

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ НА ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ СТАТУС У НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

ДЕНИС НИКОЛАЕВИЧ СУРКОВ, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных с блоком субинтенсивного лечения для недоношенных и больных новорожденных коммунального предприятия «Областная детская клиническая больница» г. Днепропетровска, главный внештатный детский анестезиолог Главного управления здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации Украины, Украина, e-mail: densurkov@hotmail.com

ОКСАНА ГРИГОРЬЕВНА КАПУСТИНА, врач детский анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных КП «Областная детская клиническая больница» г. Днепропетровска, Украина

ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, тел. 8 (911)-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — улучшить качество лечения доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) путем выбора оптимального варианта искусственной вентиляции легких на основании изучения ее влияния на показатели мозгового кровообращения, оценки церебральной перфузии и системной гемодинамики. *Материал и методы.* Выполнено проспективное, обсервационное, многоцентровое, продольное, когортное исследование, в котором обследовано 115 детей с проявлениями тяжелой и выраженной ГИЭ II и III степени по шкале Sarnat (в модификации Hill A., Volpe J.J., 1994), находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии новорожденных в 2007—2011 гг. *Результаты и их обсуждение.* В результате проведенного анализа и оценки влияния респираторной поддержки и ее параметров на мозговую перфузию не было выявлено отрицательной корреляционной связи. Поэтому можно утверждать о безопасности проведения искусственной вентиляции легких у доношенных новорожденных с тяжелой и выраженной гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Заключение.* В работе приведены обобщение и решение актуальной научной задачи: улучшения качества лечения доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией путем выбора оптимального варианта искусственной вентиляции легких на основании изучения ее влияния на показатели мозгового кровообращения, оценки церебральной перфузии и системной гемодинамики.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, искусственная вентиляция легких, церебральная перфузия.

INFLUENCE OF POSITIVE PRESSURE VENTILATION ON CEREBRAL STATUS OF NEWBORNS IN ACUTE PERIOD OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

DENIS N. SURKOV, Ph.D., Head of the Department of anesthesiology and intensive care unit for newborns with subintensive treatment for premature and sick newborns Public enterprise «Regional children's hospital» of Dnepropetrovsk, Chief freelance pediatric anesthesiologist General directorate of health Dnipropetrovsk regional state administration of Ukraine; Ukraina, e-mail: densurkov@hotmail.com

OXSANA G. KAPUSTINA, pediatric anesthesiologist doctor of anesthesiology and intensive care for newborns Regional children's hospital, Dnepropetrovsk, Ukraina

DMITRIY O. IVANOV, M.D., Director of the Institute of perinatology and pediatrics, Head of the Department of children diseases, Federal Almazov Medical Research Centre of the Ministry of health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, tel. 8 (911)-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

Abstract. *Aim* — to improve the quality of treatment of full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) by choosing the best option of mechanical ventilation. To study the impact of mechanical ventilation on the cerebral blood flow, assessment of cerebral perfusion and systemic hemodynamics. *Material and methods.* Prospective, observational, multicenter, longitudinal cohort study included 115 children with severe HIE. Children had II and III classes of HIE based on Sarnat scale (modified by Hill A., Volpe J.J., 1994) were treated in the neonatal intensive care in 2007—2011. *Results and discussion.* Analysis and assessment of the impact of positive pressure ventilation on cerebral perfusion were examined and there was no evidence of negative correlation. Therefore, we can draw a conclusion of the safety of mechanical ventilation in preterm infants with severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *Conclusion.* In current paper we summarized and solved actual scientific problems: improving the quality of treatment of full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy by choosing the best option of mechanical ventilation based on this study of its impact on the performance of cerebral circulation, assessment of cerebral perfusion and systemic hemodynamics.

Key words: newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, ventilation support, cerebral perfusion.

Актуальность. Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является основной причиной повреждения головного мозга у новорожденных, которая приводит к инвалидизации [1]. В настоящее время гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются одними из самых частых патологических состояний периода новорожденности [2]. В большинстве технологически развитых стран распространенность гипоксически-ишемической энцефалопатии составляет 1—8 случаев на 1000 новорожденных [1, 3]. В СНГ это 10—13 случаев на 1000 новорожденных. В последние годы при отсутствии роста показателей неонатальной и ранней перинатальной смертности существенно увеличился удельный вес тяжелой неврологической патологии, приводящей к инвалидизации. За десятилетний период уровень общей инвалидности детей увеличился на 78% [4]. Известно, что до 70% причин детской инвалидности обусловлены перинатальными факторами [5, 6, 7]. Среди них пятое место, по данным ВОЗ, занимает асфиксия новорожденных. Причиной 23% всех случаев смерти новорожденных является асфиксия при рождении, согласно данным мировой статистики [1, 2, 3].

Важнейшей причиной развития неврологических нарушений у новорожденных является гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, обусловленное недостаточностью транспорта кислорода в анте- и интранатальном периоде. Время возникновения, продолжительность и выраженность гипоксии влияют на дальнейшее формирование перинатальной энцефалопатии [1]. Существенным является тот факт, что патологические процессы в головном мозге после перенесенной асфиксии не заканчиваются, и на ткани мозга продолжают влиять вторичные факторы [1—3]. Поэтому в интенсивной терапии новорожденных ведущее место занимает поддержание соответствия доставки кислорода и энергетических субстратов метаболическим потребностям головного мозга [8]. Главной целью коррекции центральной гемодинамики является профилактика и лечение вторичных нарушений церебральной перфузии. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является наиболее эффективным методом обеспечения оксигенации крови. Однако в ряде исследований приводятся данные о негативном влиянии «жестких» параметров вентиляции на сердечный выброс и соответственно мозговой кровоток [9]. И так, целесообразным было определение таких параметров и режимов вентиляции, при которых церебральное перфузионное давление (ЦПД) у новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией поддерживалось в пределах, предупреждающих или уменьшающих вторичные повреждения головного мозга. В литературе приведено недостаточное количество работ, посвященных цереброваскулярным эффектам ИВЛ у доношенных новорожденных с проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии [9]. Поэтому целесообразным была одновременная оценка состояния центральной и церебральной гемодинамики у доношенных новорожденных на фоне тяжелой ГИЭ, проведение

продолженной респираторной поддержки и выявление между ними корреляционной связи. Эта статья рассматривает перспективные клинические стратегии лечения новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию-ишемию.

Цель работы — улучшить качество лечения доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией путем выбора оптимального варианта искусственной вентиляции легких на основании изучения ее влияния на показатели мозгового кровообращения, оценки церебральной перфузии и системной гемодинамики.

Материал и методы. Дизайн исследования: проспективное, наблюдательное, многоцентровое, продольное, когортное. Было обследовано 115 детей с проявлениями тяжелой и выраженной ГИЭ II и III степени по шкале Sarnat (в модификации Hill A., Volpe J.J., 1994) [10, 11], находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии новорожденных в 2007—2011 гг. Критерии включения в исследуемые группы: доношенные новорожденные в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии, с оценкой по Sarnat II—III степени и наличием дыхательных расстройств согласно классификации тяжести дыхательных расстройств (ВОЗ, 2003), период первых 24 ч от рождения. Критерии исключения из исследования: дети с врожденными пороками сердца, дети со сроком гестации менее 37 нед, дети в возрасте более 24 ч после рождения, дети с проявлениями задержки внутриутробного развития, новорожденные с проявлениями нейроинфекции, с натальной травмой.

Для оценки степени тяжести ГИЭ при поступлении использовалась шкала Sarnat в модификации A. Hill, J.J. Volpe (1994). Динамическое наблюдение уровня сознания у новорожденных проводилось по модифицированной шкале комы Глазго для младенцев и детей (шкала «Глазго—Санкт-Петербург», Иова А.С. и др., 2005) (ОШКГ) [12].

В зависимости от тяжести дыхательных расстройств, все исследуемые новорожденные были разделены на две группы. Группа 1 — доношенные новорожденные ($n=38$) с гипоксически-ишемической энцефалопатией и умеренными дыхательными расстройствами центрального генеза. Группа 2 — доношенные новорожденные ($n=77$) с гипоксически-ишемической энцефалопатией и наличием тяжелых дыхательных расстройств. В исследуемые группы были включены больные, которые были рождены в сроке гестации ($39,6 \pm 0,1$) нед с весом при рождении ($3453,0 \pm 49,7$) г. Состояние всех детей, которые были госпитализированы в отделение, при поступлении расценивалось как тяжелое. Ведущая симптоматика включала неврологические расстройства и необходимость проведения респираторной и инотропной поддержки. Мальчиков было 60 (52,2%), девочек — 55 (47,8%). Группы исследования были репрезентативными по гестационному возрасту, полу и массе тела. В контрольную группу вошли 19 условно здоровых доношенных новорожденных в возрасте от 1 до 3 сут с момента рождения, родившихся в сроке гестации ($38,60 \pm 0,25$) нед.

По оценке Sarnat 63% новорожденных 1-й группы имели проявления средне-тяжелой и тяжелой ГИЭ (Sarnat II), 37% — выраженную ГИЭ (Sarnat III). Новорожденные 2-й группы соответственно имели проявления среднетяжелой и тяжелой ГИЭ (Sarnat II) в 35% случаев, а выраженной ГИЭ (Sarnat III) — в 65% ($p=0,004$ между группами по критерию χ^2).

Поскольку всем новорожденным проводилась респираторная терапия, для разделения на группы с разной степенью дыхательных расстройств мы ориентировались на среднее давление в дыхательных путях (Mean Airway Pressure, MAP), индекс оксигенации (Oxygenation Index, OI) и вентиляционный индекс (Ventilatory Index, VI). Показатели $MAP > 10$, $OI > 15$ и $VI > 20$ свидетельствовали о наличии тяжелых дыхательных расстройств, а MAP, OI и VI менее 10 — об их отсутствии.

У всех новорожденных проводилась оценка системной и церебральной гемодинамики на основании клинических и ультразвуковых методов исследования, включавших в себя эхо- и доплеркардиографию, нейросонографию, доплерографию сосудов головного мозга. Данные получены с помощью широкополосного микроконвексного датчика с частотой 5—8 МГц. Для оценки структуры головного мозга проводили секторальное сканирование через большой родничок (трансфонтанельное) по общепринятой методике (Гаврюшов В.В. и др., 1987). Допплерометрия сосудов мозга проводилась по стандартной методике F. Van Bel (1987). Определяли основные параметры мозгового кровотока в передней мозговой артерии (Anterior Cerebral Artery, ACA, см/с) с вычислением на их основе индекса резистентности сосудов (Resistance Index, RI) и пульсового индекса (Pulsatility Index, PI). Методом контроля было избрано доплерометрическое измерение кровотока в основных магистральных артериях с последующим расчетом церебрального перфузионного давления по формуле R. Aaslid (1986) [13].

Эхокардиографическое исследование проводилось согласно стандартным методикам, с определением морфологии сердца, функционального состояния миокарда; системная гемодинамика оценивалась на основании косвенных показателей сердечного выброса. Среди доплерокардиографических показателей измерялись: максимальная скорость кровотока через аортальный клапан ($V_{max} Ao$, см/с), максимальная скорость кровотока через клапан легочной артерии ($V_{max} La$, см/с). Также оценивали наличие фетальных коммуникаций и шунта: открытое овальное окно и функционирующий артериальный проток.

Все дети, которые были включены в исследование, обследовались в семь этапов. 1-й этап исследования выполнялся на момент поступления ребенка в отделение; 2-й этап — в течение первых 24 ч (1-е сут) с момента поступления в отделение после начала проведения интенсивной терапии; 3-й этап — в начале вторых суток; 4-й этап — в конце вторых суток после коррекции терапии. Следующие этапы исследования выполнялись в динамике на 3-и (5-й этап), 5-е (6-й этап) и 7-е сут (7-й этап) соответственно.

Особое внимание мы уделяли вентиляции и перфузии, тщательному управлению жидкостной нагрузкой, контролю гипогликемии и гипергликемии и лечению судорог. Стратегия вмешательства базировалась на общепринятых методиках в соответствии с рекомендациями Программы по неонатальной реанимации американской педиатрической ассоциации (2006, 2010) [14].

Всем детям проводилась вспомогательная таймциклическая, триггерированная по потоку вентиляция легких с контролем давления в дыхательных путях.

Гемодинамическая поддержка включала в себя волемическую реанимацию и контроль артериального давления, сердечного выброса с последующей коррекцией инотропными и вазопрессорными препаратами. Стратегия была направлена на поддержку нормоволемии, нормотензии и адекватного сердечного выброса.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием методов биостатистики, реализованных в пакете программ Statistica v.6.1 (StatsoftInc, США) (лицензионный № AJAR909E415822FA).

Результаты и их обсуждение. Согласно проведенному анализу, дети, рожденные путем кесарева сечения, в 1-й группе составили 8,7%, в отличие от 2-й группы, где процент кесарева сечения составил 56,6%.

Оценка по Апгар не имела достоверных различий между группами. Меньше 3 баллов составили 39% и 31% детей в 1-й и 2-й группах соответственно, более 7 баллов — 13% и 27% соответственно; 47% и 42% в 1-й и 2-й группах составили новорожденные с оценкой 3—7 баллов.

Пациенты двух исследуемых групп изначально находились в одинаковых условиях, имели сходные показатели гомеостаза и отличались только наличием или отсутствием тяжелых дыхательных расстройств. При сравнении двух исследуемых групп мы получили следующие результаты.

Анализ показал, что доношенных новорожденных с тяжелой и выраженной ГИЭ, у которых развивались проявления тяжелых дыхательных расстройств, было вдвое больше, чем доношенных новорожденных с умеренными дыхательными нарушениями центрального генеза.

У больных 1-й группы изменений легочных полей отмечено не было. У новорожденных 2-й группы изменения были типичны для острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) — диффузные альвеолярные повреждения.

Большинство 2-й группы составили дети, поступившие в отделение после 6 ч с момента рождения (68,8%). Именно это большинство больных имело оценку по Sarnat III степени (64,9%). В отличие от них, в 1-й группе преобладали больные с оценкой по Sarnat II степени (63,2 %) ($p=0,004$). Это были больные, попавшие в отделение тоже после 6 ч от рождения (63,2 %) ($p=0,543$).

У всех исследуемых новорожденных наблюдались неврологические нарушения. При поступлении дети 1-й группы имели угнетение сознания до

(8,03±0,29) балла, $p < 0,01$. У больных 2-й группы уровень угнетения сознания составлял (7,27±0,25) балла, $p < 0,05$ (по сравнению с 1-й группой).

Аппаратная респираторная поддержка проводилась с целью достижения целевой нормокапнии ($p\text{CO}_2 = 35\text{—}45$ мм рт.ст.) и оптимизации насыщения крови кислородом ($\text{PaO}_2 > 80$ мм рт.ст., целевая сатурация $> 95\%$). Но стартовые режимы и параметры ИВЛ в двух группах были разными и имели достоверную разницу на всех этапах исследования. Это было связано с патофизиологией имеющейся легочной патологии, возникшей после перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии.

Всем детям обеих групп при наличии гемодинамических нарушений проводилась инотропная терапия добутамином, допамином или их комбинацией. Дозы подбирались титрованием и контролировались достижением среднего артериального давления, соответствующем гестации ($\text{САД} > 37$ мм рт.ст.), и увеличением скоростей кровотока через магистральные сосуды сердца.

Во 2-й исследуемой группе клинически значимый артериальный проток определялся у 37,7% детей, функционирующее овальное окно — у 76,6% младенцев. В отличие от 1-й группы, где открытое овальное окно имели 53% (на 23,6% меньше по сравнению со 2-й группой, $p = 0,009$), функционирующий артериальный проток имели лишь 26,3% (на 11,4% меньше по сравнению со 2-й группой, $p = 0,227$). Эти данные являются подтверждением перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии, частота правого левого дуктального шунтирования, что отражает тяжесть легочной гипертензии, была выше на 11,4% у больных с ОРДС.

Низкий кровоток в выходном тракте аорты в течение первых 24 ч после рождения [1-я группа $V_{\text{max Ao}} = (36,9 \pm 1,9)$ см/с, $p < 0,001$; 2-я группа $V_{\text{max Ao}} = (36,6 \pm 1,8)$ см/с, $p < 0,001$] и легочной артерии (1-я группа $V_{\text{max Pa}} = (46,9 \pm 1,9)$ см/с, $p < 0,001$; 2-я группа $V_{\text{max Pa}} = (49,6 \pm 1,7)$ см/с, $p < 0,001$] был характерной находкой в обследованных группах доношенных новорожденных, перенесших гипоксию-ишемию во время родов. Поэтому с момента поступления в обеих группах приходилось использовать волевическую нагрузку (в 44,7% и 55,8% в 1-й и 2-й группах соответственно) и инотропную поддержку (в 86,8% и 97,4% в 1-й и 2-й группах соответственно). Во 2-й группе добутамин [(12,0±0,8) мкг/кг/мин] использовался на 44% больше и доза его была выше на 27,6%, чем в 1-й группе [(8,69±0,55) мкг/кг/мин; $p < 0,05$]. Необходимость в комбинации добутамина и допамина была на 94,5% больше в группе с тяжелыми расстройствами дыхания (16 больных во 2-й против 1 ребенка в 1-й группе). Надо отметить, что нестабильность центральной гемодинамики во 2-й группе нуждалась в дополнительном использовании 3-го кардиотропного препарата — адреналина в 2 случаях.

Достоверным подтверждением тяжести перенесенной гипоксии был входной уровень лактата крови в обеих исследуемых группах при относительно стабильных показателях кислотно-щелочного состояния. При поступлении по сравнению с нормой лактат был повышен в 4,3 раза в 1-й [(9,53±1,42) ммоль/л]

и в 5 раз во 2-й [(11,01±1,03) ммоль/л] исследуемых группах. Но достоверных различий между группами не выявлено ($p = 0,414$).

Исследуемые 1-й группы имели умеренные дыхательные расстройства и находились на вентиляционной поддержке по поводу дыхательных расстройств центрального генеза. Показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС) на момент поступления у этих больных были стабильны. В отличие от них, во 2-й группе исследования отмечался субкомпенсированный метаболический ацидоз ($p < 0,05$). Но уже в течение первых суток на фоне проведения респираторной терапии показатели КЩС у больных 2-й группы были компенсированы.

Достоверные различия оксигенации между двумя группами наблюдались в течение первых двух дней [$\text{PaO}_2 = (94,1 \pm 4,1)$ мм рт.ст., $\text{PaO}_2 = (85,2 \pm 3,2)$ мм рт.ст. в 1-й и 2-й группах соответственно, $p < 0,05$]. Во 2-й группе всем больным приходилось повышать инспираторную фракцию кислорода ($\text{FiO}_2 = 0,62 \pm 0,04$, $p < 0,001$), а в 26% случаев до 100% O_2 ($p < 0,05$). Всем исследуемым больным на фоне проведения респираторной поддержки удалось в течение первых суток достичь компенсации уровня парциального давления двуокиси углерода в плазме крови, но между группами существовала достоверная разница [в 1-й группе $p\text{CO}_2 = (34,1 \pm 1,3)$ мм рт.ст., во второй — $p\text{CO}_2 = (40,3 \pm 1,1)$ мм рт.ст.; $p < 0,001$]. Достоверно более высокий уровень $p\text{CO}_2$ у новорожденных 2-й группы требовал применения более высокого инспираторного давления, что также подтверждало наличие паренхиматозного поражения легких. Такая разница между группами определялась только при поступлении и в течение первых суток ($p < 0,001$). Уже со вторых суток и далее различий КЩС в обеих группах не было выявлено. Отсутствие колебаний уровня $p\text{CO}_2$ указывало на стабилизацию состояния детей и правильно подобранные параметры вентилятора при проведении ИВЛ больным обеих групп.

Все младенцы на момент поступления по данным нейросонограммы имели ультразвуковые признаки отека головного мозга. У новорожденных 1-й группы скорость кровотока в первые сутки оказалась сниженной на 16% от группы контроля [ACA Vs = (24,55±1,52) см/с; $p < 0,05$] при наличии вазоспазма ($\text{RI} = 0,72 \pm 0,02$; $\text{PI} = 1,39 \pm 0,07$; $p < 0,05$). Это свидетельствовало о церебральной гипоперфузии и подтверждалось расчетными показателями церебрального перфузионного давления по формуле Aaslid (1986). Уровень церебрального перфузионного давления у больных 1-й группы был снижен на 17,4% в отличие от группы контроля [ЦПД = (9,67±1,06) мм рт.ст.; $p < 0,001$]. У больных 2-й группы по поступлении отмечались признаки церебральной гипоперфузии (до 20% меньше, чем у детей контрольной группы) [ACA Vs = (23,76±1,01) см/с; $p < 0,05$] с наличием вазоплегии ($\text{RI} = 0,67 \pm 0,01$; $\text{PI} = 1,28 \pm 0,06$; $p < 0,05$). Повышенные RI и PI указывали на сохранение тонуса сосудов головного мозга у больных 1-й группы ($p < 0,05$). И, наоборот, вазоплегия была характерна для больных 2-й группы, поэтому ауторегуляция у этих детей была нарушена уже с момента поступления.

Поскольку все исследуемые больные имели развитие острого периода отека мозга, целесообразным было определение показателей церебральной и центральной гемодинамики и респираторных параметров в течение 2 сут. Характерной особенностью было то, что на протяжении 2 сут наблюдения не выявлено достоверных отклонений и существенных изменений со стороны всех исследуемых показателей, и это было признаком стабилизации состояния больных.

На 3-й день (5-й этап) в 1-й группе исследования уровень церебрального перфузионного давления динамично повысился на 58% [ЦПД = (15,28±1,45) мм рт.ст.; $p < 0,01$]. Мозговой кровоток в передней мозговой артерии вырос на 35,2% [АСА Vs = 33,2±1,8 см/с; $p < 0,001$]. Появилась тенденция к восстановлению сознания [(8,52±0,34) балла; $p < 0,10$]. Но 82,6% больных 1-й группы нуждались в вентиляционной поддержке, и 81% нуждались в поддержке системной гемодинамики.

В отличие от них во 2-й группе на 3-и сут еще сохранялось нарушение перфузии головного мозга: снижение кровотока на 23% (относительно группы контроля) [АСА Vs = (26,5±0,9) см/с; $p < 0,01$], низкое церебральное перфузионное давление (на 24% ниже, чем в группе здоровых детей) [ЦПД = (11,03±0,61) мм рт.ст.; $p < 0,01$], вазоплегия (тонус сосудов снижен на 6,8% от возрастной нормы) (RI = 0,68±0,01; PI = 1,26±0,04; $p < 0,05$). Подтверждением было угнетение сознания до уровня комы [(7,54±0,23) балла; $p < 0,05$]. Поэтому 100% больных 2-й группы были зависимы от ИВЛ, 87% нуждались в проведении инотропной поддержки, и ни один ребенок не был переведен на этап выхаживания.

Только с 5-х сут (6-й этап) у детей 1-й группы можно утверждать о восстановлении уровня их сознания до сопора [(10,70±0,42) балла; $p < 0,001$]. Респираторной поддержки требовали 50% новорожденных и 40% — поддержки сердечного выброса. У исследуемых больных 2-й группы на 5-е сут (6-й этап) также отмечалась стадия сопора [(9,65±0,32) балла; $p < 0,001$]. Но несмотря на восстановление сознания, необходимость в проведении респираторной терапии у этих больных была в 88% случаев, и 77% младенцев были зависимы от кардиотропной терапии.

Характерным было то, что показатели уровня лактата крови имели достоверное снижение ($r_1 = 0,97$; $p < 0,001$; $r_2 = 0,83$; $p < 0,001$) в течение наблюдения. Но все равно оставались повышенными и не возобновлялись в течение 5 дней, несмотря на восстановление сознания ни в 1-й [(5,68±1,57) ммоль/л], ни во 2-й [(6,71±0,87) ммоль/л] исследуемых группах ($p < 0,05$).

Только к 5-м сут (6-й этап) в 1-й группе ($r_1 = 0,94$; $p < 0,001$) и на 7-е сут (7-й этап) во 2-й группе ($r_2 = 0,92$; $p < 0,001$) уровень абсолютных значений систолической скорости в передней мозговой артерии восстановился до возрастной нормы у доношенных новорожденных. Уровень церебрального перфузионного давления тоже имел достоверное повышение до 40% в 1-й группе ($r_1 = 0,95$; $p < 0,001$) и до 50% во 2-й группе ($r_2 = 0,9$; $p < 0,001$) по сравнению с начальными результатами. Поэтому можно утверждать о постепенном динамическом повышении церебраль-

ного перфузионного давления на фоне проведения мероприятий интенсивной терапии в течение 7 дней в обеих группах исследования.

На 7-е сут (7-й этап) сознание возобновилась в 1-й группе до периода оглушения [(12,29±0,43) балла; $p < 0,001$], во 2-й группе отмечалась стадия сопора [(10,95±0,38) балла; $p < 0,001$]. Поэтому в 1-й группе на вспомогательной вентиляции легких осталось 2 ребенка (8%), а во 2-й — 30 больных (43,5%). Характерной особенностью было то, что ОШКГ на протяжении исследования в обеих группах имела достоверную динамику восстановления сознания ($r_1 = 0,79$; $p < 0,001$; $r_2 = 0,78$; $p < 0,001$).

Определено, что ОШКГ коррелирует с показателями мозгового кровотока: при восстановлении степени сознания в течение 7 дней у доношенных новорожденных стабилизируются и показатели кровотока в передней мозговой артерии ($r_1 = 0,66$; $p < 0,001$; $r_2 = 0,84$; $p < 0,001$).

Только на 7-й день появилась корреляционная связь кровотока в выходных трактах сердца (V_{\max} Ла, V_{\max} Ao) между группами ($p < 0,001$). Это связано с тем, что в 1-й группе кровотока в выходных трактах магистральных сосудов восстановился на 94% [V_{\max} Ла (101,3±1,7) см/с; V_{\max} Ao (92,2±1,7) см/с; $p < 0,001$], а во 2-й группе только на 74% [V_{\max} Ла (80,3±4,3) см/с; V_{\max} Ao (71,3±4,5) см/с; $p < 0,001$], соответственно 57,1% больных 2-й группы еще требовали инотропную поддержку в отличие от 1-й группы, где только 13,1% больных остались на поддерживающей терапии центральной гемодинамики.

На 7-й день в отделении из 1-й группы осталось 47,4% детей (другие были переведены на второй этап выхаживания новорожденных). Во 2-й группе 91% больных еще нуждался в лечении в условиях отделения интенсивной терапии. Несмотря на восстановление степени сознания и церебральной перфузии, новорожденные 2-й группы еще требовали проведения респираторной поддержки по поводу легочного повреждения.

Учитывая, что исследуемые группы изначально отличались только наличием или отсутствием тяжелых дыхательных расстройств, мы получили достоверную разницу при сравнении двух групп по режимам вентиляции и респираторным параметрам, по индексам оксигенации и вентиляции (рис. 1).

Проводя анализ результатов между группами в подтверждение развития ОРДС и необходимости в «жестких» параметрах ИВЛ была выявлена прямая достоверная корреляционная связь между показателями FiO_2 ($r = 0,42$; $p < 0,001$), f (частота) ($r = 0,62$; $p < 0,001$), MAP ($r = 0,65$; $p < 0,001$), PIP ($r = 0,53$; $p < 0,001$), OI ($r = 0,57$; $p < 0,001$), VI ($r = 0,63$; $p < 0,001$) и степенью дыхательных нарушений больного. Повышение этих показателей было критерием тяжести дыхательных расстройств новорожденного.

У исследуемых 1-й группы VI был повышен в 1,5 раза (VI = 14,61±1,70; $p < 0,001$), имел достоверное отличие по сравнению с поступлением ($r = 0,94$; $p < 0,001$) и был дополнительным доказательством необходимости респираторной поддержки у этих новорожденных с первых суток. Все доношенные новорожденные 1-й группы на фоне развития ГИЭ

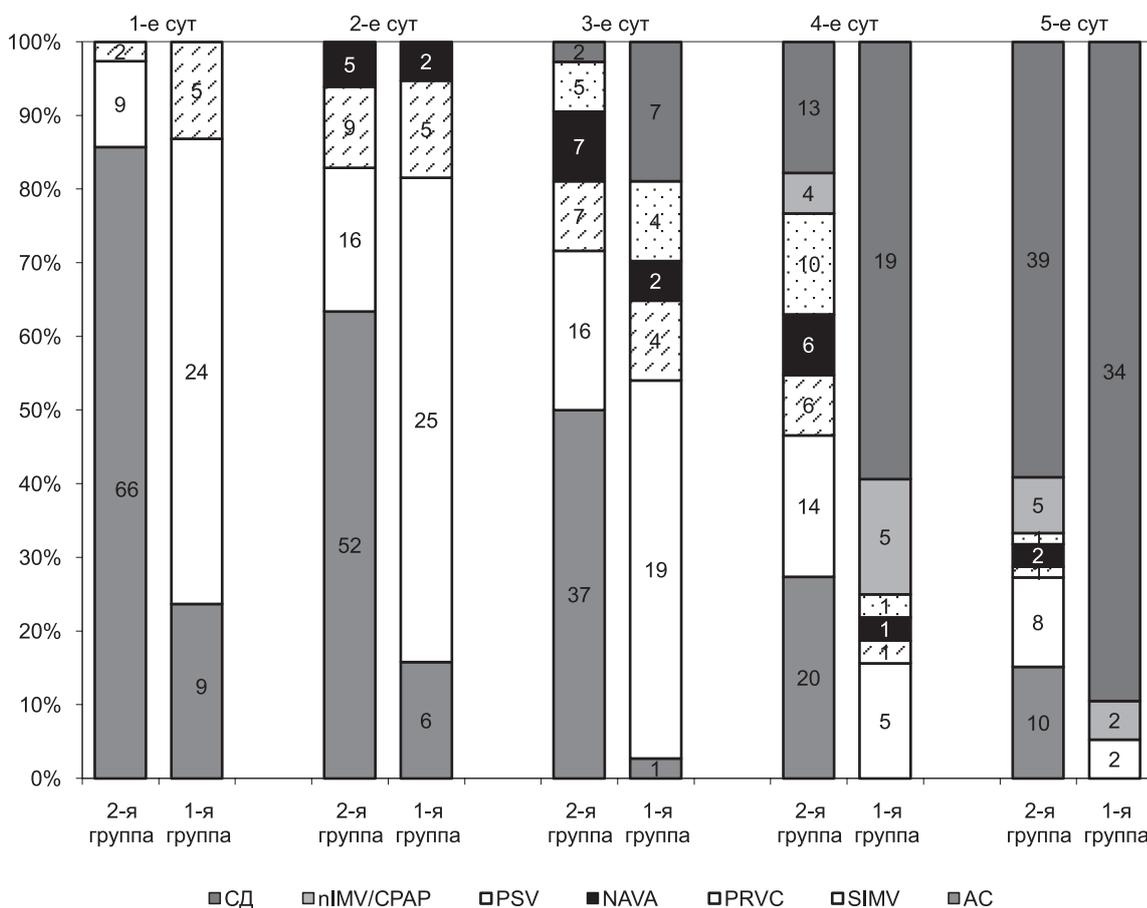


Рис. 1. Сравнительная характеристика режимов вентиляционной поддержки у исследуемых больных 1-й и 2-й групп

имели умеренные нарушения дыхания центрального генеза, поэтому и стратегия вентиляции была направлена на поддержку нормокапнии ($pCO_2 = 35\text{—}45$ мм рт.ст.) и оптимизации насыщения крови кислородом (целевая сатурация $>95\%$).

У исследуемых 2-й группы VI был повышен в 4,4 раза ($VI = 43,57 \pm 2,52$; $p < 0,001$) и бесспорно подтверждал наличие тяжелых дыхательных расстройств (коэффициент корреляции между VI и тяжестью состояния при поступлении составил 0,67 при $p < 0,001$).

У больных 1-й группы OI был в 3 раза меньше допустимых критериев ($OI = 3,24 \pm 0,32$; $p < 0,001$), это указывало на достаточную оксигенацию и отсутствие зависимости от повышения фракции кислорода в дыхательной смеси ($FiO_2 < 0,35$). В отличие от 2-й группы, где OI превышал допустимую норму в 1,3 раза ($OI = 12,70 \pm 1,39$; $p < 0,001$), и для повышения оксигенации приходилось использовать кислород ($FiO_2 = 0,62 \pm 0,04$). У 26% больных FiO_2 достигала 100%, что в течение первых суток нивелировалось повышением MAP в ($12,61 \pm 0,41$) см вод. ст. Таким образом, в конце первых суток исследования 100% кислород у больных 2-й группы использовался только у 14% младенцев.

Согласно данным этого графика (рис. 2а) видно, что с первого дня (1-й этап) доношенные новорожденные с проявлениями тяжелой и выраженной ГИЭ с умеренными дыхательными расстройствами имели признаки церебральной гипоперфузии и требовали

проведения вентиляционной поддержки. Но начиная со вторых суток (3-й, 4-й этапы), мы отмечали обратную связь: при повышении мозгового перфузионного давления регистрировалось снижение вентиляционного индекса < 10 .

В отличие от детей 1-й группы, доношенные новорожденные 2-й группы имели низкую церебральную перфузию (на 3,2% меньше по сравнению с 1-й группой; $p = 0,819$) и более высокий вентиляционный индекс (в 3 раза больше, чем в 1-й группе; $p < 0,001$). У этих больных положительные изменения в динамике восстановления неврологического статуса и вентиляционного индекса происходили только с пятых суток (6-й этап) (рис. 2б).

Уровень максимального PIP, который приходилось использовать, был 39—40 см вод. ст. в первый день лечения (у 2 детей). Разбег уровней РЕЕР был в пределах от 3 до 8 см вод. ст. Наибольшие уровни MAP, которые применялись в первые 24 ч с момента поступления, были 19—20,8 см вод. ст. (всего 6 детей). Все эти больные выжили и не имели проявлений баро- и волюмотравмы.

Таким образом, на основании полученных нами данных можно утверждать, что тяжелые дыхательные расстройства являются проявлением тяжелой перенесенной гипоксии-ишемии и осложняют течение острого периода ГИЭ.

Но при проведении корреляционного анализа влияния респираторных параметров ИВЛ на мозго-

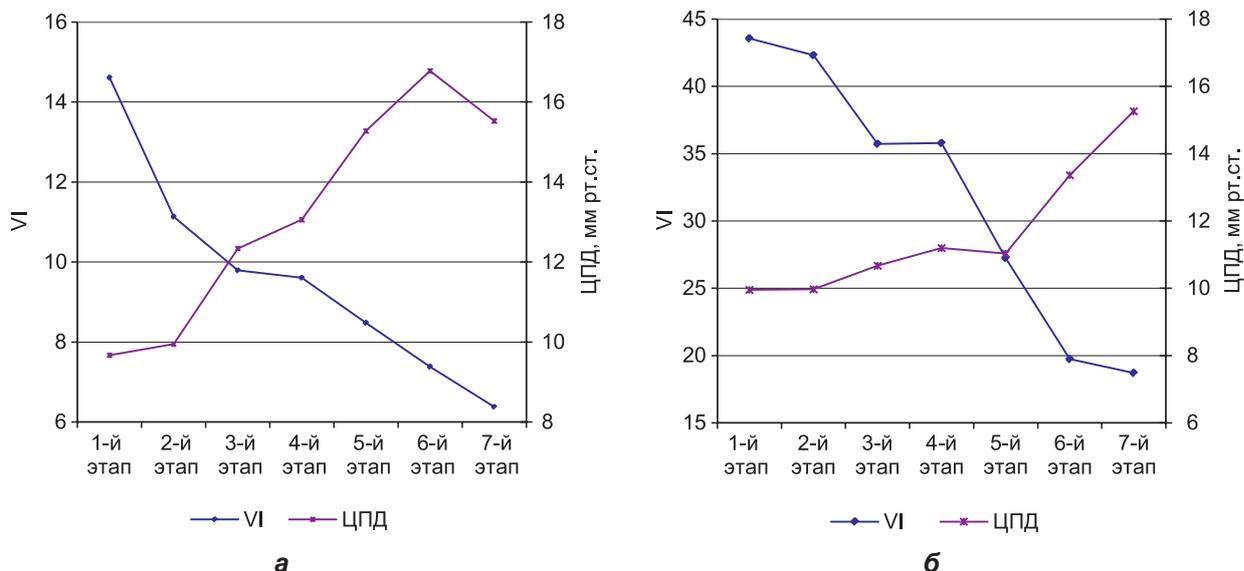


Рис. 2. Доношенные новорожденные с ГИЭ, которые находились на ИВЛ с отсутствием (а) и наличием (б) тяжелых дыхательных расстройств

вую перфузию у доношенных новорожденных с ГИЭ мы не получили зависимости мозговой перфузии от среднего давления в дыхательных путях как в 1-й ($r = 0,16$; $p=0,37$), так и во 2-й ($r = 0,15$; $p=0,19$) исследуемых группах. Поэтому можно утверждать, что нет негативного влияния респираторных параметров [МАР в пределах (11,74—13,76) см вод. ст.] на церебральную перфузию у доношенных новорожденных как с наличием тяжелых дыхательных расстройств (рис. 3б), так и с их отсутствием (рис. 3а).

Вышеупомянутые данные указывают на наличие обратной корреляционной связи линейных скоростей кровотока в передней мозговой артерии и ЦПД от наличия или отсутствия тяжелых дыхательных расстройств: больные, у которых развиваются тяжелые дыхательные расстройства, имеют более низкую церебральную перфузию ($r = -0,3$; $p<0,01$).

При проведении корреляционного анализа характерно то, что мы не получили убедительных данных о взаимосвязи между уровнем pCO_2 и церебральным кровотоком в группах как с наличием

тяжелых дыхательных расстройств ($r_{ACA} = 0,07$; $p=0,54$; $r_{ЦПД} = 0,02$; $p=0,86$), так и при умеренных дыхательных нарушениях ($r_{ACA} = 0,14$; $p=0,44$; $r_{ЦПД} = 0,16$; $p=0,37$). Также не было выявлено достоверной связи САД с pCO_2 у больных, имевших наличие тяжелых дыхательных нарушений ($r_2 = 0,03$; $p=0,79$).

Показатели RI и PI уже с первого измерения имели обратную корреляционную связь — повышение $RI>0,71$ и $PI>1,39$ указывало на сохранение тонуса сосудов головного мозга у больных 1-й группы, а значит и сохранение ауторегуляции ($r = -0,20$; $p<0,05$). И наоборот — вазоплегия ($RI<0,67$) была характерна для больных 2-й группы, состояние которых было более тяжелым. Согласно этим данным ауторегуляция у этих детей была нарушена уже с момента поступления, потому RI был снижен на 12% и PI на 8% от данных группы контроля.

Нами доказано наличие у доношенных новорожденных с проявлениями ГИЭ ауторегуляции мозгового кровотока независимо от артериального давления (АД). Не было выявлено влияния АД на

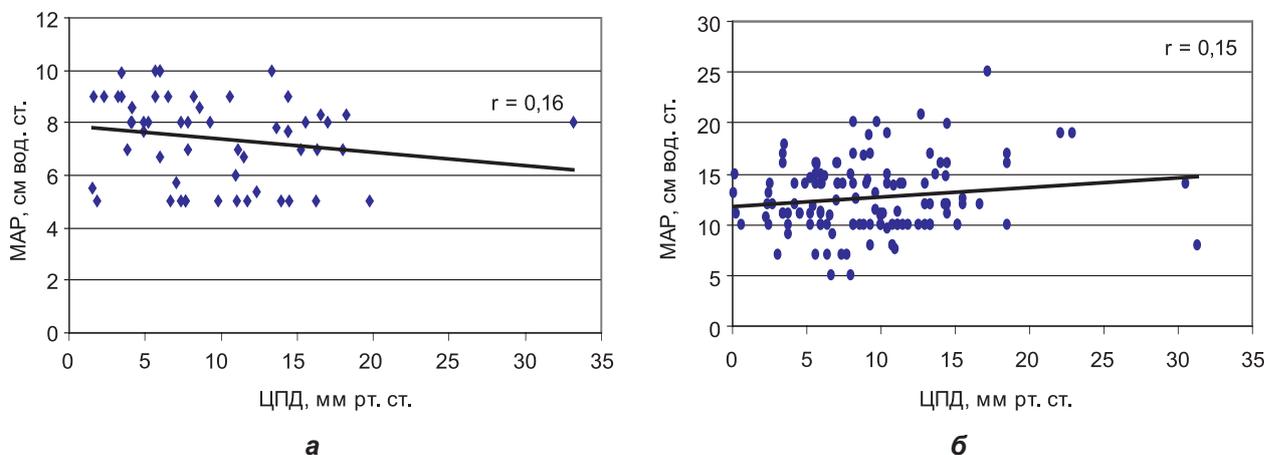


Рис. 3. Церебральное перфузионное давление и среднее давление в дыхательных путях у доношенных новорожденных с отсутствием (а) и наличием (б) тяжелых дыхательных расстройств

церебральную перфузию и кровоток у доношенных новорожденных, находящихся на ИВЛ, в остром периоде ГИЭ ни в группе с дыхательной недостаточностью центрального генеза ($r_1 = 0,07$; $p=0,69$), ни в группе с наличием тяжелых дыхательных расстройств ($r_2 = 0,16$; $p=0,16$).

Мы показали, что между САД и кровотоком в легочной артерии нет тесной связи у доношенных новорожденных обеих групп наблюдения ($r_1 = 0,07$; $p=0,69$; $r_2 = 0,01$; $p=0,93$). Но у доношенных новорожденных с ГИЭ как с наличием, так и отсутствием тяжелых дыхательных расстройств выявлена взаимосвязь церебральной перфузии и кровотока от косвенных показателей центральной гемодинамики (линейных скоростей кровотока в выходных воротах сердца) в течение наблюдения ($r_1 = 0,85$; $p<0,001$; $r_2 = 0,87$; $p<0,001$). В связи с тем, что мозговая перфузия и кровоток не зависят от АД, а зависят от внешней работы сердца, только мониторинга АД у доношенных новорожденных с ГИЭ недостаточно.

Таким образом, в 1-й группе ключевой точкой можно считать 3-и сут, когда происходило восстановление сознания и соответственно уменьшалась потребность в заместительной функции дыхания и центральной гемодинамике. В отличие от этого, во 2-й группе в течение пяти дней сохранялась высокая зависимость как от респираторной поддержки, так и от вентиляционных параметров, все эти дни сохранялась необходимость в поддержке работы сердца. Поэтому отлучение от вентиляционной поддержки наблюдалось у этих больных, начиная с 5-х сут.

Результаты показали, что существуют значительные нарушения церебральной гемодинамики и сердечной дисфункции у доношенных новорожденных с ГИЭ. Выраженные нарушения центральной гемодинамики указывают на тяжелую форму ГИЭ.

Анализ доплерометрических исследований на фоне проведения мероприятий интенсивной терапии показал постепенное восстановление мозгового кровотока и показателей центральной гемодинамики у доношенных новорожденных с ГИЭ и наличием или отсутствием тяжелых дыхательных расстройств. Поэтому важным является своевременная оценка состояния центральной гемодинамики и лечение у доношенных новорожденных с ГИЭ.

Надо отметить, что больные, которые имели наличие тяжелых дыхательных нарушений, несмотря на восстановление сознания, нуждались в более продолжительном воздействии в отделении интенсивной терапии (на 1,9 дня; $p<0,001$) и требовали пролонгированной вентиляционной поддержки (на 3,6 дня; $p<0,001$) по сравнению с больными с умеренными дыхательными расстройствами.

Следует отметить, что разработанный алгоритм диагностики (рис. 4) и выбор респираторной тактики позволил снизить летальность среди доношенных новорожденных от тяжелой интранатальной асфиксии и ее осложнений за последние 6 лет с 15,4 до 3,1%. При этом увеличилась продолжительность нахождения на ИВЛ с 4,0 до 6,6 дня. Поэтому можно утверждать, что продленная ИВЛ у данной категории больных является первичным терапевтическим мероприятием и имеет нейропротективные свойства.

Таким образом, показанием к проведению искусственной вентиляции легких в остром периоде ГИЭ является не только явная дыхательная недостаточность, но и нарастание неврологических расстройств, в том числе и судорог, низкая оценка по модифицированной шкале комы Глазго для младенцев (<9 баллов).

У доношенных новорожденных с ГИЭ и умеренными дыхательными расстройствами вентиляцион-

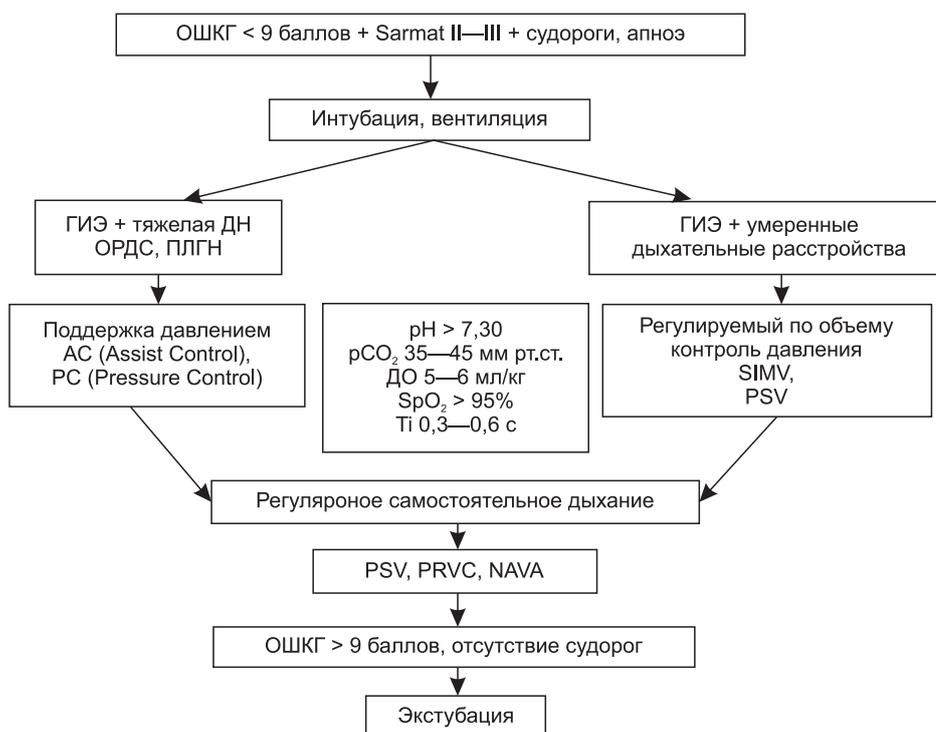


Рис. 4. Алгоритм выбора метода респираторной поддержки в остром периоде ГИЭ у доношенных новорожденных

ную терапию целесообразно начинать с триггированных режимов вентиляции с целевым дыхательным объемом и контролируемым давлением и необходимо проводить как минимум 72 ч до восстановления уровня сознания, отсутствия судорог и установления регулярного паттерна самостоятельного дыхания.

У больных с комбинацией поражения головного мозга и легких респираторную поддержку целесообразно начинать с контролируемых режимов поддержки давлением и следует проводить не только до восстановления сознания, но и до уменьшения параметров на вентиляторе до минимального уровня, которые не будут препятствовать самостоятельному дыханию и стабилизации показателей центральной гемодинамики.

Выводы. В работе приведены обобщение и решение актуальной научной задачи: улучшение качества лечения доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией путем выбора оптимального варианта искусственной вентиляции легких на основании изучения ее влияния на показатели мозгового кровообращения, оценки церебральной перфузии и системной гемодинамики.

1. Течение острого периода ГИЭ у больных с Sarnat II и III степени характеризовалось угнетением сознания, снижением мозговой перфузии и наличием дыхательных расстройств различной степени выраженности, в результате чего все дети нуждались в проведении аппаратной вентиляционной поддержки. Больные с оценкой по Sarnat II (63,2%) имели преимущественно низкую оценку по ОШКГ [(8,03±0,29) балла; $p<0,01$] со снижением мозгового кровотока на 16% и умеренные дыхательные расстройства. Среди детей с оценкой по Sarnat III (64,9%; $p=0,004$) преобладали больные с угнетением сознания до уровня ОШКГ (7,27±0,25) балла ($p<0,05$), снижением церебральной перфузии на 20% за счет вазоплегии и развитием тяжелых дыхательных расстройств.

Модифицированная шкала комы Глазго для новорожденных является достоверным критерием тяжести поражения головного мозга, степени нарушения мозгового кровотока и критерием перевода их на ИВЛ. Определено, что ОШКГ коррелирует с показателями мозгового кровотока: при восстановлении степени сознания в течение 5 дней у детей с умеренными дыхательными расстройствами и в течение 7 дней у доношенных новорожденных с тяжелыми нарушениями дыхания одновременно стабилизируются и показатели кровотока в передней мозговой артерии ($r_1 = 0,66$; $p<0,001$; $r_2 = 0,84$; $p<0,001$).

2. Поражение легких, возникающее в остром периоде гипоксически-ишемического повреждения головного мозга, является проявлением степени тяжести перенесенной гипоксии-ишемии, значительно осложняет течение ГИЭ и требует коррекции ИВЛ. У детей, имевших тяжелые респираторные нарушения, на 9,5% было больше угнетение уровня сознания, на 14% снижение церебрального кровотока за счет вазодилатации, на 16% больше нарушения центральной гемодинамики. Сочетание ГИЭ и тяжелых дыхательных расстройств свидетельствовало о наличии

тяжелой гипоксии-ишемии тканей, на что указывало повышение уровня лактата крови в 5 раз.

Новорожденные имели развитие ОРДС на фоне проявлений выраженной ГИЭ, потребовалось проведение пролонгированной вентиляционной поддержки, несмотря на восстановление их сознания. Отлучение от респиратора начиналось с 5—7-х сут, а срок проведения ИВЛ был в 1,4 раза больше по сравнению с новорожденными, имевшими умеренные поражения легких.

3. Доношенные новорожденные, перенесшие тяжелую перинатальную гипоксию-ишемию с развитием умеренных расстройств дыхания, имели низкую мозговую перфузию при наличии вазоспазма. Характерным было повышение VI в 1,5 раза ($VI=14,61\pm1,71$; $p<0,001$) и достоверное отличие по сравнению с поступлением ($r = 0,94$; $p<0,001$), что подтверждало необходимость респираторной поддержки этих новорожденных с первого дня. Стратегия вентиляции у этих больных была направлена на поддержку газов крови в нормальных пределах. На протяжении исследования тесной корреляционной связи между вентиляционными параметрами (MAP, VI, OI) и показателями церебрального кровотока (ACA Vmax) ($r=0,09$; $p=0,59$) и перфузии (ЦПД) ($r = 0,16$; $p=0,37$) обнаружено не было. Исходя из этого, можно определить отсутствие негативного влияния аппаратной вентиляции легких на мозговую перфузию у доношенных новорожденных с ГИЭ и дыхательными расстройствами центрального генеза.

4. У доношенных новорожденных с сочетанием ГИЭ и тяжелых дыхательных расстройств регистрировалась низкая мозговая перфузия с нарушением ауторегуляции и развитием вазодилатации. Вентиляционный индекс на фоне развития ОРДС был повышен в 4,4 раза ($VI=43,57\pm2,52$; $p<0,001$), а индекс оксигенации — в 1,3 раза ($OI=12,70\pm1,39$; $p<0,001$), что подтверждало наличие тяжелых дыхательных расстройств. Поэтому основной целью у этих больных была поддержка нормокапнии с адекватной оксигенацией. При проведении ИВЛ у новорожденных с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением головного мозга и проявлениями ОРДС обнаружено отсутствие негативного влияния респираторных параметров (MAP) на мозговой кровоток (ACA V_{max}) ($r = 0,10$; $p=0,93$), перфузионное давление (ЦПД) ($r = 0,15$; $p=0,19$) и церебральный сосудистый тонус (RI) ($r = 0,12$; $p=0,30$). Среднее давление в дыхательных путях (MAP) в пределах (11,74—13,76) см вод. ст. не имело негативного влияния на церебральную перфузию ($r = 0,15$; $p=0,19$), поэтому можно утверждать о безопасности проведения респираторной поддержки у доношенных новорожденных на фоне развития ГИЭ с тяжелыми легочными повреждениями.

5. Доказано наличие у доношенных новорожденных с проявлениями ГИЭ ауторегуляции мозгового кровотока независимо от артериального давления. Не было найдено влияния АД на церебральную перфузию и кровоток у доношенных новорожденных, находящихся на ИВЛ, в остром периоде ГИЭ ни в группе с дыхательной недостаточностью центрального генеза ($r = 0,07$; $p=0,69$), ни в группе с проявлениями ОРДС ($r = 0,16$; $p=0,16$). Но у доношенных

новорожденных с ГИЭ и развитием умеренных или тяжелых нарушений дыхания была выявлена взаимосвязь церебральной перфузии и кровотока от косвенных показателей сердечного выброса (линейных скоростей кровотока в выходных воротах сердца) ($r_1 = 0,85$; $p < 0,001$; $r_2 = 0,87$; $p < 0,001$). В связи с тем, что мозговая перфузия и кровотоки не зависят от АД, а зависят от внешней работы сердца, мониторинг только АД у доношенных новорожденных с ГИЭ является недостаточным. Целесообразно оценивать доплерометрические показатели работы сердца.

6. Согласно результатам проведенной работы летальность среди доношенных новорожденных от тяжелой интранатальной асфиксии и ее осложнений снизилась с 15,4 до 3,1%. Снижение летальности имело обратную связь с длительностью пребывания на ИВЛ от 4 до 6,6 дня. Таким образом, поскольку нами не найдено негативного влияния респираторных параметров на церебральную перфузию у доношенных новорожденных после перинатальной гипоксии-ишемии, можно утверждать, что продленная ИВЛ у данной категории больных является первичным терапевтическим мероприятием в комплексе с интенсивной терапией острого периода ГИЭ.

ЛИТЕРАТУРА

- Zanelli, S.A. Hypoxic-ischemic encephalopathy / S.A. Zanelli, D.P. Stanley, D. Kaufman. — 2012. — URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973501>
- Raju Tonse, N.K. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / N.K. Raju Tonse, T. Rosenkrantz, R. Konop. — 2003. — URL: <http://www.emedicine.com/ped/byname/hypoxic-ischemic-encephalopathy.htm>
- De Menezes, M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / M.S. de Menezes. — 2013. — URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1183351>
- Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы / А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, И.А. Логинова [и др.] // Неонатология. — 2008. — Т. 4, № 13. — С.12—17.
- Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / M. van Handel, H. Swaab, L.S. de Vries, M.J. Jongmans // Eur. J. Pediatr. — 2007. — Vol. 166, № 7. — P.645—654.
- Pin, T.W. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy / T.W. Pin, B. Eldridge, M.P. Galea // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2009. — Vol. 13, № 3. — P.224—234.
- Effect of neonatal resuscitation courses on long-term neurodevelopmental outcomes of newborn infants with perinatal asphyxia / R. Duran, I. Gorker, B. Acunas [et al.] // Pediatr. Int. — 2012. — Vol. 54, № 1. — P.56—59.
- Иванов, Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных: монография / Д.О. Иванов. — СПб.: Изд-во Н-Л., 2011. — 100 с.
- Donn, S.M. Manual of neonatal respiratory care. — 2th ed / S.M. Donn, S.K. Sinha. — Philadelphia: Elsevier, 2006. — 580 p.
- Sarnat, H.B. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study / H.B. Sarnat, M.S. Sarnat // Arch. of Neurol. — 1976. — Vol. 33. — P.696—705.
- Hill, A. Neurologic disorders / A. Hill, J.J. Volpe, G.B. Avery [et al.] // Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. — Philadelphia, New York: Lippincott. Raven, 1994. — P.1117—1138.
- Иова, А.С. Пути повышения чувствительности шкалы комы Глазго у детей (педиатрическая шкала комы Глазго, Санкт-Петербург) / А.С. Иова, Л.М. Щугарева, Ю.А. Гармашов // Первая Всерос. конф. по детской нейрохирургии. — М., 2003. — С.134—135.
- Aaslid, R. Transcranial Doppler sonography / R. Aaslid. — Vienna; New York: Springer-Verlag, 1986. — 39 p.
- American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Textbook of Neonatal Resuscitation. 6th ed. / American Heart Association. — 2010. — P.329.

REFERENCES

- Zanelli, S.A. Hypoxic-ischemic encephalopathy / S.A. Zanelli, D.P. Stanley, D. Kaufman. — 2012. — URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973501>
- Raju Tonse, N.K. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / N.K. Raju Tonse, T. Rosenkrantz, R. Konop. — 2003. — URL: <http://www.emedicine.com/ped/byname/hypoxic-ischemic-encephalopathy.htm>
- De Menezes, M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / M.S. de Menezes. — 2013. — URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1183351>
- Posledstviya perinatal'nyh porazhenii central'noi nervnoi sistemy: diskussionnye voprosy [The consequences of perinatal lesions of the central nervous system: discursive questions] / A.P. Volosovec, S.P. Krivopustov, I.A. Loginova [i dr.] // Neonatologiya [Neonatology]. — 2008. — Т. 4, № 13. — С.12—17.
- Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / M. van Handel, H. Swaab, L.S. de Vries, M.J. Jongmans // Eur. J. Pediatr. — 2007. — Vol. 166, № 7. — P.645—654.
- Pin, T.W. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy / T.W. Pin, B. Eldridge, M.P. Galea // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2009. — Vol. 13, № 3. — P.224—234.
- Effect of neonatal resuscitation courses on long-term neurodevelopmental outcomes of newborn infants with perinatal asphyxia / R. Duran, I. Gorker, B. Acunas [et al.] // Pediatr. Int. — 2012. — Vol. 54, № 1. — P.56—59.
- Ivanov, D.O. Narusheniya obmena glyukozy u novorozhdennykh: monografiya [Glucose metabolism disorders in the newborn: a monograph] / D.O. Ivanov. — SPb.: Izd-vo N-L., 2011. — 100 s.
- Donn, S.M. Manual of neonatal respiratory care. — 2th ed / S.M. Donn, S.K. Sinha. — Philadelphia: Elsevier, 2006. — 580 p.
- Sarnat, H.B. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study / H.B. Sarnat, M.S. Sarnat // Arch. of Neurol. — 1976. — Vol. 33. — P.696—705.
- Hill, A. Neurologic disorders / A. Hill, J.J. Volpe, G.B. Avery [et al.] // Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. — Philadelphia, New York: Lippincott. Raven, 1994. — P.1117—1138.
- Iova, A.S. Puti povysheniya chuvstvitel'nosti shkaly komy Glazgo u detei (pediatricheskaya shkala komy Glazgo, Sankt-Peterburg) [Ways to improve the sensitivity of Glasgow coma scale in children (Pediatric Glasgow Coma Scale St. Petersburg)] / A.S. Iova, L.M. Schugareva, Yu.A. Garmashov // Pervaya Vseros. konf. po detskoj neurohirurgii [First All-Russia. conf. for Pediatric Neurosurgery]. — М., 2003. — С.134—135.
- Aaslid, R. Transcranial Doppler sonography / R. Aaslid. — Vienna; New York: Springer-Verlag, 1986. — 39 p.
- American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Textbook of Neonatal Resuscitation. 6th ed. / American Heart Association. — 2010. — P.329.

Поступила 24.10.2014