6 (8,5%)	4 (5,5%)	0,482
Вегетативно-висцеральный, n(%)	51 (72,8%)	50 (69,4%)	0,653
Клинические признаки дисфункции ССС			
Тахипноэ, n(%)	40 (57,1%)	38 (52,7%)	0,601
Дизритмия, n(%)	29 (41,4%)	33 (45,8%)	0,596
Систолический шум, n(%)	33 (47,1%)	34 (47,2%)	0,992
Приглушенность тонов, n(%)	40 (57,1%)	42 (58,3%)	0,885
Цианоз, n(%)	39 (55,7%)	40 (55,5%)	0,984

Примечание: ГВ – гестационный возраст, М-мальчики, Ж – девочки; ЦИ-церебральная ишемия

В ходе исследования показано, что сроки проведения исходных диагностических мероприятий в основной группе, согласно предложенному подходу, были значительно более ранними, что позволяло при выявлении предикторов развития кардиocereбральной 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 преимущественно в первые сутки жизни, в то время как в контрольной группе чаще на 2-3 сутки жизни ( $1,13 \pm 0,34$  против  $1,76 \pm 0,72$ ,  $p=0,0003$ ). Электрофизиологические методы (ХМ ЭКГ, ЭЭГ) в основной группе применялись всем детям в среднем на  $7,94 \pm 4,23$  сутки с учетом гестационной зрелости детей (5-28 суток), а в контрольной группе по показаниям на  $13,51 \pm 12,90$  сутки (5-45 суток) ( $p=0,0007$ ) при уже реализовавшихся нарушениях.

Реабилитация детей с перинатальным повреждением ЦНС проводилась в условиях отделения патологии детей раннего возраста ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница». 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. Показаниями для проведения ЭЭГ, НСГ, доплерографии сосудов головного мозга на первом году жизни являлись внезапные судороги, потеря сознания, частый плач, нарушения сна, отклонения в развитии [202]. Прочие 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 возрасте 1 год (табл. 65).

Таблица 65. Оценка эффективности применения ранней комплексной диагностики кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, по результатам, полученным на первом году жизни

Показатель	I гр., n=70	II гр., n=72	Вычисленные значения, %	
Неонатальный период				
Сердечно-сосудистые нарушения (P29)	43 (61,4%)	56 (77,8%)	Частота исхода в основной группе	61,4 (49,7-72,1)
			Частота исхода в группе сравнения	77,8 (66,9-85,8)
			Относительный риск	0,79(0,63-0,99)
			Снижение относительного риска	21,0 (6,3-48,6)
			Снижение абсолютного риска	16,4 (2,5-27,3)
			Отношение шансов	0,46(0,22-0,95)
			$\chi^2, p$	4,49, p=0,034
Возраст 1 год				
Гиперактивное поведение, гиперактивность (F90)	26 (37,1%)	40 (55,6%)	Частота исхода в основной группе	37,1(26,8-48,9)
			Частота исхода в группе сравнения	55,6(44,1-66,5)
			Относительный риск	0,67(0,46-0,97)
			Снижение относительного риска	33,1 (3,9-58,1)
			Снижение абсолютного риска	18,4 (2,4- 30,6)
			Отношение шансов	0,47(0,24-0,93)
			$\chi^2, p$	4,84, p=0,028
Расстройства сна (G47)	22 (31,4%)	37 (51,4%)	Частота исхода в основной группе	31,4(21,8-43,0)
			Частота исхода в группе сравнения	51,4(40,1-62,6)
			Относительный риск	0,61 (0,41-0,92)
			Снижение относительного риска	38,8 (4,1- 59,4)
			Снижение абсолютного риска	20,0 (2,8-39,6)
			Отношение шансов	0,43 (0,22-0,86)
			$\chi^2, p$	5,82, p=0,016
Задержка психомоторного развития (R62.0)	13 (18,6%)	24 (33,3%)	Частота исхода в основной группе	18,6(11,2-29,2)
			Частота исхода в группе сравнения	33,3(23,5-44,8)
			Относительный риск	0,56 (0,31-1,0)
			Снижение относительного риска	44,3 (5,1-67,4)
			Снижение абсолютного риска	14,8 (2,4-23,5)
			Отношение шансов	0,46(0,21-0,99)
			$\chi^2, p$	4,01, p=0,045
Нарушения ритма сердца (I49)	6 (8,6%)	15 (20,8%)	Частота исхода в основной группе	8,6 (3,9-17,5)
			Частота исхода в группе сравнения	20,8 (13,1-31,6)
			Относительный риск	0,41(0,17-1,0)
			Снижение относительного риска	58,9 (3,6-70,2)
			Снижение абсолютного риска	12,3(2,1-23,3)
			Отношение шансов	0,36 (0,13-0,98)
			$\chi^2, p$	4,23, p=0,039

В неонатальном периоде у детей основной группы показана более низкая частота сердечно-сосудистых нарушений (P29) - 61,4% (95%ДИ: 49,7-72,1) против 77,8% (95%ДИ: 66,9-85,8) в группе сравнения ( $\chi^2=4,49$ ,  $p=0,034$ ). Значимость различий в частоте выявленных исходов определяли с использованием следующих статистических показателей - снижение относительного риска (RRR)(относительное уменьшение частоты рецидива в основной группе по сравнению с группой сравнения) и абсолютного риска (RD) (разность частот исходов между группами сравнения). В нашем исследовании частота сердечно – сосудистых нарушений в основной группе была ниже на 16,4%, т.е. на 1/5 часть (21%) против группы сравнения, а отношение шансов, т.е. показатель позволяющий оценить влияние факторов риска на вероятность прогнозируемого исхода, для основной группы составляло 0,46(95% ДИ: 0,22-0,95). Анализ неврологического статуса детей обеих групп в неонатальном периоде существенных различий не выявил.

К возрасту 1 год у детей основной группы отмечена более низкая частота нарушений ритма сердца (I49) - 8,6% (95%ДИ: 3,9-17,5) против 20,8% (95%ДИ: 13,1-31,6) ( $\chi^2=4,23$ ,  $p=0,039$ ), т.е. частота патологии в основной группе была ниже на 12,3%, что составляло более чем двукратное снижение (58,9%) против группы контроля. Значимые различия получены и при оценке неврологической заболеваемости детей. Представленность расстройств сна (G47) у детей основной группы была на 20% ниже, чем в контрольной группе, т.е. более чем на 1/3 часть (38,8%) - 31,4% (95%ДИ: 21,8-43,0) против 51,4% (95%ДИ: 40,1-62,6) ( $\chi^2=5,82$ ,  $p=0,016$ ), а отношение шансов в этой группе составляло 0,43 (0,22-0,86). В основной группе на 18,4% выявлено снижение гиперактивного поведения, гипервозбудимости (F90) (37,1% (95%ДИ: 26,8-48,9) против 55,6% (95%ДИ: 44,1-66,5),  $\chi^2=4,84$ ,  $p=0,028$ ) и на 14,8% задержки психомоторного развития(R62.0) (18,6% (95%ДИ: 11,2-29,2) против 33,3% (95%ДИ: 23,5-44,8),  $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,045$ ), что составляло более трети от исхода в контрольной группе (снижение относительного риска на 33,1% и 44,3% соответственно).

Таким образом, убедительно показано, что проведение ранней комплексной диагностики кардиоцеребральной дисфункции у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, с целью осуществления своевременной коррекции выявленных отклонений до наступления клинически значимых нарушений эффективно и целесообразно для улучшения здоровья детей на первом году жизни, что, несомненно, будет способствовать оптимизации их дальнейшего развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе ряда состояний, осложняющих течение беременности и родов, замедляющих темпы постнатальной адаптации новорожденного, находится универсальный повреждающий фактор – гипоксия, запускающая комплекс патологических эндогенных реакций, способствующих развитию полиорганной дисфункции [63, 117, 234, 324, 457], патогенетической основой которой являются кардиоваскулярные дизадаптационные нарушения [40, 65, 78, 285, 288, 297, 323]. Развивающийся головной мозг наиболее уязвим к воздействию гипоксии, а последствия его гипоксического повреждения определяют вариабельность неврологических отклонений, в том числе инвалидизирующих, ограничивающих социальную адаптацию детей [60, 79, 162, 178, 228, 282, 310, 328].

Одной из мер по снижению перинатальных потерь является родоразрешение путем кесарева сечения [83, 103, 201, 402, 454], которое в то же время признано фактором интранатального риска для новорожденных [85, 176, 253, 374] в связи с нарушением активации высших нейроэндокринных центров, обеспечивающих при естественном родоразрешении мобилизацию защитно-приспособительных реакций матери и плода [80, 175, 246, 399].

Несмотря на важность проблемы, многие вопросы остаются изученными недостаточно, в том числе особенности постнатальной адаптации (активность

метаболических процессов, особенности сердечно-сосудистой, центральной и вегетативной нервной систем) у детей раннего возраста, перенесших внутриутробную гипоксию, при различных способах родоразрешения, особенно с учетом экстренности примененного абдоминального извлечения.

Цель исследования: разработать комплексный подход к диагностике кардиоцеребральных 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 кардиоцеребральной дизадаптации у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, с целью своевременной коррекции выявленных нарушений и оптимизации дальнейшего развития детей.

На I этапе исследования были проанализированы результаты комплексного обследования 532 детей различного гестационного возраста, рожденных различными способами, в периоде новорожденности и на протяжении первого года жизни. 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. Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование и лечение на базе ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» (Саранск) в период 2012-2015гг.

Критерии включения: перенесенная внутриутробная гипоксия, родоразрешение естественным путем и путем КС в условиях МРКПЦ, ГВ 32-40 недель, 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,

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 новорожденного по шкале Апгар, лабораторными методами исследования крови (кислотно-основного состояния и газового состава крови, уровнем лактата).

Среди перенесших гипоксию и рожденных путем КС превалировала доля детей, извлеченных по экстренным показаниям - 59,7% против 40,3% плановых операций ( $p=0,000$ ). Экстренное КС чаще выполнялось при сроках гестации менее 37 недель в целях сохранения жизни незрелого ослабленного плода на фоне прогрессирования гипоксии или в связи с развитием острой гипоксии - 73,9% против 26% экстренных извлечений путем КС при сроке 38-40 недель ( $p=0,000$ ) и в 51,6% случаев применялось до начала родовой деятельности. На доношенных сроках беременности необходимость в экстренных родах путем КС чаще возникала при уже начавшейся родовой деятельности и была обусловлена развитием дистресса плода в родах чаще всего на фоне преждевременной отслойки плаценты, нарушения родовой деятельности (слабость родовой деятельности, дискординация родовой деятельности), ухудшения состояния матери на фоне преэклампсии.



При доношенной беременности показания, определявшие необходимость абдоминального извлечения в плановом порядке, были связаны с невозможностью завершения родов через естественные пути по состоянию матери, не ухудшавшего внутриутробного развития ребенка (при повторных кесаревых сечениях, патологии зрения, аномалиях костного таза и тазовых органов, соматических заболеваниях) – 76% против 24% ( $\chi^2=40,56$ ,  $p=0,000$ ). При недоношенной беременности, особенно на сроках 32-34 недели, напротив, показаниями к плановому извлечению путем КС являлись акушерские ситуации, определявшие невозможность пролонгирования беременности в интересах сохранения жизни плода (плацентарные нарушения, недостаточный рост плода, тяжелая преэклампсия) – 92,9% против 7,1% ( $\chi^2=61,71$ ,  $p=0,000$ ) при сравнении с детьми, извлеченными при начавшейся родовой деятельности.

Анализ примененного анестезиологического пособия показал, что при экстренном КС чаще использовалась внутривенная анестезия с применением ИВЛ (60,7%) в отличие от планового КС, при котором она использовалась лишь в 13,7% ( $p=0,000$ ). Остальные роды велись под спинальной анестезией, не угнетающей физиологических реакций новорожденного [175, 399].

Объем исследования включал изучение анамнестических данных с анализом ante- 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) [86]. Мышечно-постуральный тонус оценивали по шкале «INFANIB» [275], психомоторное развитие - по шкале «CAT/CLAMS» [295]. Результаты оценивали исходя из скорректированного возраста (СВ) недоношенных детей.

Структурно-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы изучали по результатам ЭХО-КГ в стандартных позициях на ультразвуковых сканерах «Toshiba» (Япония) с применением спектральной доплерографии и цветового картирования [57, 134, 299] с оценкой систолической функции по методу Teichholz, диастолической функции по

показателю E/A, среднего давления в легочной артерии (МРАР) по методу Kitabatake A. et al. (1983) [3, 134, 172, 299]. Электрофизиологическую функцию и вегетативную регуляцию ритма сердца с расчетом показателей временного анализа (time domain) оценивали по результатам ХМ ЭКГ, проведенного на компьютерной системе «ВАЛЕНТА» (Россия) по стандартной методике [125]. Постгипоксическую дезадаптацию сердечно-сосудистой системы диагностировали на основании критериев Н.П. Котлуковой (2001) [88].

Структурные особенности головного мозга изучались по результатам НСГ, примененной по общепринятой методике [38, 52, 57, 68, 69]. Интерпретация ишемических изменений проводилась по классификации De Vries L.S. (1992) [266], геморрагических – по классификации Levene M., Crespigny L. (1983) [340]; степень вентрикуломегалии оценивалась по классификации Е.А. Зубаревой, И.В. Дворяковского с соавт. (2000) [68]. Церебральная гемодинамика оценивалась на основании показателей доплерографии сосудов головного мозга [38, 68, 70]. Биоэлектрическая активность головного мозга анализировалась по результатам ЭЭГ физиологического сна, проведенной на системе NicoletOne (США), аппаратно-программном комплексе «МИЦАР-ЭЭГ-202» (Россия), в соответствии с рекомендациями Строгановой Т.А., Дегтяревой М.Г. (2005) [195]. Изучение периферической гемодинамики базировалось на результатах доплерографического исследования почечных сосудов [37, 57, 151, 164].

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 1, 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).

Проводилась оценка заболеваемости детей к возрасту 1 год. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования показали, что период ранней постнатальной адаптации был осложненным у всех новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию. Однако у детей, извлеченных путем КС, установлены более выраженные изменения кислотно-основного состояния крови по уровню pH ( $7,35 \pm 0,01$  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 более 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 этих детей уровень лактата 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 лактатацидоз ( $34,1\%$  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  $11,1\%$ ,  $\chi^2=46,25$ ,  $p=0,0001$ ).

В группах сравнения гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС, явившееся следствием перенесенной внутриутробной гипоксии, чаще диагностировано у детей, рожденных оперативным путем, с превалированием поражений средней тяжести —  $46,2\%$  против  $36,2\%$  ( $p=0,031$ ), особенно у извлеченных КС по экстренным показаниям ( $97,1\%$ ). Оценка неврологического статуса показала у детей I группы значительное превалирование вегетативно-висцеральных нарушений —  $71,3\%$  против  $47,5\%$  ( $p=0,0001$ ). Недоношенные дети,

по тяжести состояния извлеченные КС на сроках 32-34 недели, чаще нуждались в зондовом кормлении - 85,7% против 56,6% аналогичного возраста, рожденных физиологическим путем ( $p=0,005$ ); имели тенденцию к более низким значениям мышечно-постурального тонуса и рефлексов по шкале INFANIB.

Общую тяжесть состояния детей в неонатальном периоде помимо неврологической симптоматики определяла сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, ведущими причинами которой являлись формирование синдрома дыхательных расстройств I типа у 9,3-6,4% недоношенных детей и аспирационного синдрома у 6,6-4,3% доношенных новорожденных. Среди детей, перенесших гипоксию, у рожденных оперативным путем чаще выявлялось транзиторное тахипноэ (54,8% против 37,8% в группе сравнения,  $p=0,001$ ) в результате нарушения механического клиренса фетальной жидкости, дефицита гуморальных факторов, способствующих её резорбции [99, 253, 397, 441].

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

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. Среди недоношенных детей тяжесть перенесенной гипоксии и вынужденное экстренное извлечение путем КС достоверно повышали 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 проявлялось более выраженным нарушением динамики массы тела и уровня метаболических показателей в неонатальном периоде. 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 гипопроотеинемии – 21,3% против 12,4% ( $p=0,013$ ); повышенным содержанием мочевины и, особенно, креатинина - 50,3% против 32,9% ( $p=0,0002$ ). Установлена также более высокая частота формирования гипогликемии - 36,8% против 25,9% ( $p=0,013$ ). У детей, рожденных оперативным путем, 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 ( $p=0,004$ ), 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 лактатацидоза (33,3%,  $p=0,0001$ ), гипопроотеинемии (20%,  $p=0,0001$ ) при отсутствии данных нарушений среди доношенных, извлеченных плановым КС. У недоношенных детей прогрессирование внутриутробной гипоксии, повлекшее за собой экстренное извлечение путем КС, способствовало повышению частоты лактатацидоза (55,4% против 30%,  $p=0,006$ ), гипопроотеинемии (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% ( $p=0,003$ ), более частое нарушение совместного пребывания ребенка и матери в неонатальном периоде – 68,2% против 58,9% ( $p=0,037$ ); 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 детей, извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели ( $12,4 \pm 4,42$  суток).

Среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, у рожденных путем КС, чаще диагностированы кардиальные нарушения: 77,9% против 63,7% группы сравнения ( $p=0,0008$ ). У трети детей установлен сочетанный вариант (32% против 10,8%,  $p=0,0001$ ), представленный комбинацией дилатационных изменений, неонатальной легочной гипертензии, диастолической дисфункции миокарда и нарушением ритма сердца. У детей, извлеченных абдоминальным путем, по сравнению с естественно рожденными установлено более частое формирование дилатационных изменений ( $p=0,010$ ), бивентрикулярной диастолической дисфункции ( $p=0,004$ ), 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) ( $p=0,011$ ) и легочная гипертензия ( $p=0,001$ ), особенно среди детей с ГВ 32- 34 недели – 88% против 50% ( $p=0,0004$ ). Кроме того у этих детей установлены более высокие значения среднего давления в легочной артерии (MPAP) -  $28,7 \pm 1,05$  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 (MPAP 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,  $\chi^2 = 36,10$   $p=0,0001$ ).

Кардиальные изменения были максимально выражены у детей, тяжесть состояния которых потребовала извлечения путем экстренного КС. Тяжесть состояния доношенных детей, экстренно извлеченных путем КС, способствовала более высокой представленности (почти в 4 раза) функционирующих фетальных коммуникаций ( $p=0,0001$ ), легочной гипертензии ( $p=0,0001$ ), диастолической дисфункции ( $p=0,0001$ ), дилатационных изменений сердца ( $p=0,0001$ ) 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 ( $p=0,012$ ), легочной гипертензии ( $p=0,045$ ), диастолической дисфункции ( $p=0,005$ ).

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% ( $p=0,010$ ), особенно у незрелых детей, по тяжести состояния извлеченных путем КС на сроках 32-34 недели – 45,2% против 20% ( $p=0,026$ ). Из нарушений сердечного ритма чаще диагностирована брадикардия (43,1% против 30,8%,  $p=0,007$ ), особенно у детей с ГВ 32-34 недели - 57,1% против 26,6% ( $p=0,010$ ), а также сочетанные нарушения ритма.

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, извлеченных путем КС на сроках гестации 32-34 недели, а также высокой частоте патологических значений BPC. Полученные результаты выявили наличие вегетативного дисбаланса с ослаблением симпатических влияний у детей I группы, 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,  $\chi^2 = 11,47$   $p=0,008$ ), которые (особенно у недоношенных) согласно данным литературы могут быть связаны с возникновением апноэ [105, 125, 161, 244, 339].

Выявлено, что тяжесть состояния у доношенных детей, извлеченных путем экстренного КС, значительно повышала частоту вегетативного дисбаланса ( $p=0,022$ ), брадикардии ( $p=0,0007$ ), сочетанных нарушений ритма ( $p=0,0001$ ), патологических пауз ритма ( $p=0,006$ ) при сравнении с рожденными плановым КС. 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% ( $p=0,026$ ).

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). У новорожденных, 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% ( $p=0,043$ ).

Выраженность нарушений церебральной гемодинамики у новорожденных, извлеченных оперативным путем, 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, рожденных 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% ( $p=0,024$ );  $V_{\min}$  ( $<7,5$  см/сек) - 71,4% против 26,6% ( $p=0,0002$ ). 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,  $\chi^2 = 6,54$   $p=0,013$ ).

Выявлено, что у доношенных новорожденных, извлеченных путем КС по экстренным показаниям, чаще диагностирована гипоперфузия головного мозга 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% ( $p = 0,0001$ ), у 40% ( $p = 0,0001$ ) детей - диастолического кровотока ( $V_{min}$ ) при единичных случаях обедненного церебрального кровотока у доношенных детей после планового извлечения путем КС. 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 ( $p = 0,001$ ).

Оценка электрофизиологической активности головного мозга показала у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, низкую частоту формирования «возрастного» паттерна, независимо от способа рождения - 7,9 и 9,1% против 93% у здоровых детей ( $p = 0,0001$ ) соответственно. Установлено, что дети I группы чаще имели задержку созревания биоэлектрической активности головного мозга в виде излишне прерывистого паттерна ЭЭГ - 71,7% против 59,4% ( $p = 0,005$ ) особенно среди рожденных путем КС на сроках 35-37 недель (74,2% против 60%,  $p = 0,031$ ) и 32-34 недели (65% против 50,6%,  $p = 0,047$ ) 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% ( $p = 0,005$ ) с достоверными различиями среди недоношенных, извлеченных на сроках 35-37 недель (87,5% против 76,2%,  $p = 0,034$ ). Низкоамплитудная недифференцированная активность и судорожная готовность регистрировались реже и с сопоставимой частотой независимо от способа родоразрешения.

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 ( $p=0,001$ ) и 15,5% доношенных детей ( $p=0,002$ ). Паттерны ЭЭГ, соответствующие возрастной норме, у доношенных детей, извлеченных экстренным КС, зарегистрированы лишь в 17,7% против 38,6% извлеченных плановым КС ( $p=0,016$ ). Установлена высокая частота паттернов ЭЭГ, характеризующих «задержку развития» как у доношенных, так и, особенно, у недоношенных детей вне зависимости от экстренности примененного 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 [62, 91, 137, 175, 246, 399].

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 [151, 249, 407], 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, извлеченных путем КС, сформировалась венозная дисциркуляция с максимальной частотой среди пациентов с ГВ 32-34 недели - 71,4% против 46,6% естественно рожденных ( $p=0,033$ ).

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%,  $p=0,012$ ) при сравнении с детьми, извлеченными путем КС по плановым показаниям.

Таким образом, среди новорожденных, перенесших гипоксию, у детей, извлеченных путем КС, что было обусловлено как тяжестью внутриутробного состояния и последующим экстренным извлечением, так и особенностями акушерского статуса женщины, в меньшей степени влиявшего на состояние плода, обуславливала большую частоту и выраженность дизадаптационных нарушений. Анализ акушерско – гинекологического анамнеза матерей групп сравнения позволил выявить неоднозначный вклад негативных факторов антенатального и интранатального периодов, несомненно, отрицательно влиявших на рост и развитие плода, состояние новорожденных, в развитие кардиоцеребральной дисфункции с более высоким риском ее реализации в неонатальном периоде у детей, рожденных путем КС. Выраженность дизадаптационных нарушений приводила к более длительному пребыванию в стационаре детей, рожденных оперативным путем -  $23,7 \pm 8,96$  против  $16,1 \pm 5,23$  суток ( $p=0,009$ ), особенно среди извлеченных по экстренным показаниям на сроках 32-34 недели -  $37,4 \pm 10,18$  суток против  $22,6 \pm 9,78$  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% ( $p=0,009$ ) и вегетативно-висцеральных нарушений – 52,7% против 36,2% ( $p=0,0004$ ). Соматическая заболеваемость детей, извлеченных путем КС, была выше, чем естественно рожденных - на 1 ребенка регистрировалось 2,97 нозологии против 2,51 соответственно ( $p=0,028$ ). У пациентов I группы, 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.

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 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. Это нарушало формирование защитно-приспособительных реакций плода и новорожденного, следствием чего явилось более частое развитие у детей, 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 кардиоцеребральной 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% ( $p=0,038$ ) и оставалась более низкой на протяжении всего первого года 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 путем КС, 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% ( $p=0,008$ ) и легочной гипертензии - 11% против 5,4% ( $p=0,035$ ), 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. 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% ( $p=0,0001$ ) и легочная гипертензия в 22,6% против 7,1% ( $p=0,025$ ), 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.

У всех детей, перенесших внутриутробную гипоксию, с возрастом происходило постепенное восстановление базовых характеристик сердечного ритма. Однако у детей I группы на протяжении всего первого года жизни сохранялась более низкая среднесуточная ЧСС и ригидный циркадный профиль. Патологические паузы ритма регистрировались у детей, рожденных путем КС, 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 ( $p=0,005$ ), к 1 году - 24,8% против 17,8% ( $p>0,05$ ). Патологические значения pNN50 у детей I группы выявлялись чаще: в возрасте 6 месяцев - 68,9% против 58,3% ( $p=0,018$ ), в 1 год - 33,7% против 24,8% ( $p=0,039$ ). 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% ( $p=0,026$ ), а экстрасистолии 42,1% против 19% ( $p=0,006$ ) при сравнении с детьми аналогичного возраста, извлеченными путем КС в плановом порядке.

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, извлеченных экстренным КС, частота нарушений ВРС значительно превышала таковую у детей, рожденных путем КС по плановым показаниям. У них повышение rMSSD к 6 месяцам зарегистрировано в 51,1% против 24% ( $p=0,002$ ), 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) [27]. При этом у детей, рожденных путем КС, 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 этой группе детей. В «фазу восстановительных явлений» к возрасту 1 год у детей I группы в отличие от детей группы сравнения выявлены более низкие значения RI ( $0,59 \pm 0,03$  против  $0,63 \pm 0,03$ ,  $p = 0,044$ ), а также более высокая частота патологических значений RI ( $< 0,65$ ) ( $84,5\%$  против  $56,2\%$ ,  $\chi^2 = 46,30$ ,  $p = 0,0001$ ). Таким образом, у детей, рожденных путем КС, особенно по тяжести состояния путем экстренного извлечения, 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 ( $p > 0,05$ ) у естественно рожденных детей.

По мере созревания функциональной активности головного мозга у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, вне зависимости от способа рождения во втором полугодии жизни преобладающей стала дисфункция регулирующих систем. При этом у извлеченных путем КС к году дисфункция зарегистрирована в  $77,9\%$  против  $63,7\%$  у естественно рожденных ( $p = 0,0008$ ), 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% ( $p=0,028$ ) 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 вынужденно извлеченных путем КС 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, рожденных оперативным путем. Достоверные различия получены во 2-х подгруппах в первом полугодии жизни: в 3 месяца ( $54,6\pm 5,07$  против  $65,5\pm 4,32$ ,  $p=0,047$ ) и в 6 месяцев ( $62,4\pm 5,12$  против  $71,8\pm 3,03$ ,  $p=0,049$ ). К возрасту 1 год средние оценочные баллы в группах сравнения были сопоставимы и приближались к возрастным значениям. Но у детей, внутриутробное состояние которых потребовало извлечения путем КС, на протяжении первого года жизни установлена более низкая частота показателей диапазона «норма» с достоверными различиями в 3 месяца (18,9% против 27%,  $p=0,039$ ). 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%,  $p=0,020$ ). У доношенных детей показатели были сопоставимы.

Оценка психомоторного развития по шкале «CAT/CLAMS» показала замедленную динамику у детей, перенесших гипоксию, среди особенно 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 путем 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 ( $p=0,008$ ). Произошло снижение частоты синдрома гипервозбудимости в обеих группах ( $p=0,000$  в обеих группах), однако доля детей с гипервозбудимостью и гиперактивным поведением (F90) сохранялась высокой у детей, рожденных путем КС. 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) ( $\chi^2 = 27,21$   $p=0,0002$ ).

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  $\chi^2=8,98$ ,  $p=0,002$ ), которые являются наиболее частым клиническим проявлением синдрома гипервозбудимости у детей в раннем возрасте. 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 вспышками 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,  $\chi^2 = 27,96$   $p=0,0001$ ). Это дает возможность выявления изменений биоэлектрической активности головного мозга в цикле сна до появления клинически значимых нарушений.

У детей, рожденных путем КС, оставалась высокой частота вегетативно-висцеральных расстройств (G90), особенно во 2-х ( $p=0,021$ ) и 3-х ( $p=0,026$ ) подгруппах. Проведена оценка относительного риска развития вегетативно-висцеральных нарушений у детей, перенесших гипоксию и 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 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, перенесших внутриутробную гипоксию и рожденных путем КС, носила сочетанный характер и была выше, чем среди детей от естественных родов - на 1 ребенка I группы приходилось 2,9 нозологий против 2,33 нозологии в группе сравнения ( $p=0,003$ ). У детей, перенесших 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% ( $p=0,378$ ). При этом у детей, рожденных путем КС, преобладала избыточность питания (E67), особенно среди доношенных – 43,3% против 26,6% ( $p=0,019$ ). 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% ( $p=0,0001$ ). Более трети детей I группы 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% ( $p=0,008$ ), 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 разобщенного 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, рожденных оперативным путем, к возрасту 1 год диагностирована более высокая представленность нарушений ритма сердца (I49) – 27,9% против 18,3% ( $p=0,017$ ), особенно среди недоношенных, извлеченных на сроках 32-34 недели – 59,5% против 33,3% в группе сравнения ( $p=0,028$ ). У детей этой группы 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 вынужденно рожденных 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 клиничко – 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.

На II этапе исследования проводилась оценка эффективности применения нового комплексного подхода к ранней диагностике кардиоцеребральной дисфункции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию. С этой целью 142 ребенка, перенесших внутриутробную 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, диагностические 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 в группы сравнения: 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. Лечение детей обеих групп проходило по схеме согласно стандартам и этапности реабилитации детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС, включавшей медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции. Длительность наблюдения за пациентами составляла 12-16 месяцев с учетом скорректированного возраста недоношенных детей. Динамика состояния оценивалась по результатам комплексного клинико – инструментального исследования в возрасте 1, 3, 6 месяцев и 1 год. 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. 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 контрольной группе. 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), RD 16,4% (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); RD 12,3% (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 кардиоцеребральной 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 кардиоцеребральных 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 отличает 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 (E/A менее 0,9).

4. Выраженность вегетативного дисбаланса с дефицитом симпатических влияний и увеличением показателей variability ритма сердца rMSSD более 29 мсек и pNN50 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 клинико – инструментальный подход к диагностике

кардиоцеребральной дисфункции у детей группы риска в раннем неонатальном периоде позволил выделить предикторы кардиоцеребральных 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 (MPAP) более 25мм.рт.ст. и расстройства диастолической функции по бивентрикулярному типу при E/A 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 вариабельности 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 мониторинг 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 кардиоцеребральной 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аберхаева, Л.С. Научно-методическое обоснование организации межрайонного центра перинатальной медицины [Текст] / Л.С. Аберхаева, А.А. Гильманов // Казанский медицинский журнал. - 2012. – Т. 93, № 1. – С. 138-141.
2. Абольян, Л.В. Организация грудного вскармливания в отделениях для недоношенных детей [Текст] / Л.В. Абольян, С.А. Полянская, С.В. Новикова, А.В. Дерю // Вопросы современной педиатрии. - 2014. – Т. 13, № 1. - С. 10-17.
3. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия [Текст] / С.Н. Авдеев, А.А. Алдашев, С.В. Горбачевский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416с.
4. Агапитов, Л.И. Диагностика легочной гипертензии у детей [Текст] / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –

2009. – №4. – С. 24-31.

5. Агапитов, Л.И. Клинико-патогенетическая характеристика легочной гипертензии и оптимизация ее лечения у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.И. Агапитов. - Москва, 2012. – 47 с.

6. Айламазян, Э.К. Акушерство: учебник для медицинских вузов [Текст] / Э.К. Айламазян. - 7 е изд., испр. и доп. - СПб. : СпецЛит, 2010. — 543 с.

7. Аксенов, А.Н. Особенности ранней постнатальной адаптации и ведения новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом [Текст] / А.Н. Аксенов, И.И. Бочарова, Н.Ф. Башакин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - № 4. - С. 75-80.

8. Александрович, Ю.С. Влияние анестезии при абдоминальном родоразрешении на неврологический статус новорожденного в раннем неонатальном периоде [Текст] / Ю.С. Александрович, О.В. Рязанова, Э.А. Муриева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2011. - № 1. - С.15-18.

9. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия новорожденных [Текст] / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. - СПб: Изд. Н-Л, 2013. – 672с.

10. Алехин, Ю.Н. Начало легочного дыхания и изменение статуса новорожденного в течение первых часов жизни [Текст] / Ю.Н. Алехин // Достижения науки и техники АПК. – 2013. - № 5. - С. 62-66.

11. Алиева, Э.Н. Кесарево сечение – резервы снижения частоты [Текст] / Э.Н. Алиева, С.Н. Кулбаева // Вестник КазНМУ. – 2015. - №4. – С. 5-8.

12. Андреев, А.В. Перинатальная гипоксия как причина патологических изменений надпочечников плодов и новорожденных [Текст] / А.В. Андреев, Г.И. Губина–Вакулик // Международный медицинский журнал. - 2013. - Т.19, №3. - С. 65 - 69.

13. Андриянычева, Н.В. Актуальные тенденции показателя младенческой смертности и перинатальных потерь в г. Санкт-Петербурге [Текст] / Н.В. Андриянычева, А.С. Симаходский // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.12, № 5. – С. 5-7.

14. Антонов, А.И. Динамика населения России в XXI веке и приоритеты демографической политики [Текст] / А.И. Антонов, В.А. Борисов. - М.: Ключ-С, 2006. - 192с.
15. Аржанова, О.Н. Патогенетические механизмы развития акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете [Текст] / О.Н. Аржанова, Р.В. Капустин, Е.К. Комаров [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. - № 5. – С. 3-10.
16. Артамонов, Р.Г. Лабораторно-диагностический справочник педиатра [Текст] / Р.Г. Артамонов, Н.И. Кирнус. - М.: ВИДАР, 2014. – 64с.
17. Ахмадеева, Э.Н. Особенности микробной колонизации новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения [Текст] / Э.Н. Ахмадеева, В.Р. Амирова, О.А. Брюханова [и др.] // Практическая медицина.-2010.-№ 1.- С. 98-100.
18. Баев, О.Р. Современная техника операции кесарева сечения в доказательной медицине [Текст] / О.Р. Баев, Р.Г. Шмаков, А.М. Приходько // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 2. – С. 129-135.
19. Баев, О.Р. Влияние эпидуральной аналгезии на продолжительность родов, частоту слабости родовой деятельности и кесарева сечения [Текст] / О.Р. Баев, О.А. Козлова, С.В. Рубцова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 6. – С. 41-46.
20. Байбарина, Е.Н. Состояние здоровья новорождённых, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией [Текст] / Е.Н. Байбарина, В.В. Зубков, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - № 5. - С.14-19.
21. Байбарина, Е.Н. Влияние хронического внутриутробного дистресса на состояние здоровья детей первого года жизни [Текст] / Е.Н. Байбарина, З.С. Ходжаева, Л.А. Шатириян // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 4. – С.75-78.
22. Байбарина, Е.Н. Анализ причин региональной дифференциации патологических состояний, определяющих показатели перинатальных потерь в Российской Федерации [Текст] / Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина, И.Н. Рябинкина // Российский педиатрический журнал. - 2012. - № 5. – С. 4-9.

23. Байбарина, Е.Н. Перинатальная медицина: от теории к практике [Текст] / Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярёв // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - № 5. - С. 4-7.
24. Байбарина, Е.Н. Модернизация службы охраны материнства и детства в Российской Федерации: результаты и перспективы [Текст] / Е.Н. Байбарина, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 12. – С. 4-9.
25. Баранов, А.А. Младенческая смертность: уроки истории и перспективы снижения [Текст] / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Том 92, № 5. - С. 690-694.
26. Баранов, А.А. Многоуровневая система оказания медицинской помощи детскому населению [Текст] / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Р.Н. Терлецкая, Д.И. Зелинская // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, № 2. – С. 5-10.
27. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология. Издание второе, дополненное [Текст] / Ю.И. Барашнев. - Москва: Триада-Х, 2011. - 672с.
28. Белозеров, Ю.М. Кровообращение плода и новорожденного [Текст] // В кн. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2002. – С. 7-20.
29. Беляева, И.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья [Текст] / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, М.Д. Митиш [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. - Т.16, №1. – С. 29-38.
30. Блинецова, Е.А. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде [Текст] / Е.А. Блинецова, Л.К. Антонова, С.М. Кушнир // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, №5(4). – С. 1437-1441.
31. Блинов, Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде [Текст] / Д.В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 3. - С.

34-38.

32. Блохин, Б.М. Нарушения и особенности сна у детей грудного и раннего [Текст] / Б.М. Блохин, М.Г. Полуэктов, Е.С. Тарасенко, Н.Б. Троицкая // Лечебное дело. – 2010. – №. 1. – С. 4–10.
33. Бобровицкая, А.И. Гипербилирубинемия новорожденных – многофакторный процесс [Текст] / А.И. Бобровицкая, Л.Х. Глазкова // Здоровье ребенка. - 2011. - Т.5, № 32. - С. 88-92.
34. Бойченко, А.Д. Становления центральной гемодинамики у здоровых новорожденных [Текст] / А.Д. Бойченко, О.О. Рига, А.В. Сенаторова [и др.] // Здоровье ребенка. 2011. - № 2 (29). - С. 103-106.
35. Бубнова, Н.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией [Текст] / Н.И. Бубнова, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // Акушерство и гинекология -2010. - № 4. – С. 55-58.
36. Бычкова, С.В. Особенности клинико-иммунологической адаптации новорожденных в зависимости от вида анестезии при кесаревом сечении [Текст] / С.В. Бычкова, И.И. Ремизова, Е.В. Занина // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т.4 (13), №4. – С. 420-421.
37. Васильев, Л.Ю. Ультразвуковая диагностика в детской практике [Текст] / Л.Ю. Васильев, Е.Б. Ольхова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 160 с.
38. Ватолин, К.В. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник. т.3. Неврология. Сосуды головы и шеи. Под ред. М.И. Пыкова [Текст] / К.В. Ватолин, Ю.К. Быкова, М.И. Пыков, О.А. Милованова. – М.: ВИДАР, 2015.- 368с.
39. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства [Текст] / Под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 2003. - 752с.
40. Виноградова, И.В. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных [Текст] / И.В. Виноградова, Д.О. Иванов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т.19, № 4. – С. 343-347.
41. Волгина, В.Ф. Состояние проблемы с абортами и их профилактикой в Российской Федерации и регионах в 2009 году [Текст] / В.Ф. Волгина, А.А. Чаусов, Т.А. Протопопова // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 3. – С. 65-71.



42. Володин, Н.Н. Неонатология: национальное руководство [Текст] / под ред. Н.Н. Володина. – М.: «ГОЭТАР-Медиа», 2009. – 848 с.
43. Володин, Н.Н. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения [Текст] / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 2. - С. 101-106.
44. Гайтон, А.К. Медицинская физиология [Текст] / А.К. Гайтон, Д.Э. Холл. - Москва, «Логосфера», 2008. - 1256с.
45. Ганнушкина, И.В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения[Текст] // В кн. Мозг: теоретические и клинические аспекты. Под ред. В.И. Покровского. – Медицина, 2003. – С. 463-489.
46. Ганузин, В.М. Сон и его нарушения у детей [Текст] / В.М. Ганузин // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. – 2014. – № 2 (4). – URL: <http://medpsy.ru/climp> (дата обращения: 10.04.2015).
47. Губина-Вакулик, Г.И. Особенности экспрессии молекулярно-биологических маркеров пролиферации и апоптоза компонентами гемато-энцефалического барьера при перинатальном гипоксическом повреждении [Текст] / Г.И. Губина-Вакулик, Е.В. Кихтенко, Р.В. Сидоренко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2014. – Т. 26, № 11(182). – С. 140-145.
48. Гурьев, Д.Л. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики [Текст] / Д.Л. Гурьев, М.Б. Охалкин, Н.Ю. Карпов, Д.В. Блинов // Акушерство и гинекология.- 2011.- № 7-2.- С.14-19.
49. Голосная, Г.С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных [Текст] / Г.С. Голосная. - М.: ИД «Медпрактика-М», 2009. – 128с.
50. Давыдкин, Н.Ф. Предикторы риска формирования внутриутробной гипоксии плода как основной причины церебральной ишемии у детей первых месяцев жизни [Текст] / Н.Ф. Давыдкин, О.И. Денисова, Ю.В. Давыдкина //

Фундаментальные исследования. – 2011. - № 10-3. - С. 488-491; URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view> (дата обращения: 20.02.2016).

51. Дашичев, К.В. Сравнительная характеристика регуляции сердечного ритма в раннем постнатальном онтогенезе у преждевременно родившихся детей и незрелорождающихся животных (котят) [Текст]: автореф ... канд. мед. наук / К.В. Дашичев. – Санкт-Петербург, 2011. – 24с.

52. Дворяковский, И.В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии [Текст] / И.В. Дворяковский, Г.В. Яцык. – М.: Атмосфера, 2012. – 168с.

53. Дегтярева, М.Г. Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования исходов перинатальных постгипоксических поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / М.Г. Дегтярева. - Москва, 2009. - 48с.

54. Дегтярева, М.В. Клинико-патогенетические особенности функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей и современные подходы к выбору тактики ведения [Текст] / М.В. Дегтярева, И.Н. Батищева, Ю.Н. Воронцова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2012. - № 2.- С.42-51.

55. Декларация тысячелетия ООН. Принята резолюцией 55/2 Генеральной Ассамблеи от 8 сентября 2000г. - URL:[http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/summitdecl.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml) (дата обращения: 27.12.2015).

56. Деревцов, В.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и адаптация в раннем неонатальном периоде у детей от матерей с анемиями [Текст] / В.В. Деревцов, Л.В. Козлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 3. - С. 14 - 19.

57. Детская ультразвуковая диагностика [Текст] / Под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – М.: Видар, 2001.- С. 8-97.

58. Долгова, З.Р. Особенности перинатального анамнеза и variability сердечного ритма у недоношенных детей первого года жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела [Текст] / З.Р. Долгова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 6. – С.

20-26.

59. Думова, С.В. Коррекция внутриклеточного энергообмена у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития [Текст] / С.В. Думова, О.Л. Чугунова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 17-23.

60. Дюсенова, С.Б. Последствия постгипоксических изменений головного мозга у детей: клинические особенности и диагностика [Текст] / С.Б. Дюсенова, Е.А. Корнеева, И.Л. Домбровская // Успехи современного естествознания. – 2014. – №7.–С.9-11;

URL:[www.rae.ru/use/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=10002972](http://www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=10002972) (дата обращения: 11.11.2014).

61. Елгина, С.И. Тиреотропно-тиреоидная система недоношенного плода к моменту рождения [Текст] / С.И. Елгина // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 3. - С. 59-61.

62. Еникеева, Ю.Д. Клинико-физиологические процессы адаптации новорожденных в зависимости от способа родоразрешения [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Д. Еникеева. - Самара, 2013. - 25с.

63. Зарубин, А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии [Текст] / А.А. Зарубин, Н.И. Михеева, Е.С. Филиппов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017. - Том 2, №2(114). - С. 95-101.

64. Заугстад, О.Д. Недоношенный ребёнок: если ребенок родился раньше срока [Текст] / О.Д. Заугстад, пер. с норвеж. под ред. Е.Н. Байбариной. - М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2012. – 192 с.

65. Зедгенизова, Е.В. Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [Текст] / Е.В. Зедгенизова, Д.О. Иванов, Н.Ф. Прийма, Ю.В. Петренко // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. - №3. - С. 76-82.

66. Зенков, Л.В. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для

- врачей [Текст] / Л.В. Зенков, М.Н. Ронкин. – 5 изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 355с.
67. Зорина, Е.Г. Состояние здоровья детей дошкольного возраста, родившихся путем кесарева сечения [Текст] / Е.Г. Зорина, Ж.Г. Чижова // Вопросы практической педиатрии.-2011.-№ 1.-С.61-63.
68. Зубарева, Е.А. Допплерография перинатальных поражений головного мозга [Текст] / Е.А. Зубарева, И.В. Дворяковский, А.Р. Зубарев, А.Б. Сугак. - М.:Видар, 2000.- 92с.
69. Зубарева, Е.А. Нейросонография у детей раннего возраста [Текст] / Е.А. Зубарева, Е.А. Улезко. - Минск: Парадокс. - 2004.- 192с.
70. Зубарева, Е.А. Комплексная ультразвуковая оценка перинатальных цереброваскулярных нарушений у детей первого года жизни [Текст]: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Е.А. Зубарева. - Москва, 2006. - 55с.
71. Иванов, Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных [Текст] / Д.О. Иванов. - Санкт-Петербург: Научная литература, 2011. – 100с.
72. Иванов, Д.О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных (клиника, диагностика, лечение): старое и новое [Текст] / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, М.А. Цейтлин. – Педиатрия. - 2013. - № 2.- С. - 141-150.
73. Иванов, Д.О. Гипогликемия новорожденных [Текст] / Д.О. Иванов, Н.П. Шабалов, Ю.В. Петренко. - Акушерство и гинекология. – 2014. - №5. – С. 19-26.
74. Иванов, Д.О. Вегетативной статус и адаптация у младенцев, имевших разные типы внутриутробной задержки роста [Текст] / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов. – Педиатрия. – 2017. - Т.8, № 2. – С. 15-23.
75. Иванова, О.Г. Влияние гемодинамически значимого артериального протока на развитие некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / О.Г. Иванова, С.В. Ионушене, В.Э. Оширов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 105, № 6. - С. 262-264.
76. Ильенко, Л.И. Новые подходы к лечению и диагностике гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни [Текст] /

- Л.И. Ильенко, Е.А. Зубарева, И.Н. Холодова [и др.] // Сборник научных трудов РГМУ. – 2001. - С.86 - 94.
77. Ипполитова, Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных извлеченных путем операции кесарева сечения [Текст] / Л.И. Ипполитова // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 1. - С.31-36.
78. Калашникова, Е.А. Открытый артериальный проток: особенности ранней неонатальной, постнатальной диагностики, клинической манифестации, лечение и прогноз [Текст] / Е.А. Калашникова, Н.А. Никитина // Здоровье ребенка. - 2017. - Том 12, №2. – С. 171-176.
79. Каркашадзе, Г.А. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных [Текст] / Г.А. Каркашадзе, А.В. Аникин, Е.П. Зимина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 452-467.
80. Карпова, А.Л. Кесарево сечение как фактор риска развития гипогликемии у доношенных новорожденных [Текст] / А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, О.М. Мирошниченко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. - №4. – С. 35-38.
81. Касимова, Н.А. Особенности раннего периода адаптации новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения [Текст] / Н.А. Касимова, З.С. Умарова, Р.Ш. Мавлянходжаев // Вопросы практической педиатрии. - 2009. - Т. 4, № 5. - С.72-74.
82. Кельмансон, И.А. Закономерности психомоторного развития и риск нарушений сна у детей второго полугодия жизни [Текст] / И.А. Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 5. - С. 57-61.
83. Керчелаева, С.Б. Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах [Текст] / С.Б. Керчелаева, О.В. Кузнецова, А.В. Тягунова и др. // Лечащий врач. – 2015. - №7. – С. 56-60.
84. Ким, А.И. Церебральная венозная гемодинамика – часть сложной системы ауторегуляции сосудистой системы мозга и её нарушения у детей [Текст] / А.И. Ким, Г.И. Саренбаева, А.В. Ваничкин [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов.

– 2007. - № 2. - С. 27-32.

85. Кинжалова, С.В. Влияние различных методов анестезии на состояние матери, плода и новорожденного при абдоминальном родоразрешении [Текст] / С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, Н.С. Давыдова // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 7. – С. 51-55.

86. Классификация перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных: методические рекомендации. Под ред. Н. Н. Володина, А. С. Петрухина. - М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. - 40 с.

87. Клинические рекомендации «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода». – Москва, 2014. – 25.

88. Котлукова, Н.П. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей и детей раннего возраста [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. П. Котлукова. - М., 2001. – 35с.

89. Ковтун, О.П. Особенности клеточного энергообмена, иммунологические и нейробиохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей [Текст] / О.П. Ковтун, Н.Е. Громада // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. – Т.4, №2. – С. 26-32.

90. Козлова, Е.М. Острая почечная недостаточность у новорожденных [Текст] / Е.М. Козлова, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. - №3. - С. 53-69.

91. Козлова, Л.В. Вегетативный статус и адаптация у новорожденных с внутриутробной задержкой роста при разных способах родоразрешения беременных [Текст] / Л.В. Козлова, Д.О. Иванов, В.В. Деревцов // Акушерство и гинекология. – 2017. - № 1. – С. 59-64.

92. Коломийцева, А.Г. Современные принципы ведения родов. Предупреждение агрессии в родах [Текст] / А.Г. Коломийцева, Н.Я. Скрипченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. - том 15, №2, ч. 2 (58). – С. 290-292.

93. Комилова, М.С. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и

морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты [Текст] / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // Акушерство и гинекология. – 2015. - №5. – С. 30-35.

94. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года. - URL: <http://www.protown.ru/information/doc/4293.html> (дата обращения 13.08.2015)

95. Кораблева, Н.Н. Циркадная динамика ритма сердца и интервал QT у здоровых новорожденных по данным суточного мониторирования ЭКГ [Текст] / Н.Н. Кораблева, Л.М. Макаров // Практическая медицина. – 2015. – Т.1, №3(88). – С. 28-32.

96. Кореновский, Ю.В. Определение концентрации лактата в амниотической жидкости и в раннем неонатальном периоде при перинатальной гипоксии [Текст] / Ю.В. Кореновский, Т.Н. Чугунова, О.Н. Фильчакова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 704-706.

97. Котлова, Е.В. Некоторые причины гипоксии плода при эклампсии [Текст] / Е.В. Котлова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №2; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12922> (дата обращения: 21.02.2016).

98. Кочерова, О.Ю. Особенности состояния здоровья, мозговой гемодинамики, биоэлектрической активности мозга и вегетативной регуляции у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы в возрасте одного года [Текст] / О.Ю. Кочерова, О.М. Филькина, Е.Н. Курбанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. - Т. XIX, № 1. - С. 62-64.

99. Кравцова, А.Г. Адаптационные возможности детей, рожденных путем операции кесарева сечения [Текст] / А.Г. Кравцова, И.Ф. Гарбуз, С.И. Старосоцкая // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №3-2. – С.104-106; URL:<https://applied-research.ru/ru/article/view?id=4860> (дата обращения: 24.07.2015).

100. Кравцова, Л.А. Особенности сердечно-сосудистой системы недоношенных детей на первом году жизни [Текст] / Л.А. Кравцова, Е.Г. Верченко, Е.С.

Кешищан // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. Школьниковой М.А., Кравцовой Л.А. — М.: Медпрактика, 2002. — С. 46-57.

101. Кравченко, В.П. Сравнительная оценка развития детей, рожденных с помощью кесарева сечения и путем естественных родов [Текст] / В.П. Кравченко // Педиатрическая фармакология. - 2009.- Т. 6, №1.- С. 99-100.

102. Краева, О.А. Исходы беременности у женщин с преодоленным невынашиванием [Текст] / О.А. Краева, Н.В. Башмакова, Е.А. Винокурова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - Т. 58, № 1. - С. 8-12.

103. Краснопольский, В.И. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы [Текст] / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин и др. // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. - С.4-8.

104. Криштафович, А.А. Функциональное состояние почек у новорожденных с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Криштафович. - Минск, 2013. - 22с.

105. Крутова, А.В. Особенности течения и прогноз нарушений сердечного ритма и проводимости у детей первого года жизни [Текст] / А.В. Крутова, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. - 2015. - № 2. - С. 13-18.

106. Крывкина, Н.Н. Динамика показателей здоровья недоношенных детей в течение первых трех лет жизни [Текст] / Н.Н. Крывкина, Э.Н. Ахмадеева // Практическая медицина. - 2013. – Т. 75, № 6. - С.147-150.

107. Кузина, Е.А. Исходы родоразрешения и состояние новорожденных у беременных женщин с преэклампсией [Текст] / Е.А. Кузина, Е.П. Тюрина // Символ науки. – 2015. - № 6. - С. 311-312.

108. Кулаков, В.И. Новорожденные высокого риска [Текст] / В.И. Кулаков, В.И. Барашнев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 528 с.

109. Куликов, В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов [Текст] / В.П. Куликов. - М.: ВИДАР, 2015.- 392с.



110. Лавренюк, И.И. Факторы риска формирования перинатальной патологии новорожденных, требующей восстановительной терапии на 2 этапе выхаживания [Текст] / И.И. Лавренюк // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11396> (дата обращения: 27.12.2015).
111. Лапин, Ю.Е. Государственная политика в области охраны здоровья детей [Текст] / Ю.Е. Лапин // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010 - № 1. – С. 14-18.
112. Лебедева, О.В. Перивентрикулярные повреждения головного мозга у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [Текст] / О.В. Лебедева, В.В. Белопасов, С.И. Ажкамалов // Вопр. практич. педиатр. – 2010. – Т. 5, №4. – С. 8–11.
113. Лебедева, Т.Ю. Вегетативная дисрегуляция сердечного ритма у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, по данным холтеровского мониторинга [Текст] / Т.Ю. Лебедева // Тезисы VII Всероссийского конгресса «Детская кардиология». - 2012. - М., 2012. - С. 272-274.
114. Лебеденко, А.А. Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде [Текст] / А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, Т.Б. Козырева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 53-59.
115. Леваков, С.А. Родоразрешение пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения [Текст] / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова, Н.А. Габитова // Акушерство и гинекология. – 2015. - №7. – С. 5-8.
116. Литвицкий, П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния [Текст] / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 28-39.
117. Литвицкий, П.Ф. Гипоксия [Текст] / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 45-58.
118. Логинова, И.А. Онтогенетические аспекты функции щитовидной железы. Транзиторный неонатальный гипотиреоз [Текст] / И.А. Логинова//

Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. - № 4 (04). - С. 106-114.

119. Лукаев, А.А. Перинатальный риск при преждевременных родах [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А. Лукаев. – Москва, 2015. -24 с.

120. Лупояд, В.С. Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему (обзор литературы) [Текст] / В.С. Лупояд, И.С. Бородай, О.Н. Аралов // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т.17, № 4. – С. 54-60.

121. Лупояд, В.С. Привычный самопроизвольный аборт [Текст] / В.С. Лупояд // Международный медицинский журнал. – 2012. – Т.18, № 4. – С. 53 – 57.

122. Лутфуллин, И.Я. Вклад дефицита массы тела при рождении в формирование риска последующей кардиоваскулярной патологии [Текст] / И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, З.Р. Садыкова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 53-58.

123. Лучанинова, В.Н. Значимые факторы риска перинатального периода в формировании патологии почек у детей [Текст] / Лучанинова В.Н., Погодаева Т.В., Новицкая Е.В. и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - № 4. – С. 59 – 60.

124. Мазманян, П.А. Эффективность СРАР как метода первичной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом [Текст] / П.А. Мазманян// Анестезиология и реаниматология. – 2013. - № 1. - С. 31-34.

125. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. [Текст] / Л.М. Макаров. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. – 504с.

126. Маркарян, Н.М. Кесарево сечение. Нерешенные вопросы [Текст] / Н.М. Маркарян, Т.П. Голикова, Л.Н. Есипова // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. - №2. – С. 143-149.

127. Маршалл, В.Дж. Клиническая биохимия. Пер. с англ [Текст] / В.Дж. Маршалл.- М.-СПб.: "Издательство БИНОМ"- "Невский Диалект", 2000.

128. Маслянюк, Н.А. Плановое кесарево сечение и риск дыхательных расстройств у доношенных новорожденных детей [Текст] / Н.А. Маслянюк, И.И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV, №4. – С. 49-55.

129. Матвиенко, И.Н. Респираторная заболеваемость доношенных новорожденных и elective кесарево сечение [Текст] / И.Н. Матвиенко // Перинатология и педиатрия. - 2012. - № 2. - С.4.
130. Медведев, М.И. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения [Текст] / М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева, А.В. Горбунов [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 66-70.
131. Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21.04.2010 № 15-4/10/2-3204 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям».
132. Миночкин, П.И. Результаты холтеровского мониторирования новорожденных детей с полиорганной недостаточностью [Текст] / П.И. Миночкин, Д.К. Волосников, В.А. Миронов // Детские болезни сердца и сосудов. - 2012. - № 1. - С.58-62.
133. Мирзоева, Т.Н. Морфофункциональные изменения плаценты при цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Т.Н. Мирзоева // Международный медицинский журнал. – 2010. – Т.16, № 2. – С. 44 – 48
134. Митьков, В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография [Текст] / В.В. Митьков, М.К. Рыбакова. – М.: Видар-М, 2008. – 544с.
135. Михаленко, И.В. Оценка нервно-психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / И.В. Михаленко, Е.В. Михалев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. - №11. – С. 49-53.
136. Михеева, И.Г. Показатели микроциркуляции у недоношенных детей 30-33 недель гестации с церебральной ишемией [Текст] / И.Г. Михеева, Т.Г. Верещагина, П.А. Лопанчук [и др.] // Педиатрия. - 2012. – Т. 91, № 1. - С. 12-16.
137. Морозова, А.Ю. Содержание нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора роста в пуповинной крови здоровых доношенных детей после операции планового кесарева сечения и спонтанных родов [Текст] /

А.Ю. Морозова, Ю.П. Милютина, А.В. Арутюнян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV, № 6. – С. 38-42.

138. Морозова, Е.А. Отдаленные последствия перинатальной патологии мозга [Текст] / Е.А. Морозова // Детская больница. – 2011. - № 3. – С. 43-49.

139. Мостовой, А.В. Интенсивная терапия и выхаживание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / А.В. Мостовой, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. - № 2. - С. 83-87.

140. Налобина, А.Н. К вопросу о возрастной физиологической норме при оценке показателей вариабельности сердечного ритма у детей первого года жизни [Текст] / А.Н. Налобина, Е.С. Стоцкая // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 12–11. – С. 2366-2372; URL:[www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=10005965](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10005965) (дата обращения: 03.11.2015).

141. Нароган, М.В. Особенности вегетативной регуляции и энергетического обмена у новорожденных детей [Текст]: автореф. ...докт. мед. наук / М.В. Нароган. – Москва, 2007. – 45с.

142. Нароган, М.В. Опыт ведения глубоконедоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными прогрессирующей гидроцефалией [Текст] / М.В. Нароган, Л.Д. Ворона, В.Л. Петраки [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - Т. 58, № 3. - С. 25-29.

143. Нежданов, И.Г. Динамика перинатальной смертности в зависимости от частоты выполнения операции кесарева сечения [Текст] / И.Г. Нежданов, Е.Г. Нередько, И.И. Эрлих [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа.-2010.- № 3.-С.41-42.

144. Неудахин, Е.В. Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей [Текст] / Е.В. Неудахин, И.Г. Морено, Е.Н. Гурьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 4/2. – С. 112–118.

145. Николаева, И.В. Риск развития инфекционных и соматических заболеваний у детей раннего возраста, рожденных кесаревым сечением [Текст] / И.В. Николаева,

В.А. Анохин, Л.А. Купчихина [и др.] // Практическая медицина.-2013.-№ 6.-С.93-96.

146. Новикова, В.А. Современные представления об особенностях преждевременных родов [Текст] / В.А. Новикова, Е.П. Черепяхин, Д.В. Томашевский // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - – № 2. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26278> (дата обращения: 14.10.2017).

147. Новикова, С.В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности [Текст] / С.В. Новикова, С.В. Савельев // РМЖ – 2014. - № 14. – С. 1030-1034.

148. Овчинникова, О.В. Железодефицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению [Текст] / О.В. Овчинникова, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2010. – Т.16, № 3. – С. 56 - 62

149. Оден, М. Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему? [Текст] /М. Оден; Пер. с англ. - М.: Международная школа традиционного акушерства, 2006. – 188с.

150. Олендарь, Н.В. Динамика содержания катехоламинов и некоторых других гормонов в крови новорожденных котят [Текст] / Н.В. Олендарь, М.М. Фатеев, К.В. Дашичев [и др.] // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. – 2014. – Т. 20, № 7. – С. 42-45.

151. Ольхова, Е.Б. Эхографические варианты нарушений ренальной гемодинамики у новорожденных [Текст] / Е.Б. Ольхова // Радиология-практика. – 2012. - № 2. – С. 53-67.

152. Омуркулова, Г.С. Пути снижения родового травматизма у новорожденных при кесаревом сечении у рожениц с цефало-пельвической дистоцией [Текст] / Г.С. Омуркулова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.-2014.-№ 1.-С.42-45.

153. Орёл, В.И. Влияние ввода перинатального центра на показатели перинатальной, ранней неонатальной и младенческой смертности в регионе на примере Мурманской области [Текст] / В.И. Орёл, В.М. Середа, И.А. Прялухин // Российский педиатрический журнал. - 2014. - № 4. - С. 42-47.

154. Орлова, В.С. Современная практика операции кесарева сечения за рубежом [Текст] / В.С. Орлова, И.В. Калашникова, Е.В. Булгакова [и др.] // Научные ведомости. Серия. Медицина. Фармация.-2013.-№ 18.-С.12-18.
155. Павлинова, Е.Б. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных [Текст] / Е.Б. Павлинова, Л.А. Кривцова, О.Ю. Синевич // Педиатрия. - 2012. - Т. 91, № 2. - С. 23-29.
156. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд, доп. и перераб. [Текст] / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 288с.
157. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей. 4-е изд, доп. и перераб. [Текст] / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. - М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 376с.
158. Подлевских, Т.С. Предикторы риска и диагностика внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных [Текст] / Т.С. Подлевских, И.В. Попова, А.Н. Токарев и др. // Вятский медицинский вестник. - 2010. - № 3. - С. 41-44.
159. Понятишин, А.Е. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии.- 2 изд. [Текст] / А.Е. Понятишин, А.Б. Пальчик. – СПб.: СОТИС-Мед, 2010. – 172с.
160. Прасмыцкий, О.Т. Особенности эндогенной интоксикации у новорожденных, рожденных от беременных женщин с поздним гестозом [Текст] / О.Т. Прасмыцкий, А.А. Шматова // Медицинский журнал. - 2014. - № 1. - С.100-101.
161. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология [Текст] / А.В. Прахов.- Нижний Новгород: НижГМА, 2008. – 388 с.
162. Прусаков, В.Ф. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста [Текст] / В.Ф. Прусаков, Е.А. Морозова, В.И. Марулина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. - Т. 9, № 2. – С. 65 - 70.
163. Пшениснов, К.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии [Текст] / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, С.А. Блинов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2016. - № 2. - С. 37-43.

164. Пыков, М.И. Детская ультразвуковая диагностика в уронефрологии; под ред. М.И. Пыкова - 2-е изд. [Текст] / М.И. Пыков, А.И. Гуревич, А.В. Труфанова [и др.]. – М.: Издательский дом Видар-М, 2012. - 192 с.
165. Пыков, М.И. Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока на показатели центральной гемодинамики и органного кровотока у недоношенных новорожденных [Текст] / М.И. Пыков, М.С. Ефимов, Т.И. Вокуева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 3. - С. 26-33.
166. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды: есть ли перспектива? [Текст] / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 2. - С.99-103.
167. Рахманова, И.В. Слуховая функция недоношенных детей 3 месяцев жизни с задержкой внутриутробного роста, рожденных в срок гестации менее 32 недель [Текст] / И.В. Рахманова, Л.Г. Сичинава, И.Н. Дьяконова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 166-170.
168. Рига, Е.А. Характеристика диастолической функции левого желудочка сердца у недоношенных детей в зависимости от типа респираторной терапии в раннем неонатальном периоде [Текст] / Е.А. Рига, А.Д. Бойченко, А.В. Сенаторова // Международный медицинский журнал. – 2012. – Т.18, № 2. – С. 37 – 39.
169. Ричард А. Полин. Секреты неонатологии и перинатологии /пер. с англ. под общ. ред. В.В. Володина [Текст] / Ричард А. Полин, Алан Р. Спитцер. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 624с.
170. Рогаткин, С.О. Клинико-электроэнцефалографическая оценка состояния недоношенных детей в течении первого года жизни при терапии с использованием цитофлавина [Текст] / С.О. Рогаткин, М.Г. Дегтярева, О.В. Гребенникова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2011. - Т. 111, № 5(1). - С. 16-23.
171. Рооз, Р. Неонатология. Практические рекомендации: перевод с нем. [Текст] / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. - М.: Медицинская литература, 2011. – 592 с.

172. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под редакцией Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. - Москва, 2013. - 416 с.
173. Рыбина, Е.В. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта доношенных новорожденных при разных способах родоразрешения [Текст] / Е.В. Рыбина, К.Г. Кенбаева, А.М. Савичева // Педиатр.-2014.-Т. 5, № 3.-С.30-32.
174. Рюмина, И. Ранняя анемия у недоношенных новорожденных детей: профилактика и лечение [Текст] / И. Рюмина, В.Зубков, М. Маркелова // Врач. - 2012. - № 1. - С. 61-64.
175. Рязанова, К.С. Влияние анестезии при оперативном родоразрешении на неврологический статус новорожденного [Текст] / К.С. Рязанова, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т. VI, №3. – С. 38-43.
176. Савельева, Г.М. Асфиксия доношенных новорожденных. Комплексная терапия с использованием краниocereбральной гипотермии [Текст] / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, А.А. Смирнова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 4. – С. 19-24.
177. Савельева, Г.М. Вростание предлежащей плаценты (placenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление [Текст] / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - №11. – С. 41-45.
178. Салмина, А.Б. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде [Текст] / А.Б. Салмина, Ю.К. Комлева, Н.В. Кувачева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т.11, № 6. – С. 15-20.
179. Сафина, А.И. Нарушение ритма сердца, период новорожденности [Текст] / А.И. Сафина, И.Я. Лутфуллина, Э.А. Гайнуллина // Педиатрия. - 2010. - № 6. - С. 18-22.
180. Сафина, А.И. Формирование хронической болезни почек у детей раннего возраста, родившихся глубоко недоношенными [Текст] / А.И. Сафина, Г.А. Абдуллина, М.А. Даминава // Педиатрия. - 2016. – Т. 95, №5. - С. 8-14.
181. Сахарова, Е.С. Особенности психомоторного развития



- глубоконедоношенных детей [Текст] / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // ВСКМ. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 84-90.
182. Свирава, Э.Г. Влияние способа родоразрешения на становление микрофлоры новорожденного [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.Г. Свирава. - Ростов-на-Дону, 2013. – 24с.
183. Свиридова, О.Н. Осложнения после кесарева сечения [Текст] / О.Н. Свиридова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. – Т.3, № 3. – С.658.
184. Сергейко, И.В. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у женщин в возрасте до 40 лет [Текст] / И.В. Сергейко, В.В. Люцко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 350-354; URL: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=10003111](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10003111) (дата обращения: 09.07.2015).
185. Серебрякова, Е.Н. Особенности перинатального анамнеза новорожденных с полиорганной недостаточностью [Текст] / Е.Н. Серебрякова, Д.К. Волосников // Акушерство и гинекология -2013. - № 11. – С. 70-74.
186. Серов, В.Н. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей (библиотека врача-специалиста) [Текст] / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов и др. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011.- 784с.
187. Сидорова, И.С. Прогнозирование исходов беременности и родов при остром гестационном пиелонефрите [Текст] / И.С. Сидорова, А.П. Кирющенко, А.О. Вартанова // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 4. - С. 37-40.
188. Скворцова, В.И. Эффективное здравоохранение: инновационный путь развития [Текст] / В.И. Скворцова // Вестник Росздравнадзора. – 2012. – № 6. - С. 75-76.
189. Складнева, К.А. Особенности иммунологической адаптации детей, рожденных путем кесарева сечения [Текст] / К.А Складнева, И.И. Логвинова, Л.И. Ипполитова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2014. - Т. 13, №1. - С.179-186.
190. Сороколат, Ю.В. Состояние здоровья детей первого года жизни, рожденных

путем операции кесарева сечения и с применением инструментальных методов [Текст] / Ю.В. Сороколат, Т.М. Клименко, Е.О. Голюк // Здоровье ребенка.-2013.- № 8.-С.44-47.

191. Социально-экономическое положение России – 2015г. - URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1140086922125](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140086922125) (дата обращения 28.12.2015).

192. Стародубов, В.И. Репродуктивные проблемы демографического развития России [Текст] / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова. - М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2012. – 320 с.

193. Степанова, О.А. Респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных: современная тактика терапии и профилактики [Текст] / О.А. Степанова // Практическая медицина. - 2010. - № 6(45). - С. 84-87.

194. Стрижаков, А.Н. Прогнозирование поражений центральной нервной системы плода при преждевременных родах [Текст] / А.Н. Стрижаков, Н.Г. Попова, И.В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т.15, № 2. – С. 31–42.

195. Строганова, Т.А. Электроэнцефалография в неонатологии / под ред. Н.Н. Володина [Текст] / Т.А. Строганова, М.Г. Н.Н.Дегтярева, Володин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 280с.

196. Суханова, Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм №№13,32) [Текст] / Л.П. Суханова, Т.В. Кузнецова // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. - №4(16).-

URL: [http://vestnik.mednet.ru/component/option,com\\_weblinks/Itemid,23/lang,ru/](http://vestnik.mednet.ru/component/option,com_weblinks/Itemid,23/lang,ru/) (дата обращения 29 марта 2015).

197. Сухих, Г.Т. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета [Текст] / Г.Т. Сухих, В.И. Краснопольский, Н.К. Рунихина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 3. - С. 4-10.

198. Сухих, Г.Т. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учетом

- перехода на международные критерии регистрации рождения детей [Текст] / Г.Т. Сухих, Е.Н. Байбарина, М.П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 12. – С. 79-85.
199. Тимофеева, Л.А. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34 0/7 -36 6/7 недель [Текст] / Л.А. Тимофеева, И.И. Рюмина, О.В. Ионов и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 72-76.
200. Уракова, Н.А. Предупрежден - значит вооружен. Гипоксия плода: новые возможности диагностики. Status praesens [Текст] / Н.А. Уракова, М.Ю. Гаускнехт // Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2012. - № 8. - С. 70-73.
201. Фаткуллин, И.Ф. Кесарево сечение с извлечением плодов в целом плодном пузыре при беременности двойней [Текст] / И.Ф. Фаткуллин, Н.Р. Ахмадеев, Ф.И. Фаткуллин // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 6. – С. 35-39.
202. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом гипервозбудимости и нарушением сна. – Москва, 2015. – 12с.
203. Хазанов, А.И. Клиническая неонатология [Текст]. - СПб.:Гиппократ, 2014. - 408с.
204. Хузаханов, Ф.В. Влияние различных факторов на формирование заболеваний у детей, рожденных путем операции кесарево сечение [Текст] / Ф.В. Хузаханов, Р.Р. Шаяхметова, Р.И. Валиев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.; URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=25086> (дата обращения: 10.10.2017).
205. Царегородцев, А.Д. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи [Текст] / А.Д. Царегородцев, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. – Т.4, №2. – С. 4-13.
206. Чугунова, О.Л. Критерии ранней диагностики острого почечного повреждения у глубоко недоношенных новорожденных и возможности терапевтической коррекции [Текст] / О.Л. Чугунова, С.В. Думова, А.С. Фоктова [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 3. – С. 8-12.

207. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. – 5-е изд., испр. и доп. [Текст] – М.: МЕДпресс-информ, 2009. - Том 1. – 736 с.
208. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. – 5-е изд., испр. и доп. [Текст] – М. : МЕДпресс-информ, 2009. - Том 2. – 768 с.
209. Шаповал, Д.Н. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность [Текст] / Д.Н. Шаповал // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т.17, № 3. – С.82 – 84.
210. Шарыкин, А.С. Врожденные пороки сердца (руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов) [Текст]. - М.: «Теремок», 2005.- С. 83-96.
211. Шарыкин, А.С. Перинатальная кардиология [Текст]. — М.: Волшебный фонарь, 2007. — 264 с.
212. Щербина, Н.А. Влияние внутриутробного инфицирования плода на обмен кальция и магния у беременных с урогенитальной инфекцией [Текст] / Н.А. Щербина, Л.А. Выговская // Международный медицинский журнал. – 2015. – Т.21, № 2. – С. 34-38.
213. Щербаков, А.Ю. Особенности повторного родоразрешения у женщин после абдоминального кесарева сечения [Текст] / А.Ю. Щербаков, Т.А. Гладкова, В.Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. – 2012. – Т.18, № 1. – С. 65 – 67.
214. Шнитков, А.М. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности [Текст] / А.М. Шнитков, Е.А. Конкина, Е.В. Шниткова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 4. - С. 154-159.
215. Шогенова, Ф.М. Влияние патологии беременности, родов и метода родоразрешения на становление здоровья детей [Текст] / Ф.М. Шогенова // Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН.-2012.-№ 5.-С.209-213.
216. Шпрах, В.В. Способ прогнозирования развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения [Текст] / В.В. Шпрах, Е.М. Цыбелова, И.М. Михалевич // Клиническая неврология. - 2008. - № 3. - С. 3-8.

217. Шумилина, М.В. Влияние гиперкапнии на системную и церебральную гемодинамику у здоровых пациентов [Текст] / М.В. Шумилина, Т.В. Стрелкова // Клиническая физиология кровообращения. – 2014. – № 4. – С. 33-39; URL: <http://clinphysiology.pro/> (дата обращения 27.02.2016).
218. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции [Текст] / А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 16-18.
219. Яковлева, О.В. Ведущие факторы формирования церебральной ишемии у новорожденного [Текст] / О.В. Яковлева // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. – Т. 6, № 4. – С. 772-774.
220. Якунин, В.И. Государственная политика вывода России из демографического кризиса [Текст] / В.И. Якунин, С.С. Сулакшин, В.Э. Багдасарян. М.: Экономика, Научный эксперт, 2007. - 896 с.
221. Яцык, Г.В. Практическое руководство по неонатологии [Текст]. - М.: Мед. информ. агентство, 2008. - 344 с.
222. Abdel Mohsen, A.H. Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-minya university hospital in Egypt [Text] / Abdel Mohsen A.H., Amin A.S. // J Clin Neonatol. – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 78-82.
223. Abend, N.S. Electroencephalographic monitoring during hypothermia after pediatric cardiac arrest [Text] / N.S. Abend, A. Topjian, R. Ichord [et al.] // Neurology. - 2009.- Vol.72, №22.-P.1931-1940.
224. Abitbol, C.L. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity [Text] / C.L. Abitbol, M.M. Rodriguez // Nat Rev Nephrol. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 265-274.
225. Adamkin, D.H. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same [Text] / D.H. Adamkin, R. Polin // J Perinatol. – 2016. – Vol. 36. – P. 10-12.
226. Al-Abdi, S.Y. A systematic review and meta-analysis of the timing of early intraventricular hemorrhage in preterm neonates: Clinical and research implications [Text] / S.Y. Al-Abdi, M.A. Al-Aamri // J Clin Neonatol. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P.

76-88.

227. Alnoman, A. Case series of multiple repeat caesarean sections: operative, maternal, and neonatal outcome [Text] / A. Alnoman, Z. El-Khatib, A. M. S. Almrstani [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2015. - № 12. – P. 1-5.

228. Altenhofer, S. The NOX toolbox: Validating the role of NADPH oxidases in physiology and disease [Text]/ S. Altenhofer, P.W. Kleikers, K.A. Radermacher [et al.] // Cell.Mol. Life Sci. - 2012. - V. 69. - P. 2327–2343.

229. Arichi, T. The effects of hemorrhagic parenchymal infarction on the establishment of sensori-motor structural and functional connectivity in early infancy [Text] / T. Arichi, S.J. Counsell, A.G. Allievi [et al.] // Neuroradiology. - 2014. – Vol. 56, № 11. – P. 985-994.

230. Aries, M.J.H. Cerebral autoregulation in stroke: A review of transcranial Doppler studies [Text] / M.J.H. Aries, J.W. Elting, J. DeKeyser [et al.] // Stroke. – 2010. - Vol. 41, № 11. – P. 2697–2704.

231. Arikan, I. Cesarean section with relative indications versus spontaneous vaginal delivery: short-term outcomes of maternofetal health [Text] / I. Arikan, A. Barut, M. Harma [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2012. - Vol. 39, № 3. – P. 288-292.

232. Askenazi, D.J. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? [Text] / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // Pediatr Nephrol. - 2009. - № 24. – P. 265-274.

233. Aydemir, C. Total oxidant status and oxidative stress are increased in infants with necrotizing enterocolitis [Text]/ C. Aydemir, D. Dilli, N. Uras [et al.] // J. of Pediatric Surgery – 2011. – Vol. 46. – P. 2096-2100.

234. Baburamani, A.A. Mitochondrial optic atrophy (OPA) 1 processing is altered in response to neonatal hypoxic-ischemic brain injury [Text]/ A.A. Baburamani, C. Hurling, H. Stolp [et al.] // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 22509-22526.

235. Back, S.A. Brain injury in premature neonates: a primary cerebral dysmaturation disorder? [Text]/ S.A. Back, S.P. Miller // Ann Neurol. – 2014. - № 75. – P. 469-486.

236. Balaguer, A. Infant position in neonates receiving mechanical ventilation [Text]/ A. Balaguer, J. Escribano, I. Roqué [et al.] // Cochrane Database Syst Rev 2013; 3:

CD003668.

237. Bano S., Chaudhary V., Garga U. C., Yadav S., Singh S.K. Intracranial hemorrhage in the newborn, intracerebral hemorrhage / Dr. Vikas Chaudhary (Ed.). – 2014; URL: <http://www.intechopen.com/books/intracerebral-hemorrhage/intracranial-hemorrhage-in-the-newborn> (дата обращения 25.02.2016).

238. Bapat, R. A right-to-left or bidirectional ductal shunt in preterm neonates: grave implication? [Text] / R. Bapat, S. Aggarwal, G. Natarajan // *Am J Perinatol.* – 2011. – Vol. 28, № 9. – P. 709-714.

239. Basu, A.P. Early intervention after perinatal stroke: opportunities and challenges [Text] / A.P. Basu // *Dev Med Child Neurol.* – 2014. – Vol. 56, № 6. – P. 516–521.

240. Bassan, H. External ventricular drainage study investigators. Timing of external ventricular drainage and neurodevelopmental outcome in preterm infants with posthemorrhagic hydrocephalus [Text] / H. Bassan, R. Eshel, I. Golan [et al.] // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 662-670.

241. Batton, B. Extremely preterm infant mortality rates and cesarean deliveries in the United States [Text] / B. Batton, C. Burnett, S. Verhulst [et al.] // *Obstetrics and Gynecology.* – 2011. - Vol. 118, № 1. – P. 43–48.

242. Bayrampour, H. Advanced maternal age and the risk of cesarean birth: a systematic review [Text] / H. Bayrampour, M. Heaman // *Birth.* - 2010. - № 37. – P. 219-226.

243. Beattie, L. Social interactions, emotion and sleep: A systematic review and research agenda [Text] / L. Beattie, S.D. Kyle, C.A. Espie [et al.] // *Sleep Medicine Reviews.* – 2015. – Vol. 24. – P. 83–100; URL: [http://www.smrjournal.com/issue/S1087-0792\(15\)X0002-5](http://www.smrjournal.com/issue/S1087-0792(15)X0002-5) (дата обращения 23.02.2016).

244. Beck, S. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity [Text] / S. Beck, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2010. - Vol. 88, № 1. – P. 31-38.

245. Benavides-Serralde, A. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters [Text] / A. Benavides-Serralde, M. Scheier, R. Cruz-Martinez [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2011. – Vol. 71, № 4. – P. 274–280.

246. Berghenhouwen, L.A. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review [Text] / L.A. Berghenhouwen, L.J.E. Meertens, J. Schaaf [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – Vol.172. – P. 1–6.
247. Blencowe, H. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births [Text] / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reproductive Health*. – 2013. – Vol. 10, № 2. - P. –141-143.
248. Bodner, K. Influence of the mode of delivery on maternal and neonatal outcomes: a comparison between elective cesarean section and planned vaginal delivery in a low-risk obstetric population [Text] / K. Bodner, F. Wierrani, W. Grunberger [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. -№ 283, P. 1193–1208.
249. Botwinski, C.A. Transition to postnatal renal function [Text] / C.A. Botwinski, G.A. Falco // *J Perinat Neonatal Nurs.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 150-154.
250. Bragg, F. Variation in the rates of caesarean section among English NHS trusts after accounting for maternal and clinical risk: cross sectional study [Text] / F. Bragg, D.A. Cromwell, L.C. Edozien [et al.] // *BMJ*. – 2010. - № 341. – P. 5065–5072.
251. Bruns, N. Electrocortical activity at 7 days of life is affected in extremely premature infants with patent ductus arteriosus [Text] / N. Bruns, B. Metze, C. Bühner [et al.] // *Klin Padiatr.* – 2015. – Vol. 227, № 5. – P. 264-268.
252. Canan, U. Comparison of the maternal and neonatal effects of bupivacaine plus fentanyl and ropivacaine plus fentanyl during cesarean delivery [Text] / U. Canan, D. Ornek, O. Kilci [et al.] // *Niger J Clin Pract.* – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 195-200.
253. Celebi, M. Y. Impact of prophylactic continuous positive airway pressure on transient tachypnea of the newborn and neonatal intensive care admission in newborns delivered by elective cesarean section [Text] / M.Y. Celebi, S. Alan, D. Kahvecioglu [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2016. - Vol. 33, № 1. – P. 99-106.
254. Cetinkaya, S.E. Perinatal risk factors and mode of delivery associated with mortality in very low birth weight infants [Text] / S.E. Cetinkaya, E. Okulu, F. Soylemez [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 28, № 11. – P. 1-6.
255. Chalak, L.F. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm



- infants of 33 to 35 weeks gestation [Text] / L.F. Chalak, N. Rollins, M.C. Morriss [et al.] // *J Pediatr.* – 2012. – Vol. 160, № 3. – P. 388-394.
256. Chalmers, B. Cesarean and vaginal birth in Canadian women: A comparison of Experiences [Text] / B. Chalmers, J. Kaczorowski, E. Darling [et al.] // *Birth.* - 2010. - Vol. 37, №.1. – P. 44-49.
257. Chang, H.H. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index [Text] / H.H. Chang, J. Larson, H. Blencowe [et al.] // *Lancet.* - 2013. - Vol.381, № 9862. – P. 223-234.
258. Chen, Y. An epidemiological survey on low birth weight infants in China and analysis of outcomes of full-term low birth weight infants [Text] / Y. Chen, G. Li, Y. Ruan [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2013. - № 13. – P. 242.
259. Chiossi, G. Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries [Text] / G. Chiossi, Y. Lai, M.B. Landon [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 121, № 3. – P. 561–569.
260. Ciccone, M.M. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue Doppler imaging [Text] / M.M. Ciccone, P. Scicchitano, Z. Annapaola [et al.] // *Early Human Development.* – 2011. – Vol. 87. – P. 555-558.
261. Cilio, M.R. EEG and the newborn [Text] / M.R. Cilio // *Journal of Pediatric Neurology.* - 2009. -№7. - P. 25–43.
262. Cioni, G. Normal psychomotor development [Text] / G. Cioni, G. Sgandurra // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – Vol. 111. – P. 3–15.
263. Collins, K.A. Birth Trauma [Text] / K.A. Collins, R.C. Reed // *Forensic Pathology of Infancy and Childhood* Collins K.A., Byard R.W. (eds). – New York, 2014. – P. 139-168.
264. Cotter, D.G. Obligate role for ketone body oxidation in neonatal metabolic homeostasis [Text] / D.G. Cotter, D.A. d'Avignon, A.E. Wentz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 6902–6910.
265. Creanga, A.A. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is

- placenta accreta an increasingly important contributor? [Text] / A.A. Creanga, B.T. Bateman, A.J. Butwick [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 3. – P. 384.e1-11
266. De Vries, L.S. The spectrum of leucomalacia using cranial ultrasound [Text] / L.S. De Vries, P. Eken, L.M.S. Dubowitz // *Behav. Brain. Res.* - 1992. - Vol. 49, № 1. - P. 1-6.
267. Demers, S. Survey on uterine closure and other techniques for caesarean section among quebec's obstetrician-gynaecologists [Text] / S. Demers, S. Roberge, Y.A. Afiuni [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. 329-333.
268. Desai, M.P. Thyroid function in children [Text] / M.P. Desai // *Supplement to JAPI.* – 2011. – Vol. 59. – P. 35-42.
269. Dewailly, E. Persistent organic pollutants and transthyretin-bound thyroxin in plasma of Inuit women of childbearing age [Text] / E. Dewailly, Y. Audet-Delage, N. Ouellet [et al.] // *Environmental Science Technology.* – 2013. - Vol. 19, № 22. P. - 13086-13092.
270. Doan, E. The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 week's gestation [Text] / E. Doan, K. Gibbons, D. Tudehope // *Australian and New Zealand J. Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 54. – P. 340-347.
271. Dominguez-Bello, M.G. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer[Text] / M.G. Dominguez-Bello, K.M. De Jesus-Laboy, N. Shen [et al.] // *Nat Med.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 250-253.
272. Dunn, S. The use of a quality indicator to reduce elective repeat Caesarean section for low-risk women before 39 weeks' gestation: the Eastern Ontario experience [Text] / S. Dunn, A.E. Sprague, D.B. Fell [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. 306-316.
273. East, P.L. Adolescents' Pregnancy intentions, wantedness, and regret: cross-lagged relations with mental health and harsh parenting [Text] / P.L. East, N.C. Chien, J.S. Barber // *J Marriage Fam.* – 2012. - № 74. – P. 167-185.
244. Elder, D.E. Respiratory variability in preterm and term infants: effect of sleep

state, position and age [Text] / D.E. Elder, A.J. Campbell, P.D. Larsen [et. al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2011. - Vol. 175. - P. 234-238.

275. Elisson, P. The neurological examination of newborn and infant. *Pediatric Neurology for the clinician*. Ed R.B. David. - New York, 1995. – P. 19-64.

276. Ertugrul, S. Evaluation of neonatal outcomes in elective repeat cesarean delivery at term according to weeks of gestation [Text] / S. Ertugrul, I. Gun, E. Mungen [et. al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 39. № 1. – P. 105-112.

277. Escribà-Agüir, V. Are There differences in the impact of partner violence on reproductive health between postpartum women and women who had an elective abortion? [Text] / V. Escribà-Agüir, P. Romito, F. Scrimin, J.M. Turan // *Journal of Urban Health.* – 2012. – Vol. 89, № 5. – P. 861-871.

278. Evans, N. Management of the patent ductus arteriosus in the preterm infant [Text] / N. Evans // *Paediatrics and Child Health.* – 2011. – Vol. 6. – P. 247-253.

279. Fairchild, K.D. Heart rate characteristics: physiomarkers for detection of late-onset neonatal sepsis [Text] / K.D. Fairchild, M.T. O’Shea // *Clin. Perinatol.* - 2010. - Vol. 37, № 3. - P. 581-598.

280. Fan, L. Premature rupture of the membrane and cerebral injury of premature infants [Text] / L. Fan, H. Lu // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 50, № 5. – P. 366-367.

281. Finer, L. Abortion law around the world: progress and pushback [Text] / L. Finer, J.B. Fine // *Am J Public Health.* – 2013. – Vol. 103, № 4. – P. 585-589.

282. Fleiss, B. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? [Text] / B. Fleiss, P. Gressens // *Lancet Neurol.* – 2012. - № 11. – P. 556-566.

283. Fleming, N. Adolescent pregnancy outcomes in the province of Ontario: a cohort study[Text] / N. Fleming, N. Ng, C. Osborne [et al.] // *J obstet gynaecol Can.* – 2013. – Vol.35, №3. – P. 234-245.

284. Flenady, V. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis [Text] / V. Flenady, L. Koopmans, P. Middleton [et al.] // *The Lancet.* – 2011. – T. 377. – №. 9774. – C. 1331-1340.

285. Fouzas, S. Neonatal cardiac dysfunction in intrauterine growth restriction [Text] / S. Fouzas, A.A. Karatza, P. Davlouros [et al.] // *Pediatric Research*. – 2014. – Vol. 75, № 5. – P. 651-657.
286. Fuchs, S.A. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia [Text] / S.A. Fuchs, C.M. Peeters-Scholte, M.M. de Barse [et al.] // *Amino Acids*. – 2012. – Vol. 43, № 1. – P. 355-363.
287. Fujioka, T. Difference in cerebral and peripheral hemodynamics among term and preterm infants during the first three days of life [Text] / T. Fujioka, T. Takami, H. Ishii [et al.] // *Neonatology*. – 2014. – Vol. 106, № 3. – P. 181-187.
288. Fyfe, K.L. The development of cardiovascular and cerebral vascular control in preterm infants [Text] / K.L. Fyfe, S.R. Yiallourou, F.Y. Wong [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 299–310; URL: <http://www.smrjournal.com/home> (дата обращения 21.01.2016).
289. Galeano, P. Long-lasting effects of perinatal asphyxia on exploration, memory and incentive downshift [Text] / P. Galeano, E.B. Calvo, D.M. Oliveira [et al.] // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 609–619.
290. Galie, N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [Text] / N. Galie, M. Hoeper, M. Humbert // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30, № 20. – P. 2493–2537.
291. Gamaleldin, R. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia [Text] / R. Gamaleldin, I. Iskander, I. Seoud [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128, № 4. – P. 925 -931.
292. Gardosi, J. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study [Text] / J. Gardosi, V. Madurasinghe, M. Williams [et al.] // *BMJ: British Medical Journal*. – 2013. – T. 346.
293. Garmendia, M.L. Effectiveness of a normative nutrition intervention (diet, physical activity and breastfeeding) on maternal nutrition and offspring growth: The Chilean maternal and infant nutrition cohort study (CHiMINCs) [Text] / M.L. Garmendia, C.

Corvalán, M.A. Bannout [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 175.

294. Gasim, T. Multiple repeat cesarean sections: operative difficulties, maternal complications and outcome [Text] / T. Gasim, F.E. Al Jama, M.S. Rahman [et al.]// J Reprod Med. - 2013. – Vol. 58, № 7-8. - P. 312-318.

295. Glascoe, F.P. Parent's concerns about children's development: prescreening technique or screening test? [Text] / F.P. Glascoe // Pediatrics. – 1997. – Vol. 99, № 4. – P. 522-528.

296. Glavind, J. Elective caesarean section at 38 weeks versus 39 weeks: neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled trial [Text] / J. Glavind, S.F. Kindberg, N. Uldbjerg [et al.] // BJOG – 2013. – Vol. 120, № 9. – P. 1123-1132.

297. Goel, A. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period [Text] / A. Goel, M.R. Maski, S. Bajracharya [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132, № 18. – P. 1726-1733.

298. Grytten, J. The impact of the mass media on obstetricians' behavior in Norway [Text] / J. Grytten, I. Skau, R. Sørensen // Health Policy. – 2017. - Vol.121, № 9. – P. 986-993.

299. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography [Text] // Journal of the American Society of Echocardiography. - 2006. -Vol. 19, No. 12. - P. 1414-1430.

300. Gül, A. Retrospective analysis of the cases of perinatal asphyxia [Text] / A. Gül, S. Cömert, T. Ağzikuru // J Kartal TR. - 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 77-83.

301. Guibas, G.V. Conception via in vitro fertilization and delivery by Caesarean section are associated with paediatric asthma incidence [Text] / G.V. Guibas, G. Moschonis, P. Xepapadaki [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2013. – Vol.43, № 9. – P. 1058-1066.

302. Guilleminault, C. Pediatric sleep-disordered breathing: New evidence on its development [Text] / C. Guilleminault, F. Akhtar // Sleep Medicine Reviews. – 2015. – Vol. 24. – P. 46-56; URL: [http://www.smrj-journal.com/issue/S1087-0792\(15\)X0002-5](http://www.smrj-journal.com/issue/S1087-0792(15)X0002-5)

(дата обращения 25.02.2016).

303. Guzzetta, A. The effects of preterm infant massage on brain electrical activity [Text] / A. Guzzetta, M.G. D'Acunto, M. Carotenuto [et al.] // Dev Med Child Neurol. - 2011. – Vol. 53, № 4. – P. 46–51.

304. Gyamfi-Bannerman, C. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes [Text] / C. Gyamfi-Bannerman, K.M. Fuchs, O.M. Young [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. - Vol. 205, № 5. – P. 451-456.

305. Hagberg, H. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults [Text] / H. Hagberg, P. Gressens, C. Mallard // Ann Neurol. – 2012. - № 71. – P. 444-457.

306. Hahn, S. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants (Review) [Text] / S. Hahn, H.J. Choi, R. Soll [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2013. - № 4: CD003486.

307. Harrison, M.S. A prospective population-based study of maternal, fetal, and neonatal outcomes in the setting of prolonged labor, obstructed labor and failure to progress in low-and middle-income countries [Text] / M.S. Harrison, S. Ali, O. Pasha [et al.] // Reprod health. – 2015. – Vol. 12, № 2:S9.

308. Hasar, Y.A.B. Neonatal acute kidney injury [Text] / Y.A.B. Hasar, A.U. Zübüarioglu, A. Bülbül [et al.] // JAREM. – 2013. - № 3. – P. 53-59.

309. Hawdon, J.M. Investigation, prevention and management of neonatal hypoglycaemia (impaired postnatal metabolic adaptation) [Text] / J.M. Hawdon // Paediatrics and Child Health. – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 131–135.

310. Hayakawa, M. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischaemic encephalopathy in Japan [Text] / M. Hayakawa, Y. Ito, S. Saito [et al.] // Pediatrics International. - 2014. - Vol. 56. - P. 215-221.

311. Hazarika, Dr. P. Abortion incidents, still birth and reproductive health risk of deori and mishing women in the north east India [Text] / Dr. P. Hazarika, N. Chutia // International journal of scientific & technology research. - 2013. – Vol. 2, № 8. – P. 259-266.

312. Heraghty, J.L. The physiology of sleep in infants [Text] / J.L. Heraghty, T.N.

- Hilliard, A.J. Henderson [et al.] // Arch Dis Child. – 2008. – Vol. 93, № 11. – P. 982-985.
313. Herrman, K. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit [Text] / K. Herrman, C. Bose, K. Lewis [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 48-50.
314. Hjalmarson, O. Effect of antenatal corticosteroid treatment on lung function in full-term newborn infants[Text] / O. Hjalmarson, K.L. Sandberg // Neonatology. - 2011. - Vol. 100, N 1. - P. 32-36.
315. Hourani, M. Timing of planned caesarean section and the morbidities of the newborn [Text] / M. Hourani, F. Ziade, M. Rajab // North American Journal of Medical Sciences. – 2011. – Vol.3, №10. P. 465-468.
316. Huang, J.T. Analysis of related factors of extremely preterm infants'abnormal neurological findings [Text] / J.T. Huang, X.Y. Kong // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2016. – Vol. 54, № 1. – P. 23-27.
317. Huh, S.Y. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study [Text] / S.Y. Huh, S.L. Rifas-Shiman, C.A. Zera [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2012. – <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-301141> (дата обращения 14.10.2014).
318. Hure, A.J. Miscarriage, preterm delivery, and stillbirth: large variations in rates within a cohort of Australian women [Text] / A.J. Hure, J.R. Powers, G.D. Mishra [et al.] // PLoS One. – 2012. – T. 7. – №. 5. – C. 37109.
319. Hutcheon, J.A. Maternal and neonatal outcomes after implementation of a hospital policy to limit low-risk planned caesarean deliveries before 39 weeks of gestation: an interrupted time-series analysis [Text] / J.A. Hutcheon, E.C. Strumpf, S. Harper [et al.] // BJOG. – 2015. – Vol. 122, № 9. – P. 1200-1206.
320. Iadecola, C. The immunology of stroke: from mechanisms to translation [Text] / C. Iadecola, J. Anrather // Nat Med. – 2011. - № 17. – P. 796-808.
321. Ip, M. A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity[Text] / M. Ip, E. Peyman, V. Lohsoonthorn [et al.] // J Obstet

Gynaecol Res. – 2010. - № 36. – P. 34-44.

322. Ireland, S. Factors influencing the care provided for periviable babies in Australia: a narrative review [Text] / S. Ireland, R. Ray, S. Larkins [et al.] // *Reproductive Health*. – 2015. - №12. – P.108. - URL: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/12/1/108> (дата обращения 22.10.2015).

323. James, A.T. Longitudinal assessment of left and right myocardial function in preterm infants using strain and strain rate imaging [Text] / A.T. James, J.D. Corcoran, C.R. Breatnach [et al.] // *Neonatology*. – 2016. – Vol. 109, № 1. – P. 69-75.

324. Janowska, J. Therapeutic strategies for leukodystrophic disorders resulting from perinatal asphyxia: focus on myelinating oligodendrocytes [Text] / J. Janowska, J. Sypecka // *Mol Neurobiol*. – 2018. – Vol. 55, № 5. – P. 4388-4402.

325. Jarrin, D.C. Short-term heart rate variability in a population-based sample of 10-year-old children [Text] / D.C. Jarrin, J.J. McGrath, P. Poirier [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 41-48.

326. Kaplanoglu, M. Complications and outcomes of repeat cesarean section in adolescent women [Text] / M. Kaplanoglu, A. Karateke, B. Un [et al.] // *Int J Clin Exp Med*. -2014. – Vol. 7, № 12. – P. 5621-5628.

327. Kayiran, S.M. Screening of blood glucose levels in healthy neonates [Text] / S.M. Kayiran, B. Gürakan // *Singapore Med.J.* - 2010. - Vol. 51, № 11. – P. 853–835.

328. Kelmanson, I. Perinatal predictors of sleep disturbances in young infants [Text] / I. Kelmanson // *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin*. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 39–46.

329. Khan, R.L. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome [Text] / R.L. Khan, M.L. Nunes, L.F. Garcias da Silva [et al.] // *J Child Neurol*. - 2008. - № 23. – P. 144–150.

330. Knott, E.M. Decline in health status of extremely premature neonates with patent ductus arteriosus after second course of medical therapy [Text] / E.M. Knott, A. Zamora, C. Cavett [et al.] // *Eur J Pediatr Surg*. – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 270-272.

331. Kolokotroni, O. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based cross-sectional study



- [Text] / O. Kolokotroni, N. Middleton, M. Gavatha [et al.] // BMC Pediatrics. - 2012. - №12. - P. 179. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/179> (дата обращения 08.01.2016).
332. Korotchikova, I. EEG in the healthy term newborn within 12 hours of birth [Text] / I. Korotchikova, S. Connolly, C.A. Ryan [et al.] // Clinical neurophysiology. – 2009. – Vol. 120, № 6. – P. 1046-1053.
333. Koziel, R. Mitochondrial respiratory chain complex I is inactivated by NADPH oxidase Nox4 [Text] / R. Koziel, H. Pircher, M. Kratochwil [et al.] // Biochem. J. - 2013. - V. 452. - № 2. - P. 231–239.
334. Kuzniewicz, M.W. Incidence, etiology and outcomes of hazardous hyperbilirubinemia in newborns [Text] / M.W. Kuzniewicz , A.C. Wickremasinghe, Y.W. Wu [et al.] // Pediatrics. – 2014. - Vol.134, № 3. – P. 504 -509.
335. Lakew, S. Predictors of skilled assistance seeking behavior to pregnancy complications among women at southwest Ethiopia: a cross-sectional community based study [Text] / S. Lakew, E. Tachbele, T. Gelibo // Reproductive Health. – 2015. - №12. – P.109. - URL: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/12/1/109> (дата обращения 22.10.2015)
336. Lamont, R.F. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section [Text] / R.F. Lamont, J.D. Sobel, J.P. Kusanovic [et al.] // BJOG.- 2011.- Vol.118, № 2.- P.193-201.
337. Lasswell, S.M. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants a meta-analysis [Text] / S.M. Lasswell, W.D. Barfield, R.W. Rochat [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2010. - Vol. 304, № 9. – P. 992–1000.
338. Lawn, J.E. Born Too Soon: Care for the preterm baby [Text] / J.E. Lawn, R. Davidge, V.K. Paul [et al.] // Reprod Health 2013, 10(Suppl 1):S5.
339. Lee, A.C. Neonatal resuscitation and immediate newborn assessment and stimulation for the prevention of neonatal deaths: a systematic review, meta-analysis and Delphi estimation of mortality effect [Text] / A.C. Lee, S. Cousens, S.N. Wall [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11(Suppl 3): S12.

340. Levene, M. Classification of intraventricular haemorrhage [Text] / M. Levene, L.Ch. de Crespigny // *The Lancet*. – 1983. – Vol. 321, № 8325. – P. 643.
341. Levine, T.A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review [Text] / T.A. Levine, R.E. Grunau, F.M. McAuliffe [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol.135, № 1. – P. 126-141.
342. Lewis, P.M. A continuous correlation between intracranial pressure and cerebral blood flow velocity reflects cerebral autoregulation impairment during intracranial pressure plateau waves [Text] / P.M. Lewis, P. Smielewski, J. V. Rosenfeld [et al.] // *Neurocrit. Care*. – 2014. - Vol. 21, № 3. – P. 514–525.
343. Liu, J. Respiratory distress syndrome in full-term neonates [Text] / J. Liu // *J Neonatal Bio*. – 2012. - S1:e001. - doi:10.4172/2167-0897.S1-e001.
344. Liu, J. The role of lung ultrasound in diagnosis of respiratory distress syndrome in newborn infants [Text] / J. Liu, H.Y. Cao, H.W. Wang, X.Y. Kong // *Iran J Pediatr*. – 2015. - Vol. 25, № 1: e323.
345. Lista, G. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial [Text] / G. Lista, F. Castoldi, P. Fontana [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 85–89.
346. Lista, G. Alveolar recruitment in the delivery room [Text] / G. Lista, F. Castoldi, F. Caviglioli [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 39–40.
347. Lohse, S.R. Validation of spontaneous abortion diagnoses in the Danish National Registry of Patients [Text] / S.R. Lohse, D.K. Farkas, N. Lohse [et al.] // *Clinical epidemiology*. – 2010. – T. 2. – C. 247.
348. Longin, E. Autonomic nervous system function in infants and adolescents: impact of autonomic tests on heart rate variability [Text] / E. Longin, C. Dimitriadis, S. Shazi [et al.] // *Pediatr Cardiol*. - 2009. - Vol.30. - P.311-324.
349. Löwing, K. Goal-directed functional therapy: a longitudinal study on gross motor function in children with cerebral palsy [Text] / K. Löwing, A. Bexelius, E.B. Carlberg // *Disabil Rehabil*. – 2010. – Vol. 32, № 11. – P. 908–916.
350. Lutz, T. Need for intensive care for neonates born between 29 and 34 weeks

inclusive gestation[Text] / T. Lutz, A. Buckmaster, J. Bowen [et al.] // J Paediatr Child Health. – 2013. – Vol.49, № 2. – P. 125-130.

351. Makarov, L. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life [Text] / L. Makarov, V. Komoliatova, S. Zevald [et. al.] // Journal of Electrocardiology. - 2010. - Vol. 43. - P. 8-14.

352. Makhlouf, E.M.M. Reproductive health problems among women working in industries [Text] / E.M.M. Makhlouf, A.G.M. Mohamed, K.M. Zahran [et al.] //AAMJ. – 2011. - Vol.9, № 3. – P. 211-227.

353. Marciniak, A. The impact of colloid infusion prior to spinal anaesthesia for caesarean section on the condition of a newborn-a comparison of balanced and unbalanced hydroxyethyl starch [Text] / A. Marciniak, M. Wujtewicz, R. Owczuk // Anaesthesiol Intensive Ther. – 2013. - № 1. – P.14-19.

354. Markevich, V. Effective of correction of energy deficiency in preterm infants with perinatal hypoxic-ischemic damage of CNS in conditions of use of neurometabolic therapy[Text] / V. Markevich, V. Petrashenko // International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 17-22.

355. Martinez-Nadal, S. Neonatal morbidity in early-term newborns [Text] / S. Martinez-Nadal, X. Demestre, F. Raspall [et al.] // An. Pediatr. (Barc). – 2014. - Vol. 81, № 1. – P. 39-44.

356. Massaro, A.N. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia [Text] / A.N. Massaro, R.B. Govindan, G. Vezina [et al.] // Journal of Neurophysiology. – 2015. – Vol. 114, № 2:jn.00353; URL: [https://www.researchgate.net/journal/1522-1598\\_Journal\\_of\\_Neurophysiology](https://www.researchgate.net/journal/1522-1598_Journal_of_Neurophysiology) (дата обращения 26.02.2016).

357. Matsuda, Y. Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa: case-cohort study [Text] / Y. Matsuda, K. Hayashi, A. Shiozaki [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2011. - Vol. 37, № 6. – P. 538–546.

358. McKay, A. Trends in Canadian National and Provincial/Territorial Teen Pregnancy Rates: 2001–2010 [Text] / A. McKay // Can J Hum Sex. – 2013. – № 21. – P. 3-4.

359. McNamara, P.J. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide [Text] / P.J. McNamara, S.P. Shivananda, M. Sahni [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 74-84.
360. Miller, E. Pregnancy coercion, intimate partner violence and unintended pregnancy [Text] / E. Miller, M.R. Decker, H.L. McCauley [et al.] // *Contraception*. – 2010. – Vol. 81, № 4. – P. 316-322.
361. Mimouni, F.B. Neonatal polycythaemia: critical review and a consensus statement of the Israeli Neonatology Association [Text] / F.B. Mimouni, P. Merlob, S. Dollberg [et al.] // *Acta Pædiatrica*. – 2011. - Vol. 100. - P. 1290–1296.
362. Moety, G.A. Can fetal pulmonary artery Doppler indices predict neonatal respiratory distress syndrome? [Text] / G.A. Moety, H.M. Gaafar, N.M. El Rifai // *J Perinatol*. – 2015. - Vol. 35. – P. 1015-1019.
363. Mohammed, A.B. Timing of elective repeated cesarean delivery in patients with previous two or more cesarean section [Text] / A.B. Mohammed, A.I. Bayo, Abu- M.F. Jubara // *J.Matern. Fetal Neonatal*. - 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 10-12.
364. Mohamed, M.A. Patent ductus arteriosus in premature infants: to treat or not to treat? [Text] / M.A. Mohamed, M. El-Dib, S. Algahtani [et al.] // *J Perinatol*. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 652-657.
365. Molina, G. Relationship between cesarean delivery rate and maternal and neonatal mortality[Text] / G. Molina, T. Weiser, R. Lipsitz [et al.] // *JAMA*. - 2015. - Vol. 314, № 21. – P. 2263–2279.
366. Moran, M.C. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction [Text] / M.C. Moran, C. Mulcahy, G. Zombori [et al.] // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. - Vol. 195. – P. 12–17.
367. More, K. Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and late preterm infants (Protocol) [Text] / K. More, G. Athalye-Jape, S.C. Rao [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. - № 5. - CD010531.
368. Morgan, C. Enriched environments and motor outcomes in cerebral palsy:

systematic review and meta-analysis [Text] / C. Morgan, I. Novak, N. Badawi // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 132, № 3. – P. 735–746.

369. Moshiri, M. Imaging evaluation of maternal complications associated with repeat cesarean deliveries [Text] / M. Moshiri, S. Osman, P. Bhargava [et al.] // *Radiol Clin North Am*. – 2014. - Vol. 52, № 5. – P. -1117-1135.

370. Moya-Pérez, A. Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis [Text] / A. Moya-Pérez, P. Luczynski, I.B. Renes [et al.] // *Nutr Rev*. – 2017. – Vol. 75, № 4. – P. 225-240.

371. Murad, M.H. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review [Text] / M.H. Murad, F. Coto-Yglesias, A.T. Wang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2009. - Vol. 94, № 3. – P. 741-745.

372. Mwaniki, M.K. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review [Text] / M.K. Mwaniki, M. Atieno, J.E. Lawn [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9814. – P. 445-452.

373. Mwansa-Kambafwile, J. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth [Text] / J. Mwansa-Kambafwile, S. Cousens, T. Hansen [et al.] // *Int J Epidemiol*. – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 122-133.

374. Nakimuli, A. Incidence and determinants of neonatal morbidity after elective caesarean section at the national referral hospital in Kampala, Uganda [Text] / A. Nakimuli, S. Nakubulwa, O. Kakaire [et al.] // *BMC Research Notes*. – 2015. - №8. – P. 624-631.

375. Nash, K.B. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia [Text] / K.B. Nash, S.L. Bonifacio, H.C. Glass [et al.]// *Neurology*. – 2011. - Vol.76, № 6. – P. 556-562.

376. Negrato, C.A. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes [Text] / C.A. Negrato, R. Mattar, M.B. Gomes // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2012. - № 4. - P. 41 - URL: <http://www.dmsjournal.com/content/4/1/41> (дата обращения 08.01.2016)

377. Nestaas, E. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional shortening for assessing the reduced myocardial function in

asphyxiated neonates [Text] / E. Nestaas, A. Stoylen, L. Brunvand [et al.] // *Cardiol Young*. – 2011. – Vol. 21. – P. 1-7.

378. Nielsen N., Breedt A. Hydrocephalus // *Nursing Care of the Pediatric Neurosurgery Patient* C.C. Cartwright, D.C. Wallace (eds.). - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. – P. 37-84; <http://www.springer.com/978-3-642-32553-3> (дата обращения 24.02.2016).

379. Noori, S. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth [Text] / S. Noori, A. Wlodaver, V. Gottipati [et al.] // *J Pediatr*. – 2012. – Vol. 160, №. 6. - P. 943-948.

380. O'Neill, S.M. Cesarean section and rate of subsequent stillbirth, miscarriage and ectopic pregnancy: a danish register-based cohort study [Text] / S.M. O'Neill, E. Agerbo, L.C. Kenny [et al.] // *PLoS Med*. - 2014. – Vol.11, №7: -URL: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001670#ack> (дата обращения 28.12.2015).

381. Orazmuradov. A.A. Outcomes of premature birth in women having high factors for perinatal risks [Text] / A.A. Orazmuradov, A.A. Lukaev, V.A. Yanin [et al.] // *International Journal of BioMedicine*. - 2014. - Vol. 4, №1. - P.32-35.

382. Orelan, S. Short- and long-term consequences of different early environmental conditions on central immunoreactive oxytocin and arginine vasopressin levels in male rats [Text] / S. Orelan, L. Gustafsson-Ericson, I. Nylander // *Neuropeptides*. – 2010. – Vol. 44, № 5. – P. 391-398.

383. Özcan, S. Multiple repeat cesarean delivery is associated with increased maternal morbidity irrespective of placenta accreta [Text] / S. Özcan, R. Karayalçın, M. Kanat Pektas [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2015. – Vol. 19, № 11. – P. 1959-1963.

384. Pandey, S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Pandey, A. Shetty, M. Hamilton [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 485-503.

385. Papp, Y. Altered N-cell and regulatory cell repertoire in patients with diffuse cutaneous systemic [Text] / Y. Papp, I. F. Horvath, S. Barath [et al.] // *Scand. J. Rheumatol*. – 2011. – Vol. 40, № 3. – P. 205–210.

386. Patel, N. Assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in infants with pulmonary hypertension [Text] / N. Patel, J.F. Mills, M.M. Cheung // *Neonatology*. – 2009. – Vol. 96. – P. 193–199, discussion 200–202.
387. Patel, R.M. Delivery after previous cesarean: short-term perinatal outcomes [Text] / R.M. Patel, L. Jain // *Semin Perinatol*. – 2010. – Vol. 34, № 4. – P. 272–280.
388. Perlman, J.M. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations [Text] / J.M. Perlman, J. Wyllie, J. Kattwinkel [et al.] // *Circulation*. – 2010. - Vol. 122, № 16 (2). – P. S516–S538.
389. Perrone, S. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia [Text] / S. Perrone, M. Tataranno, G. Buonocore // *J Clin Neonatol*. – 2012. - Vol. 1. - P. 108-114.
390. Perrone, S. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn [Text] / S. Perrone, M.L. Tataranno, G. Stazzoni [et al.] // *J. Advances in Bioscience and Biotechnology* – 2012. – Vol. 3, № 7A. – P. 1043-1050.
391. RMNCH: A Global Review of the Key Interventions Related to Reproductive, Maternal, Newborn and Child Health. Geneva, Switzerland: Partnership for Maternal, Newborn and Child Health. 2015. URL: <http://www.who.int/pmnch/about/en/> (дата обращения 28.12.2015).
392. Plaisier, A. Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? [Text] / A. Plaisier, M.M. Raets, G.M. Ecury-Goossen [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 293-300.
393. Plevani, C. Cesarean delivery rates and obstetric culture – an Italian register-based study [Text] / C. Plevani, M. Incerti, D. Del Sorbo [et al.] // *AOGS* – 2017. - Vol. 96, № 3. – P. 359–365.
394. Porges, S.W. The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behavior: a polyvagal perspective [Text] / S.W. Porges, S.A. Furman // *Infant. Child Dev*. - 2011. - Vol. 20. - P. 106-118.
395. Postoev, V.A. Changes in detection of birth defects and perinatal mortality after introduction of prenatal ultrasound screening in the Kola Peninsula (North-West Russia): combination of two birth registries [Text] / V.A. Postoev, A.M. Grijbovski, E.

- Nieboer [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2015. - № 15. – P. 308-316.
396. PREBIC (The International PREterm Birth Collaborative), 2012 / URL: [http://www.prebic.net/https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/44864/8/9789244503430\\_rus.pdf](http://www.prebic.net/https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf) (дата обращения 26.12.2015)
397. Prefumo, F. Neonatal morbidity after cesarean section before labor at 34(+0) to 38(+6) weeks: a cohort study [Text] / F. Prefumo, E. Ferrazzi, M.D. Tommaso [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2016. – Vol. 29, № 8. – P. 1334-1338.
398. Radha, K. Study on rising trends of caesarean section(C- Section): a bio-sociological effect [Text] / K. Radha, Devi G. Prameela, R.V. Manjula [et al.] // *IOSR – 2015*. – Vol. 14, № 8 Ver. II. – P. 10-13.
399. Radouani, M.A. Influence of mode of delivery on the stress response in infants [Text] / M.A. Radouani, N. Chahid, A. Kharbach [et al.] // *Psychology*. – 2015. - № 6. – P. 1861-1872.
400. Ramachandran, A. Morbidity of caesarean delivery: a comparative study between early and advanced stages of labour in an Indian tertiary care center [Text] / A. Ramachandran, M. Pavithran, B. Bahuleyan [et al.] // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. - 2013. - Vol.2, № 4. – P. 646-650.
401. Requejo, J. Born too soon: care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby [Text] / J. Requejo, M. Merialdi, F. Althabe [et al.] // *Reprod Health*. – 2013. - № 10 Suppl 1:S4.
402. Riskin, A. Does cesarean section before the scheduled date increase the risk of neonatal morbidity? [Text] / A. Riskin, R. Gonen, A. Kugelman [et al.] // *IMAJ*. – 2014. - Vol.16, № 6. – P. 559-563.
403. RMNCH: A Global Review of the Key Interventions Related to Reproductive, Maternal, Newborn and Child Health. Geneva, Switzerland: Partnership for Maternal, Newborn and Child Health. 2015. URL: <http://www.who.int/pmnch/about/en/> (дата обращения 28.12.2015)
404. Rodin, U. Births and perinatal mortality of very low birth weight newborns in Croatia in the 2001–2010 period [Text] / U. Rodin, B. Filipović-Grčić, A. Dražančić // *Gynaecologia et Perinatologia*. – 2011. - Vol. 20, № 2. – P. 46–50.



405. Roescher, A.M. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review [Text] / A.M. Roescher, A. Timmer, J.J. Erwich [et al.] // *PLoS One*. – 2014. - № 9(2). – URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.008941>. (дата обращения 12.04.2015).
406. Rogers, L.K., Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease [Text] / L.K. Rogers, M. Velten // *Life Sciences*. – 2011. - Vol.89, № 13-14. – P. 417-421.
407. Saint-Faust, M. Renal development and neonatal adaptation [Text] / M. Saint-Faust, F. Boubred, U. Simeoni // *Am J Perinatol*. – 2014. – Vol. 31, № 9. – P. 773-780.
408. Salim, R. Health implications resulting from the timing of elective cesarean delivery [Text] / R. Salim, E. Shalev // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 68. - <http://www.rbej.com/content/8/1/68> (дата обращения 20.01.2016).
409. Sallmon, H. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent ductus arteriosus [Text] / H. Sallmon, P. Koehne, G. Hansmann // *Clin Perinatol*. - 2016. – Vol. 43, № 1. – P. 113-129.
410. Sanatani, S. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants [Text] / S. Sanatani, J.E. Potts, S.P. Etheridge // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2012. – Vol. 5, № 5. – P. 984-991.
411. Sasi, A. Patent ductus arteriosus in preterm infants [Text] / A. Sasi, A. Deorari // *Indian Pediatr*. – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 301-308.
412. Schilling, K. Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study [Text] / K. Schilling, B. Toth, S. Rösner [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2012. - Vol. 286, № 5. – P. 1307–1314.
413. Schneider, D.J. The patent ductus arteriosus in term infants, children and adults [Text] / D.J. Schneider // *Seminars in perinatology*. – 2012. - Vol. 36, № 2. – P. 146–153.
414. Sedky, K. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis [Text] / K. Sedky, D.S. Bennett, K.S. Carvalho //

Sleep Medicine Reviews. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 349–356; URL: [http://www.smrjournal.com/issue/S1087-0792\(14\)X0004-3](http://www.smrjournal.com/issue/S1087-0792(14)X0004-3) (дата обращения 23.02.2016).

415. Sekharan, V. Prevalence and characteristics of intended adolescent pregnancy: an analysis of the Canadian maternity experiences survey [Text] / V. Sekharan, T. Kim, E. Oulman [et al.] // Reproductive Health. – 2015. - № 12. – P. 101-113.

416. Sehba, F.A. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage [Text] / F.A. Sehba, J. Hou, R.M. Pluta [et al.] // Prog Neurobiol. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 14-37.

417. Sehgal, A. Global myocardial function is compromised in infants with pulmonary hypertension [Text] / A. Sehgal, S.E. Athikarisamy, M. Adamopoulos // Acta Paediatrica. – 2012. – Vol. 101, № 4. – P. 410–413.

418. Sehgal, A. Speckle tracking derived strain in infants with severe perinatal asphyxia: a comparative case control study [Text] / A. Sehgal, F. Wong, S. Menahem // Cardiovascular Ultrasound. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 1-8.

419. Singhal, N. Helping babies breathe: global neonatal resuscitation program development and formative educational evaluation [Text] / N. Singhal, J. Lockyer, H. Fidler [et al.] // Resuscitation. – 2012. - Vol. 83, № 1. – P. 90–96.

420. Singh, G.K. Novel methods for assessment of right heart structure and function in pulmonary hypertension [Text] / G.K. Singh, P.T. Levy, M.R. Holland [et al.] // Clin Perinatol. – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 685-701.

421. Shah, M.K. Partner support and impact on birth outcomes among teen pregnancies in the United States [Text] / M.K. Shah, R.E. Gee, K.P. Theall // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2014. – Vol. 27, № 1.- P. 14-19.

422. Shang, X.K. Combined interventional and surgical treatment for a rare case of double patent ductus arteriosus [Text] / X.K. Shang, G.C. Zhang, L. Zhong [et al.] // Exp Ther Med. - 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 510-512.

423. Smith, A. Peak systolic to end diastolic flow velocity ratio is associated with ductal patency in infants below 32 weeks of gestation [Text] / A. Smith, M. Maguire, V. Livingstone [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2015. – Vol. 100, № 2. P.

132-136.

424. Smith, S.L. The effect of massage on heart rate variability in preterm infants [Text] / S.L. Smith, R. Lux, S. Haley [et al.] // *J Perinatol.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 59-64.

425. Souza, J.P. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health [Text] / J.P. Souza, A.M. Gülmezoglu, P. Lumbiganon [et al.] // *BMC Medicine.* – 2010. - № 8. – P. 71.- <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/71>. (дата обращения 23.01.2016)

426. Stojnic, J. Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization [Text] / J. Stojnic, N. Radunovic, K. Jeremic [et al.] // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P.277-283.

427. Stokholm, J. Cesarean section changes neonatal gut colonization [Text] / J. Stokholm, J. Thorsen, B.L. Chawes [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 3. – P. 881-889.

428. Sunderam, S. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2011[Text] / S. Sunderam, D.M. Kissin, S.B. Crawford [et al.] // *MMWR Surveill Summ.* – 2014. – Vol. 63, № 10. – P. 1-28.

429. Sundercombe, S.L. Audit of a clinical guideline for neonatal hypoglycaemia screening [Text] / S.L. Sundercombe, C.H. Raynes-Greenow, A.E. Carberry [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health.* – 2013. – Vol. 49, № 10. – P. 833–838.

430. Sundercombe, S.L. Do neonatal hypoglycaemia guidelines in Australia and New Zealand facilitate breast feeding? [Text] / S.L. Sundercombe, C.H. Raynes-Greenow, R.M. Turner [et al.] // *Midwifery.* – 2014. – Vol. 30, № 12. – P. 1179–1186.

431. Tirosh, D. Hypothyroidism and diabetes mellitus – a risky dual gestational endocrinopathy [Text] / D. Tirosh, N. Benshalom-Tirosh, L. Novack [et al.] // *PeerJ.* – 2013. - № 1:e52. - URL: <https://doi.org/10.7717/peerj.52>. - (дата обращения 23.09.2014).

432. Thompson, L.P. Intrauterine hypoxia: clinical consequences and therapeutic perspectives [Text] / L.P. Thompson, S. Crimmins, B.P. Telugu [et al.] // *Research and Reports in Neonatology.* - 2015. - Vol. 5. – P. 79 – 89.

433. Touchette, E. Genetic and environmental influences on daytime and nighttime sleep duration in early childhood [Text] / E. Touchette, G. Dionne, N. Forget-Dubois [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131, № 6. – P. 1874-1880.
434. Torrance, H.L. Lactate to creatinine ratio in amniotic fluid: a pilot study [Text] / H.L. Torrance, L. Pistorius, H.A. Voorbij [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2013. - Vol. 26, № 7. - P. 728-730.
435. Trikalinos, T.A. Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates [Text] / T.A. Trikalinos, M. Chung, J. Lau, S. Ip // *Pediatrics*. – 2009. - Vol. 124, № 4. – P. 1162 -1171.
436. Tsai, S.Y. Light is beneficial for infant circadian entrainment: an actigraphic study [Text] / S.Y. Tsai, K.A. Thomas, M.J. Lentz [et al.] // *J Adv Nurs*. - 2012. – Vol. 68, № 8. – P. 1738-1747.
437. Tsikouras, P. Physiopathological mechanism and assessment of fetal asphyxia [Text] / P. Tsikouras, A. Bothou, Z. Koukouli [et al.] // *OJOG*. – 2017. - Vol. 7, № 6. – P. 617-622.
438. Turitz, A.L. Trial of labor after cesarean versus repeat cesarean in women with small-for-gestational age neonates: a secondary analysis [Text] / A.L. Turitz, A.M. Friedman, C. Gyamfi-Bannerman // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – № 23. - P. -1-5.
439. Uauy, R. Defining the nutritional needs of preterm infants [Text] / R. Uauy, B. Koletzko, B. Poindexter // *World Rev Nutr Diet.* – 2014. – Vol. 110. – P. 4–10.
440. UNICEF. 2011. Levels and Trends in Child Mortality. Geneva: UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA. - URL: <http://www.un.org/ru/documents/decl...conv/declarations/summitdecl.shtml> (дата обращения: 28.02.2014).
441. Üzel, H. Neonatal asphyxia: A study of 210 cases [Text] / H. Üzel, S. Kelekçi, C. Devocioğlu [et al.] // *JCEI* . – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 194-198.
442. Vaktskjold, A. Low birth weight in newborns to women employed in jobs with frequent exposure to organic solvents [Text] / A. Vaktskjold, L.V. Talykova, E. Nieboer // *International Journal of Environmental Health Research*. – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. - 44-55.

443. Verdult, R. Caesarean birth: Psychological aspects in babies [Text] / R. Verdult // Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine. – 2009. – Vol. 21, №1(2). – P. 29-41.
444. Volpe, J.J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances [Text] / J.J. Volpe // Lancet Neurol. – 2009. - № 8. – P. 110-124.
445. Wang, X. Caesarean deliveries in China [Text] / X. Wang, S. Hellerstein, L. Hou [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2017. - Vol. 17, № 1. – P. 54-63.
446. Wankaew, N. Neonatal morbidity and mortality for repeated cesarean section vs. normal vaginal delivery to uncomplicated term pregnancies [Text] / N. Wankaew, J. Jirapradittha, P. Kiatchoosakun // J Med Assoc Thai. - 2013. - N 6. - P. 654-660.
447. Weintraub, A.S. Relationship of maternal creatinine to first neonatal creatinine in infants <30 weeks gestation [Text] / A.S. Weintraub, A. Carey, J. Connors [et al.] // J Perinatol. - 2015. – Vol. 35. – P. 401.
448. Werner, E.F. Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates [Text] / E.F. Werner, C.S. Han, D.A. Savitz [et al.] // Obstet Gynecol. – 2013. – N 6. – P. 1195-1200.
449. Wolke, D. Bullying and parasomnias: a longitudinal cohort study [Text] / D. Wolke, S.T. Lereya // Pediatrics. - 2014. - Vol. 134, № 4. – P. 1040 -1048.
450. Won, S.Y. Interleukin-13/Interleukin-4-induced oxidative stress contributes to death of prothrombin-2 (pKr-2)-activated microglia [Text] / S.Y. Won, S.R. Kim, S. Maeng [et al.] // J Neuroimmunol. – 2013. - № 265. – P. 36-42.
451. WHO (World Health Organization), Croatia: WHO Statistical Profile, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015. - URL: <http://www.who.int/gho/countries/hrv.pdf?ua=1>. – (дата обращения 23.12.2015)
452. Wu, F. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction [Text] / F. Wu, F.J. Tian, Y. Lin, W.M. Xu // Am J Reprod Immunol. – 2016. – Vol. 76, № 4. – P. 258 - 271.
453. Wu, T.W. Transitional hemodynamics in preterm neonates: clinical relevance [Text] / T.W. Wu, T. Azhibekov, I. Seri // Pediatr Neonatol. - 2016. – Vol. 57, № 1. – P.

7-18.

454. Ye, J. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data [Text] / J. Ye, J. Zhang, R. Mikolajczyk [et al.] // *BJOG* - 2016. – Vol. 123, № 5. – P. 745–753.

455. Yerushalmy-Fel, A. Electroencephalographic characteristics in preterm infants born with intrauterine growth restriction [Text] / A. Yerushalmy-Fel, R. Marom, T. Peylan [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 164, № 4. – P. 756-761.

456. Yiallourou, S.R. Effects of intrauterine growth restriction on sleep and the cardiovascular system: The use of melatonin as a potential therapy? [Text] / S.R. Yiallourou, E.M. Wallace, S.L. Miller [et al.] // *Sleep Medicine Reviews.* – 2016. – Vol. 26. – P. 64-73; URL: [http://www.smrjournal.com/issue/S1087-0792\(15\)X0004-9](http://www.smrjournal.com/issue/S1087-0792(15)X0004-9) (дата обращения 23.01.2016).

457. Zamzami, T.Y.Y. Prediction of perinatal hypoxic encephalopathy: proximal risk factors and short-term complications [Text] / T.Y.Y. Zamzami, S.A. Al-Saedi, A.M. Marzouki [et al.] // *J. Clin. Gynecol. Obstet.* - 2014. - Vol. 3, № 3. - P. 97-104.

458. Zanardo, V. Elective cesarean delivery: Does it have a negative effect on breastfeeding? [Text] / V. Zanardo, G. Svegliado, F. Cavallin [et al.] // *Birth.* – 2010. - Vol.37, № 4. – P. 275–279.

459. Zimmerman, E. A Pilot Study: The role of the autonomic nervous system in cardiorespiratory regulation in infant feeding [Text] / E. Zimmerman, K. Thompson // *Acta Paediatrica.* – 2015. – Vol. 105, № 3. – P. 286-291.

460. Zhu, J.J. No relationship between mode of delivery and neonatal mortality and neurodevelopment in very low birth weight infants aged two years [Text] / J.J. Zhu, Y.Y. Bao, G.L. Zhang // *World J Pediatr.* – 2014. - № 10. – P. 227 - 34.

461. Zvizdić, Z. Significant patent ductus arteriosus as independent risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants [Text] / Z. Zvizdić, S. Heljić, D. Zvizdić [et al.] // *Folia Med.* – 2015. – Vol. 50, № 2. – P. 92-95.

462. Zweifel, C. Continuous time-domain monitoring of cerebral autoregulation in neurocritical care [Text] / C. Zweifel, C. Dias, P. Smielewski [et al.] // *Med.Eng. Phys.*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРС	-	вариабельность ритма сердца
ИВЛ	-	искусственная вентиляция легких
КС	-	кесарево сечение
ЛГ	-	легочная гипертензия
МПА	-	магистральная почечная артерия
МПВ	-	магистральная почечная вена
НСГ	-	нейросонография
ПИВК	-	пери-интравентрикулярное кровоизлияние
СВ	-	скорректированный возраст
ССС	-	сердечно-сосудистая система
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
V <sub>max</sub>	-	максимальная скорость кровотока
V <sub>min</sub>	-	минимальная скорость кровотока