

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

**Тебердиева
Салима Омаровна**

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С
ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Дегтярев Дмитрий Николаевич

Москва 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Врожденные пороки развития внутренних органов	12
1.2 Перинатальное поражение центральной нервной системы.....	18
1.3 Диагностика поражений центральной нервной системы у новорожденных детей	21
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	25
2.1 Материалы и методы.....	25
2.2 Компьютерная обработка и статистический анализ полученных экспериментальных данных	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
3.1 Выявление факторов риска и частоты перинатальных поражений ЦНС, у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов	43
3.2 Выявление частоты и характера структурных поражений мозга у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов с помощью нейросонографии и разработка показаний к проведению МРТ исследования головного мозга	50
3.3 Оценка характера изменений церебрального кровотока и оксигенации головного мозга с помощью УЗ доплерометрии и церебральной тканевой оксиметрии у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде	54
3.4 Оценка эффективности и предполагаемых негативных последствий послеоперационного обезболивания различными препаратами во взаимосвязи с оценкой неврологического статуса у детей с врожденными пороками развития внутренних органов.....	62
3.5 Разработка алгоритма ранней диагностики поражений ЦНС у новорожденных с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде	71
ГЛАВА 4.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76

ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

По данным литературы, доля детей с врожденными пороками развития внутренних органов составляет 5-8% от всех живорожденных детей [1]. Больше чем половина детей этой группы нуждается в оперативном вмешательстве сразу после рождения.

У большинства детей с врожденными пороками развития, такими как: диафрагмальная грыжа, гастрошизис, омфалоцеле, отмечается высокая частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС, ввиду тяжелого состояния при рождении. Дети с вышеперечисленными пороками развития зачастую рождаются с низкой оценкой по шкале Апгар, что свидетельствует о перенесенной внутриутробной или перинатальной гипоксии. В наиболее тяжелых случаях у таких детей развивается гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

Существуют единичные публикации о частоте и особенностях клинических проявлений поражений ЦНС у детей с врожденными пороками развития внутренних органов. Некоторые авторы рекомендуют проведение нейропротекторной терапии детям с ВПР сразу после рождения, ввиду высокого риска постгипоксического повреждения головного мозга, Раннее хирургическое вмешательство по поводу ВПР может predispose к появлению или прогрессированию поражений ЦНС.

Среди дополнительных факторов, негативно влияющих на состояние ЦНС у детей с ВПР можно выделить: тяжелые нарушения центральной гемодинамики, такие как шок, гиповолемия, врожденные инфекции, побочные действия анестетиков и анальгетиков. Сложность объективной оценки негативного влияния анестезии и послеоперационного обезболивания связана с ограничением информативности оценки неврологического статуса, что увеличивает необходимость более детального обследования, в том числе с помощью инструментальных методов диагностики.

Для оценки функционального состояния головного мозга пациентов в условиях ОРИТ используется амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ). Вместе с

тем, у новорожденных детей, требующих проведения анестезиологического пособия, послеоперационного обезболивания и седативной терапии, интерпретация данных аЭЭГ существенно затруднена, [2; 3]. Это требует дополнительной оценки информативности патологических паттернов, выявляемых методом амплитудно-интегрированной ЭЭГ.

Учитывая, что у детей с врожденными пороками развития внутренних органов имеется предрасположенность к нарушению гемодинамики, актуальной является объективная оценка мозгового кровотока, посредством УЗ доплерометрии, вопрос об информативности данного метода до конца не изучен. [4; 5; 6]

«Золотым стандартом» скринингового метода диагностики структурных поражений мозга до настоящего времени является нейросонография. Информативность данных НСГ зависит от ряда факторов: технические параметры аппарата, квалификация специалиста. У детей с врожденными пороками развития внутренних органов не исключена вероятность врожденных структурных нарушений мозга. [7]

Одним из наиболее точных методов визуальной диагностики структурных поражений ЦНС является магнитно-резонансная томография (МРТ) [8; 9; 10; 11]. Однако особенности структурных поражений ЦНС у новорожденных с ВПР плохо изучены.

Актуальной задачей является и оценка информативности более распространенного метода диагностики - НСГ у данной категории детей. Повышение информативности дополнительных методов обследования позволит более точно оценить последствия повреждающих факторов, действующих в антенатальном и раннем неонатальном периодах, на состояние ЦНС. Выявление этиопатогенетических закономерностей, в свою очередь, позволит предотвратить или вовремя начать терапию поражения ЦНС в периоперационном периоде.

В последнее десятилетие активно проводятся исследования в области нейропротекции, однако их фокус направлен на защиту мозга детей, родившихся недоношенными и в тяжелой асфиксии. В литературе встречаются ссылки на

потенциальные нейропротективные свойства лекарственных препаратов, относящимся к разным возрастным группам, однако большинство из них находятся на стадии клинических испытаний [12; 13; 14; 15; 16; 17; 18].

Среди препаратов, положительно зарекомендовавших себя в качестве нейропротекторов, наиболее часто выделяют: Ксенон, Эритропозитин, Сульфат Магния, Мелатонин, Аллопуринол. Одним из наиболее проверенных в настоящее время и широко применяемых в клинической практике физических методов нейропротекции является гипотермия [19; 20; 21].

В последние 10 лет проведено большое количество экспериментальных исследований нейропротективных свойств препарата Ксенон на модели гипоксически-ишемического поражения мозга у животных, что позволило преступить к клиническим испытаниям данного медицинского газа у детей, в том числе новорожденных. [22; 23; 24; 25] Также проводятся работы в области клеточной терапии гипоксически-ишемических поражений мозга [26].

Быстрое развитие новых методов нейропротекции и интенсивной терапии гипоксически-ишемических поражений ЦНС требует разработки комплексного подхода к диагностике поражений и мониторингу функций ЦНС у детей с врожденными пороками развития внутренних органов, требующих раннего хирургического вмешательства.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В разные годы проводились научные работы, посвященные перинатальным поражениям центральной нервной системы у новорожденных. Результаты данных исследований нашли отражение в трудах отечественных ученых: А.В. Марочков, Л.А. Кривцова, В.В. Бельский, Р.С. Зайниддинова, Э.Н. Ахмадеева, Ю.В. Жиркова, В.А. Михельсон и др. Изучению проблем перинатального поражения центральной нервной системы посвящены работы зарубежных авторов: R.H. Pfister, P.H. Leliefeld, D. Azzopardi, H.S. Fischer, D. Tibboel и др. Анализ научной литературы показывает, что в настоящее время проблема поражения центральной нервной системы у новорожденных детей с врожденными пороками развития

внутренних органов недостаточно изучена, и требует более детального подробного изучения в данной группе пациентов. Необходима разработка новых научных подходов к улучшению диагностики, а также повышению качества оказания медицинской помощи новорожденным с врожденными пороками развития внутренних органов с перинатальными поражениями центральной нервной системы. Таким образом, недостаточная степень изученности проблемы и несомненная практическая значимость для отечественной медицины обусловили выбор темы диссертационного исследования и определили его цель.

Цель: Разработать алгоритм ранней диагностики и профилактики поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов, требующих хирургической коррекции.

Задачи:

1. Выявить факторы, влияющие на частоту и тяжесть перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов.
2. Изучить особенности структурных поражений мозга, выявляемых у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов с помощью нейросонографии и разработать показания к проведению МРТ исследования головного мозга.
3. Оценить характер изменений церебрального кровотока и оксигенации головного мозга с помощью УЗ доплерометрии и церебральной тканевой оксиметрии у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде.

4. Оценить эффективность различных способов послеоперационного обезболивания и степень их влияния на неврологический статус детей с врожденными пороками развития внутренних органов.

5. Разработать алгоритм ранней диагностики поражений ЦНС новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Будет изучена частота встречаемости поражений ЦНС у детей с врожденными пороками развития внутренних органов. Будут изучены клинические особенности поражения ЦНС у новорожденных с пороками развития внутренних органов. Впервые будет разработан алгоритм диагностики и профилактики поражений ЦНС у детей с врожденными пороками внутренних органов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

На основании полученных результатов будет разработан алгоритм ведения новорожденных детей с врожденными пороками развития внутренних органов с поражениями ЦНС в условиях отделений хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных. На основании данного алгоритма будет оптимизировано клинико-диагностическое обследование данного контингента детей.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Значимыми факторами, способствующими поражению ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов являются: длительное (продолжительность более 2-х часов) анестезиологическое пособие во время операции, эпизоды артериальной гипотензии в периоперационном

периоде, потребовавшие назначения кардиотонической и вазопрессной терапии, недоношенность и тяжелая асфиксия новорожденных (оценка по Апгар менее 4 баллов через 5 минут после рождения).

2. Динамическое нейросонографическое исследование новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в и пери- и постоперационном периоде выявляет структурные поражения мозга у каждого пятого ребенка; показанием к МРТ исследованию головного мозга являются: кровоизлияния различной локализации, подозрение на синус-тромбоз, подозрение на порок головного мозга, а также несоответствие неврологического статуса нейросонографическим данным.

3. Высокий уровень церебральной оксигенации в периоперационном периоде (выше 80%) у новорожденных детей ассоциирован с развитием неврологических нарушений.

4. Новорожденные дети после хирургической коррекции врожденной высокой и низкой кишечной непроходимости, гастрошизиса и диафрагмальной грыжи в послеоперационном периоде требуют длительного (более 72 часов) обезболивания последовательным применением двух и более наркотических анальгетиков.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись дети с врожденными пороками развития внутренних органов. При проведении исследования использованы клиничко-anamnesticheskie, лабораторно-инструментальные методы, данные консультаций узких специалистов (неврологический осмотр). Результаты исследования получены с помощью статистической обработки. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором проведена систематизация данных литературы по теме диссертации, определены цель и задачи исследования, выполнена рандомизация пациентов, удовлетворяющая критериям включения в исследование. Автор лично участвовал в проведении и интерпретации результатов клинических и инструментальных методов исследований, самостоятельно проводил статистическую обработку полученных данных. Автором лично осуществлялось оказание помощи новорожденным детям с врожденными пороками развития внутренних органов в родильном зале, интенсивная терапия в предоперационном периоде, проведение анестезии и послеоперационное выхаживание детей, написание и публикация результатов.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ

На основании полученных результатов исследования и материалов диссертации разработан алгоритм диагностики поражений ЦНС у новорожденных с ВПР, который внедрен в клиническую практику отделения хирургии новорожденных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ДИСЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 «Педиатрия»; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней, областям исследования 1, 3, 5, 7, 8.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения и материалы работы доложены на:

1. IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (23-25 ноября 2016 года, Москва);
2. X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (28-30 июня, Геленджик);
3. X Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (22-24 ноября 2017 года, Москва);
4. XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (26-28 сентября 2018 года, Москва).

Апробация работы проведена от 22 декабря 2017 г на апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №13).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 21 отечественный и 71 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 9 рисунками, 1 графиком, 17 таблицами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

1.1 Врожденные пороки развития внутренних органов

Согласно литературным данным доля новорожденных с различными пороками развития внутренних органов составляет 5 - 8 % от всех живорожденных детей. Врожденные пороки внутренних органов классифицируются в зависимости от морфофункциональных особенностей пораженного органа. Выделяют пороки развития головного мозга, легких, сердца, костно-мышечной системы, желудочно-кишечного тракта, передней брюшной стенки, мочевыделительной системы, половых органов.

Наиболее часто в практике анестезиологов-реаниматологов и хирургов встречаются [27]:

1. Пороки развития легких: кистозно-аденоматозная дисплазия легких, секвестрация легочной ткани;
2. Пороки костно-мышечной системы: врожденная диафрагмальная грыжа (истинная/ложная);
3. Пороки желудочно-кишечного тракта: атрезия пищевода, дуоденальная непроходимость, атрезии кишечника (тонкого/толстого), атрезия ануса;
4. Пороки передней брюшной стенки: гастрошизис (внутриутробная эвентрация внутренних органов через дефект передней брюшной стенки), омфалоцеле (грыжа пупочного канатика);
5. Пороки мочевыделительной системы: каликопиелюэктазия, уретерогидронефроз, кистозная дисплазия, мультикистоз, мегауретер;
6. Врожденные опухоли: тератома, лимфангиома, гемангиома.

В большинстве случаев врожденные пороки развития диагностируются пренатально, путем ультразвукового исследования плода в сроке беременности

20-22 недели. После выявления врожденного порока развития консилиумом врачей-специалистов, включающим детских анестезиологов-реаниматологов и хирургов, решается вопрос о необходимости и возможности его коррекции в неонатальном периоде [28]. Примерно в половине случаев, детям с врожденными пороками развития необходима хирургическая коррекция порока в раннем неонатальном периоде. Среди пороков развития, требующих ранней хирургической коррекции, выделяют те, при которых хирургическое лечение должно проводиться в экстренном порядке, после кратковременной предоперационной подготовки, в течение первых суток после рождения. К таким порокам относятся: гастрошизис, атрезия пищевода, омфалоцеле, атрезия толстой кишки, атрезия ануса, приводящие к низкой кишечной непроходимости. Пороки развития, требующие проведения оперативного лечения в раннем неонатальном периоде (первые 7 суток после рождения): дуоденальная непроходимость по разным причинам (атрезия двенадцатиперстной кишки, стеноз, внутренняя мембрана, кольцевидная поджелудочная железа, мальротация), атрезия тонкого кишечника, кистозно-аденоматозная мальформация легкого, секвестрация легкого, врожденная диафрагмальная грыжа. Врожденные опухоли зачастую требуют проведения оперативного лечения в первые 7 суток жизни. Как правило, это ассоциировано с размерами опухоли или с истончением наружных стенок опухоли. Оперативное лечение в позднем неонатальном периоде проводится новорожденным с различными пороками развития мочевыделительной системы.

Предоперационная подготовка новорожденных включает в себя полное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, по результатам которого верифицируется диагноз и определяются: порядок операционного вмешательства (экстренное, плановое), объем предоперационных лечебных мероприятий (антибактериальная терапия, антигеморрагическая терапия, объем инфузионной терапии и т.п.) [29].

В зависимости от вида порока определяется характер оперативного вмешательства: эндоскопически или путем открытой операции. В настоящее время, как за рубежом, так и в Российской Федерации, большинство оперативных

вмешательств, по возможности, проводятся эндоскопически, в связи с меньшей инвазивностью и травматичностью, укорочением сроков послеоперационного восстановления.

Характер и объем анестезиологического пособия так же зависит от вида порока. В подавляющем большинстве случаев это общий наркоз, внутривенный или ингаляционный [30]. Проведение анестезии у новорожденных детей нередко осложняется наличием сопутствующей патологии (недоношенность, РДС, перинатальное поражение ЦНС, сердечно-сосудистой недостаточность). У части новорожденных развивается полиорганная недостаточность, обусловленная множественными пороками развития и критическими пороками сердца. Тяжелая дыхательная недостаточность является типичным проявлением гипоплазии одного или обоих легких при диафрагмальных грыжах. В периоперационном периоде нередко наблюдаются: увеличение внутрибрюшного давления после хирургической коррекции пороков развития передней брюшной стенки и при лапароскопических операциях, большие потери жидкости с поверхности кишечника, высокий риск инфицирования и гипотермии при пороках желудочно-кишечного тракта; развитие аспирационной пневмонии, нарушения гемодинамики и газообмена, связанные с особенностями хирургической техники при проведении торакальных операций (атрезия пищевода, диафрагмальная грыжа) [31; 32].

Длительность хирургического вмешательства во многом определяется тяжестью порока и особенностями техники операции. Наиболее длительные по времени – операции по коррекции кишечной непроходимости, удалении кистозно-аденоматозной мальформации легкого и др.

В послеоперационном периоде ребёнку проводится ИВЛ. Длительность ИВЛ во многом зависит от тяжести состояния, обусловленной ВПР, и характером оперативного вмешательства. После оперативного вмешательства в течение 5 – 7 суток проводится медикаментозное обезболивание [33; 34; 35]. Послеоперационное обезболивание проводится наркотическими и ненаркотическими анальгетиками [36]. Учитывая негативное влияние

наркотических анальгетиков на развивающийся головной мозг новорожденного ребенка, максимально в короткие сроки, по возможности, производится их смена на ненаркотическое обезболивание [37; 38].

Ввиду возрастных ограничений выбор препаратов для послеоперационного обезболивания невелик. Опиоидные (наркотические и ненаркотические) анальгетики занимают ведущее место в послеоперационном обезболивании у новорожденных. Среди опиоидных анальгетиков в отечественной неонатальной хирургической практике чаще применяются фентанил, тримеперидин, морфин, трамадол [39].

Вышеперечисленные препараты действуют на различные опиоидные рецепторы клеток: μ , δ и κ . Больше всего опиатных рецепторов находится в клетках спинного и головного мозга, ответственных за проведение и восприятие боли (задние рога спинного мозга, серое вещество околопроводного пространства, ядра таламуса, а также гипоталамус и некоторые отделы лимбической системы). Установлено, что формирование опиатных рецепторов начинается с 3 недели внутриутробного развития. Периферическая болевая чувствительность выявляется у человеческого плода с 7 недели гестации, а обусловленная опиатными рецепторами – с 20 недели гестации [40].

Анальгезирующий эффект опиоидных анальгетиков у человека обусловлен возбуждением опиатных рецепторов клеток спинного и головного мозга. Нарушая передачу возбуждения по специфическому и неспецифическому болевым путям (к ядрам таламуса, гипоталамуса, миндалевидному комплексу), опиоидные анальгетики угнетают межнейронную передачу болевых импульсов в центральной части афферентного пути [41; 42]. Таким образом, они повышают активность антиноцицептивной системы, увеличивают порог болевой чувствительности, изменяют эмоциональную окраску боли, а также оказывают седативное действие.

Первым опиоидным анальгетиком, внедренным в неонатальную хирургическую практику, был морфин [43; 44; 45]. При проведении рандомизированных исследований отдаленных последствий применения морфина

в периоде новорожденности на развитие ЦНС в катамнезе не было выявлено какого-либо отрицательного влияния на их моторное развитие, интеллектуальные способности и поведение [46]. Однако в исследовании Simons S.H. и соавт [47] доказано, что у детей, получавших лечение морфином, отмечалась меньшая окружность головы, ухудшение кратковременной памяти, больше проблем социального характера, чем у детей, получавших плацебо [44].

Другой опиатный анальгетик – тримеперидин по химическому строению может рассматриваться как аналог фенил-N-метилпиперидиновой части молекулы морфина. В доступной литературе нам удалось найти единичные публикации об использовании тримеперидина в неонатальной практике, преимущественно в отделениях хирургии новорожденных [35; 36], однако они не содержали информации о побочных эффектах.

Для обезболивания новорожденных в отечественной хирургической практике более часто используется фентанил [48]. Фентанил представляет собой синтетический сильнодействующий (в 100 раз сильнее морфина) жирорастворимый опиоид, и используется как для наркоза, так и с целью послеоперационного обезболивания [37; 38]. При исследовании влияния фентанила на ЦНС новорожденных крыс показано, при общем отрицательном влиянии на рост и большинство когнитивных функций, положительное влияние на поведение и некоторые интеллектуальные способности детенышей крыс, что демонстрирует сложное и многомерное действие фентанила на ЦНС новорожденного [49].

К ненаркотическим анальгетикам, регулярно используемым в отечественной неонатологической практике с целью послеоперационного обезболивания, относится трамадол [50]. Это синтетический анальгетик со смешанным механизмом действия, он воздействует на опиоидные рецепторы и ингибирует обратный захват нейронами норадреналина и серотонина, увеличивает синтез серотонина. Побочное действие трамадола на ЦНС новорожденных существенно менее выражено, чем при применении наркотических анальгетиков [51; 52]. Следует отметить, что опубликованные в

литературе выводы о наличии или отсутствии негативного влияния опиоидных наркотических и ненаркотических анальгетиков, как правило, были получены без учета других факторов, неблагоприятно влияющих на ЦНС новорожденных детей.

1.2 Перинатальное поражение центральной нервной системы

Среди всех доношенных живорожденных детей поражения центральной нервной системы (ЦНС) встречается у 0.2-0.6% по данным разных источников [53; 54].

Описаны различные причины поражения центральной нервной системы у новорожденных детей. Среди наиболее часто встречающихся – гипоксически-ишемические поражения мозга [53; 55]. Так же к повреждению головного мозга могут приводить кровоизлияния в различные структуры головного мозга - геморрагические поражения ЦНС. Тяжелые гипоксически-ишемические и гипоксически-геморрагические поражения головного мозга приводят к энцефалопатии новорожденных.

В мировом масштабе гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) – регистрируется более чем у 1 миллиона новорожденных в год [53].

К предрасполагающим факторам ГИЭ относятся: отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез матери. Такие заболевания, как: эпилепсия и другие неврологические заболевания, заболевания щитовидной железы; лечение бесплодия, преэклампсия, вирусная инфекция во время беременности, патология плаценты, недоношенные дети в анамнезе, ОНМТ и ЭНМТ ранее рожденных детей [56].

К интранатальным факторам, предрасполагающим к развитию ГИЭ, относятся: задний вид затылочного предлежания плода при самопроизвольных родах, стремительные роды, лихорадка матери во время родов, инструментальные вагинальные роды, экстренное кесарево сечение, необходимость в общей анестезии матери [53; 57].

Этиология ГИЭ у новорожденных мультифакторна. К основным причинам церебральной ишемии относят: внутриутробную гипоксию или асфиксию в родах, дыхательную недостаточность, развившуюся после родов, выраженное правое-левое шунтирование крови вследствие функционирования фетальных коммуникаций, постнатальная артериальная гипотензия. В патогенезе ГИЭ

главную роль играет нарушение мозгового кровотока. Первый ответ на перинатальную гипоксию – перераспределение сердечного выброса с увеличением кровоснабжения жизненно важных органов, в частности головного мозга. Продолжающаяся артериальная гипотензия приводит к снижению церебральной перфузии. Церебральная гипоперфузия чаще диагностируется у недоношенных детей по снижению скорости мозгового кровотока ниже 10 мл/100 г ткани/мин, снижение данной скорости зависит от выраженности гипоксии. У доношенных детей этот показатель колеблется между 20 и 60 мл/100 г ткани/мин [58].

В настоящее время отмечается снижение заболеваемости ГИЭ, что может быть связано с улучшением методов профилактики таких состояний, как внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, а так же повышением качества оказания первой реанимационной помощи новорожденному, совершенствованием методов интенсивной терапии и выхаживания новорожденных [59; 60; 61].

К геморрагическим поражениям ЦНС у новорожденных относят: внутрижелудочковые кровоизлияния различных степеней тяжести (I – субэпендимальное кровоизлияние, II - субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки мозга, III – субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки и ткани мозга) [62], паренхиматозные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные кровоизлияния, эпидуральные внутричерепные, мозжечковые [63; 64; 54].

Этиология кровоизлияний различна. По основным причинам развития кровоизлияния у новорожденных делятся на 2 типа: гипоксические и травматические кровоизлияния. Так же к причинам развития внутричерепных кровоизлияний у новорожденных относят: перинатальные нарушения коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза. У недоношенных новорожденных отсутствует способность к ауторегуляции мозгового кровотока, что может повлечь за собой внутричерепное кровоизлияние, особенно если ребенок перенес гипоксию/асфиксию при рождении.

Существует 4 механизма развития ВЖК [53; 64; 65]:

1. Артериальная гипертензия и увеличенный мозговой кровоток приводят к разрыву капилляров;
2. Артериальная гипотензия и сниженный мозговой кровоток приводят к ишемическому повреждению капилляров;
3. Повышенное церебральное венозное давление приводит к венозному стазу и тромбозам;
4. Изменения системы гемостаза, такие как: дефицит прокоагулянтов, витамин К-зависимых факторов свертывания крови, приводят к повышенной кровоточивости.

Субдуральные кровоизлияния возникают при деформации черепа со смещением его пластин. Наиболее частая локализация: задняя черепная ямка, реже – теменная область. Источником кровоизлияний служат вены, впадающие в верхний сагиттальный и поперечный синусы, сосуды намета мозжечка [66].

Субарахноидальные кровоизлияния возникают в результате нарушения целостности менингеальных сосудов. Локализация кровоизлияний переменна, чаще в теменно-височной области полушарий большого мозга и мозжечка. При субарахноидальном кровоизлиянии кровь оседает на оболочках мозга, вызывая их асептическое воспаление, что в дальнейшем приводит к рубцово – атрофическим изменениям в мозге и его оболочках, нарушению ликвородинамики. Продукты распада крови, особенно билирубин, обладают выраженным токсическим действием.

1.3 Диагностика поражений центральной нервной системы у новорожденных детей

Для оценки состояния нервной системы новорожденного ребенка необходимо комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование ребенка. Прежде всего, это сбор анамнестических данных: семейный анамнез, материнский анамнез до и во время беременности, течение беременности и родов, а также постнатальный анамнез (состояние после рождения, перенесенная асфиксия, необходимость проведения реанимационных мероприятий, наличие факторов риска поражения ЦНС, неврологический статус, динамика состояния после рождения). Следующим, особенно важным методом исследования ЦНС новорожденного, является клинический осмотр с оценкой гестационного возраста, общим осмотром, а также оценкой неврологического статуса ребенка [67; 68].

Общее состояние ребенка оценивается лечащим врачом (анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, педиатр), при подозрении на перинатальное поражение ЦНС пациент консультируется неврологом. Невролог проводит комплексный осмотр клинического состояния ребенка, согласно стандартизированному протоколу осмотра.

Кроме оценки неврологического статуса ребенка клинико-анамнестическими методами, существует комплекс инструментальных методов, позволяющих уточнить характер и локализацию поражений ЦНС.

К инструментальным методам исследования перинатального поражения ЦНС новорожденного относятся [65]:

- Электроэнцефалография
- амплитудно-интегрированная ЭЭГ
- Нейросонография с доплеровским исследованием краниального кровотока у новорожденного
- Церебральная тканевая оксиметрия

- Компьютерная томография головного мозга
- Магнитно-резонансная томография

Электроэнцефалография является объективным методом оценки функционального состояния ЦНС новорожденного. Для корректной оценки степени поражения головного мозга используются энцефалографы с 8 и более каналами. Для более простой, но достаточно эффективной оценки в условиях ОРИТН чаще используется методика амплитудно-интегрированной ЭЭГ, при этом оценивается информация, полученная от одной пары биполярных электродов (теменных или лобных) в течение длительного времени (минимальное время исследования составляет 12 часов). Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ) — метод мониторингирования функционального состояния мозга, позволяющий оценивать изменения во времени амплитудных характеристик его биоэлектрической активности (БЭА). Этот метод позволяет выявлять как стойкие нарушения БЭА мозга, так и эпизодические или пароксизмальные расстройства [69].

Электроэнцефалография может использоваться для оценки как поражения ЦНС в настоящий момент, так и при прогнозировании долговременных неврологических исходов. При исследовании катamnестических данных у детей с перинатальным поражением ЦНС было показано, что при регистрации на ЭЭГ паттерна вспышка-подавление долговременные исходы хуже, чем у детей, у которых данный паттерн не регистрировался [70; 71].

Традиционно, в качестве основного метода ранней диагностики поражений головного мозга у новорожденных детей используется нейросонография (НСГ) [72; 73]. Широкое использование НСГ связано с общедоступностью, безопасностью и малоинвазивностью метода. Метод бесценен в диагностике поражений головного мозга у детей, находящихся в отделении реанимации, чья транспортировка для проведения МРТ невозможна в связи с их тяжестью состояния. Этот метод исследования помогает выявить основные виды поражений головного мозга у новорожденных детей. При

помощи НСГ можно выявить внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени, а так же непосредственно визуализировать или косвенно предположить другие виды кровоизлияний [66; 74; 75].

Широкое использование НСГ связано с:

- ✓ общедоступностью метода,
 - ✓ безопасностью: отсутствие лучевой нагрузки, вследствие чего, исследование можно проводить многократно,
 - ✓ малоинвазивностью,
 - ✓ относительной дешевизной исследования,
 - ✓ возможностью проведения исследования у постели больного,
- что является очень важным критерием для детей в тяжелом состоянии, которые являются нетранспортабельными, или же находятся в состоянии медикаментозной седации, или на искусственной вентиляции легких.

Благодаря этому, нейросонография стала «золотым стандартом» исследования головного мозга новорожденных детей. Данный метод может быть использован как для скрининга новорожденных высокого риска на наличие структурных изменений головного мозга, так и, в ряде случаев, для клинического нейромониторинга [76]. Однако информативность метода ограничена [77]:

- ✓ техническими возможностями аппарата,
- ✓ опытом врача-исследователя,
- ✓ возможным сужением акустического окна.

Допплеровское сканирование при проведении НСГ позволяет выявить гемодинамические нарушения в сосудах головного мозга, в том числе заподозрить синус-тромбоз [78; 73].

Церебральная оксиметрия (ЦО) это метод неинвазивного мониторинга степени насыщения гемоглобина кислородом в сосудистом бассейне коры головного мозга, который основан на способности окси- и

дезоксигемоглобина абсорбировать свет в диапазоне излучения, близком к инфракрасному [79]. Суть метода заключается в измерении степени поглощения света в диапазоне волн от 700 до 1000 нм, проходящего через биологические субстанции, имеющие кислородозависимые спектры поглощения – гемоглобин (как связанный с кислородом, так и дезоксигемоглобин) и цитохромоксидаза [80; 81].

ЦО за последнее десятилетие приобрела большую популярность среди анестезиологов-реаниматологов в отделениях реанимации новорожденных детей. Опубликовано большое количество российских и зарубежных работ по изучению церебральной оксиметрии у здоровых доношенных новорожденных. Изучалось нарастание уровня церебральной оксигенации в течение первых 10 минут жизни, производилась оценка церебральной оксигенации у недоношенных и глубоконедоношенных новорожденных при проведении реанимационных мероприятий, а так же при появлении неврологической симптоматики гипоксически-ишемического генеза [82; 83; 84; 85; 86].

При подозрении на наличие у пациента кровоизлияний в головной мозг, синус-тромбозов, травм, а так же пороков развития головного мозга, проводится компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). Эти методики исследования головного мозга являются более точными, и помогают врачу в трудных диагностических задачах [87].

Магнитно-резонансная томография один из самых информативных методов диагностики на сегодняшний день. Среди его преимуществ [88; 89]:

- ✓ отсутствие лучевой нагрузки на организм,
- ✓ возможность исследования в различных плоскостях, не перемещая пациента,
- ✓ высокая точность, четкость и контрастность изображения (структур головного мозга, ликворных пространств),
- ✓ этот метод исследования является более объективным, по сравнению с другими видами нейровизуализации.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы и методы

В основе данной работы лежат результаты проспективного анализа 311 историй развития новорожденных, из них у 283 детей был выявлен врожденный порок развития (ВПР) внутренних органов, остальные 28 детей составившие дополнительную группу контроля – были здоровыми. Из 283 детей с ВПР для решения 3 задачи были отобраны 40 пациентов, которым проводилась церебральная оксиметрия в качестве специального метода обследования.

Все дети были рождены в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения России в период с января 2014 года до февраля 2017 года.

После рождения в связи с ВПР дети были переведены в отделение хирургии новорожденных. Доля недоношенных пациентов составила 12% (ГВ 35 ± 1.1 неделя), а рожденных в срок – 88% (ГВ 38 ± 0.9 недель). Все 28 детей из дополнительной группы контроля были доношенными. Основным критерием включения в исследование было наличие порока развития внутренних органов, критериями исключения являлись наличие пренатально диагностированных врожденных пороков головного мозга, врожденных пороков сердца, глубоконедоношенные дети, а также смерть пациента в период госпитализации.

Распределение пациентов по порокам развития представлено в таблице №1.

Таблица №1 Распределение пациентов в соответствии с типом ВПР

Заболевание	Количество детей	Процентное соотношение (%)
Пороки развития почек	69	24.4
Гастрошизис	42	14.9
Пороки развития легких	32	11.3
Киста яичника	29	10.2
Атрезия кишечника	28	9.9
Врожденная диафрагмальная грыжа	24	8.5
Омфалоцеле	19	6.7
Множественные врожденные пороки развития	12	4.2
Стеноз 12-и перстной кишки	9	3.2
Атрезия пищевода	6	2.1
Лимфангиома	5	1.8
Экстрофия мочевого пузыря	5	1.8
Киста общего желчного протока	2	0.7
Атрезия гимена	1	0.3
Итого	283	100

Как представлено в таблице №1 наиболее часто встречались пациенты с пороками развития почек, которые составили около $\frac{1}{4}$ всех детей. В наше исследование были включены пациенты со следующими пороками развития мочевыделительной системы: односторонняя/двусторонняя пиелозктазия, гидронефроз, уретерогидронефроз, мультикистоз, мегауретер. На 2-м месте по частоте встречаемости были новорожденные с гастрошизисом - около 15% случаев. На 3-м месте – пациенты с ВПР легких (кистозно-аденоматозная мальформация, секвестрация, бронхогенная киста) – около 11 % случаев. Остальные пороки (киста яичника, атрезии кишечника, врожденная диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, стеноз 12-и перстной кишки, атрезия

пищевода, лимфангиома, экстрофия мочевого пузыря, киста общего желчного протока, атрезия гимена) встречались в 10 и менее проценте случаев.

В большинстве случаев, около 80 – 85%, ВПР плода был впервые диагностирован в женских консультациях по месту жительства матери. После пренатально выставленного диагноза – ВПР плода, беременные женщины обращались в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» с целью прохождения перинатального консилиума. В перинатальный консилиум входят: администрация центра, заведующий отделением хирургии новорожденных, врач-генетик, детский хирург, анестезиолог-реаниматолог, акушер-гинеколог, детский кардиолог, специалист визуальной диагностики. На перинатальном консилиуме было принято решение о необходимости родоразрешения в условиях центра с целью оказания ранней хирургической помощи новорожденному ребенку с ВПР.

На основе анализа 283 историй болезни новорожденных были получены следующие данные: соматический и акушерско-гинекологический анамнез матери, особенности течения последней беременности, особенности течения родов, особенности течения неонатального периода, включая проведенное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, хирургическое лечение (если проводилось), а так же клиническое наблюдение и лабораторно-инструментальное обследование в динамике.

У 42.4% матерей детей, включенных в исследование, акушерско-гинекологический анамнез был отягощенным. Среди наиболее часто выявленных заболеваний матери отмечались эрозия шейки матки, миома матки, инфекционные заболевания (кандидоз, уреаплазмоз, хламидиоз), дисфункция яичников. В 3 случаях встречались пороки развития матки – двурогая матка. Так же в анамнезе с частотой 21% встречалось невынашивание беременности.

Беременность плодом с ВПР наступила путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 5 случаях, в остальных случаях беременность наступила самопроизвольно. Все беременности были одноплодными. Течение настоящей беременности так же было отягощено разными факторами: токсикозом разной

степени тяжести, инфекционными заболеваниями, угрозами прерывания беременности, а так же угрозами преждевременных родов, анемией, фетоплацентарной недостаточностью. Из 283 женщин отягощенное течение беременности, разной степени выраженности, встретилось в 82% случаев.

Родоразрешение было выполнено оперативным путем (кесарево сечение) в 49.5% случаев, то есть примерно в равных долях с самопроизвольными родами.

88% детей родились в срок, средняя масса при рождении составила 3157 ± 639 граммов. Длина новорожденных составила в среднем 50.1 ± 3.3 см.

Все дети родились со средней оценкой по шкале Апгар 7.1 ± 1.2 баллов на первой минуте и 8.2 ± 0.9 баллов на 5 минуте жизни. Тяжелая асфиксия была диагностирована у 3 (1%) детей, они родились с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни от 2 до 3 баллов. В состоянии асфиксии средней степени тяжести родилось 20.5% пациентов. Асфиксия средней степени тяжести диагностировалась при оценке на первой минуте жизни по шкале Апгар от 4 до 6 баллов.

Все дети, после проведения (при необходимости) первичной реанимационной помощи в родильном зале, были переведены в отделение хирургии новорожденных с целью дальнейшего наблюдения, обследования и лечения, с учетом внутреннего протокола отделения.

При поступлении в отделение в обязательном порядке проводилось: определение группы крови, резус-фактора, а так же его фенотипа, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, при проведении оперативного вмешательства в экстренном порядке в 1 сутки жизни, проводился контроль гемостазиограммы при поступлении.

К обязательным инструментальным методам обследования относились: ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, почек, сердца (эхокардиография Эхо-КГ), головного мозга (нейросонография НСГ). В случае подозрения на врожденный порок легочной ткани или при подозрении на атрезию пищевода, кишечную непроходимость, в совокупности с другими обязательными

инструментальными методами обследования при поступлении выполнялась рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости.

К специальным инструментальным методам обследования относились: МРТ головного мозга, МРТ/КТ зоны интереса (ВПР), НСГ с доплерометрией, ЦО.

В плановом порядке пациенты были консультированы неврологом с целью оценки неврологического статуса на основании стандартизированного протокола. Первично, пациенты осматривались неврологом в дооперационном периоде, далее после операции по окончании миорелаксантажной и седативной терапии, если таковая проводилась. В динамике пациенты консультировались неврологом каждые 7-14 дней, по рекомендации последнего.

При подтверждении наличия врожденного порока развития принималось решение о необходимости проведения оперативного вмешательства.

Среди 283 новорожденных оперативное вмешательство по поводу ВПР в периоде новорожденности было проведено 261 ребенку (92.2 %). В зависимости от порока развития оперативное вмешательство проводилось эндоскопически (73%) или открытым доступом (27%), под общей анестезией (83%) или под ингаляционной (17%).

Оперативные вмешательства разделялись на плановые и экстренные. Экстренное оперативное лечение проводилось пациентам с гастрошизисом, низкой кишечной непроходимостью, атрезией ануса, экстрофией мочевого пузыря.

После проведенного оперативного лечения, в раннем постоперационном периоде пациентам проводилось послеоперационное обезболивание наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, а также их комбинацией, в зависимости от объема и тяжести перенесенного оперативного вмешательства.

После проведенного оперативного лечения всем пациентам в плановом порядке проводилось клинико-лабораторное обследование, включавшее в себя: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, общий анализ мочи, УЗИ внутренних органов, почек, Эхо-КГ, НСГ.

С целью оценки структурного и функционального состояния головного мозга до операции и в послеоперационном периоде проводились:

1. Анамнестическая оценка факторов риска развития перинатальных поражений ЦНС;
2. Оценка частоты и характера перинатальных поражений ЦНС;
3. Оценка состояния головного мозга посредством НСГ и (в некоторых случаях) МРТ головного мозга;
4. Оценка церебрального кровотока с помощью НСГ с доплерометрией;
5. Оценка уровня насыщения ткани мозга кислородом с помощью церебральной оксиметрии;
6. Оценка неврологического статуса врачом детским неврологом совместно с лечащим врачом анестезиологом-реаниматологом.

Все новорожденные дети были разделены на группы в зависимости от поставленной задачи.

Дизайн к задаче № 1

Выявить факторы, влияющие на частоту и тяжесть перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов.

Объект исследования: новорожденные дети с ВПР (n =243).

Критерии включения: новорожденные дети с ВПР.

Критерии исключения: глубоконедоношенные дети, пренатально диагностированные пороки головного мозга, пороки сердца, смерть пациента в период госпитализации.

Конечная точка исследования: ОШ поражения ЦНС в зависимости от выявленных факторов риска.

Для решения поставленной задачи было проанализировано 243 истории развития новорожденных. Все дети были рождены в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, в период с 14 января 2014 года по 23 февраля 2015 года.

В связи с поставленной целью выявления факторов риска перинатального поражения ЦНС в периоперационном периоде, всем детям проводилось трехкратное скрининговое НСГ-исследование, оценивался неврологический статус, проводились нейрофизиологические методы исследования (ЭЭГ исследование, аЭЭГ-исследование). Дизайн представлен на рисунке № 1.

Обсервационное продольное проспективное исследование случай-контроль

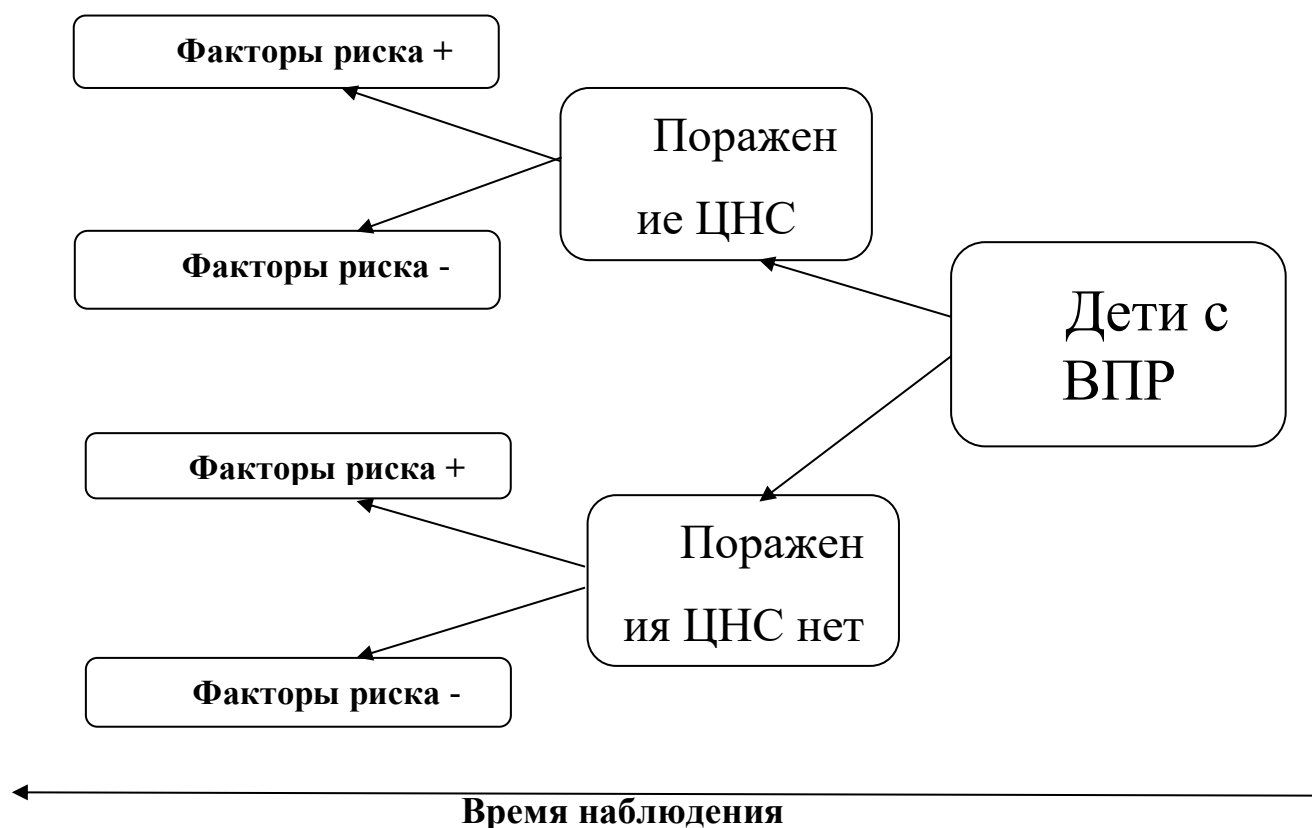


Рисунок №1. Дизайн задачи № 1.

Факторы риска:

1. Асфиксия
2. Врожденная инфекция
3. Недоношенность
4. ОНМТ, ЭНМТ
5. Родовая травма
6. Вакуум-экстракция плода
7. Наложение акушерских щипцов

8. Кесарево сечение
9. Анестезиологическое пособие
10. Артериальная гипотензия

Анамнестическая оценка факторов риска развития перинатальных поражений (ПП) ЦНС производилась на основе сбора анамнеза течения беременности, способа родоразрешения и родовспоможения. Оценка факторов риска развития, а также частоты и характера ПП ЦНС проводилась проспективно на основе изучения 243 историй развития новорожденных. К возможным факторам риска были отнесены: осложненное течение беременности; оперативное родоразрешение, в том числе наложение акушерских щипцов и/или вакуум-экстракция плода; срок гестации менее 37 недель (недоношенность); очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении; перенесенная асфиксия при рождении (средней степени тяжести и тяжелая); родовая травма; врожденная инфекция; анестезиологическое обеспечение; возраст проведения оперативного лечения; повторные оперативные вмешательства; гипотензия.

Дизайн к задаче № 2

Изучить особенности структурных поражений мозга, выявляемых у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов с помощью нейросонографии и разработать показания к проведению МРТ исследования головного мозга.

Объект исследования: новорожденные дети с ВПР.

Критерии включения: новорожденные дети с ВПР, которым проводилось МРТ исследование.

Критерии исключения: глубоконедоношенные дети, пренатально диагностированные пороки головного мозга, пороки сердца, смерть пациента в период госпитализации.

Конечная точка исследования: разработка показаний для проведения МРТ у новорожденных детей с ВПР.

Всем пациентам в течение госпитализации проводилась НСГ, минимально трехкратно: перед оперативным вмешательством, в 1 и 7 послеоперационные сутки, далее не реже 7-10 дней или чаще при необходимости. УЗИ головного мозга проводили врачи-специалисты отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии на УЗ-аппарате экспертного класса SIEMENS Acuson S2000 (Германия). С целью верификации и уточнения возможных структурных изменений головного мозга была проведена МРТ 15 (5%) новорожденным пациентам. МРТ-исследование проводилось на аппарате Siemens Magnetom Verio (Германия) с индукцией магнитного поля 3 Тл, оснащенным специализированной педиатрической катушкой для обследования головного мозга, системой контроля жизненно важных функций (SpO_2 , ЧСС) и МР-совместимым аппаратом ИВЛ. МРТ головного мозга проводилось в режимах: T1, T2, DWI, FLAIR, SWI, времяпролетной МР-АГ, контрастной МР-АГ у 2-х детей. Дизайн задачи представлен на рисунке № 2.

Обсервационное продольное проспективное когортное исследование

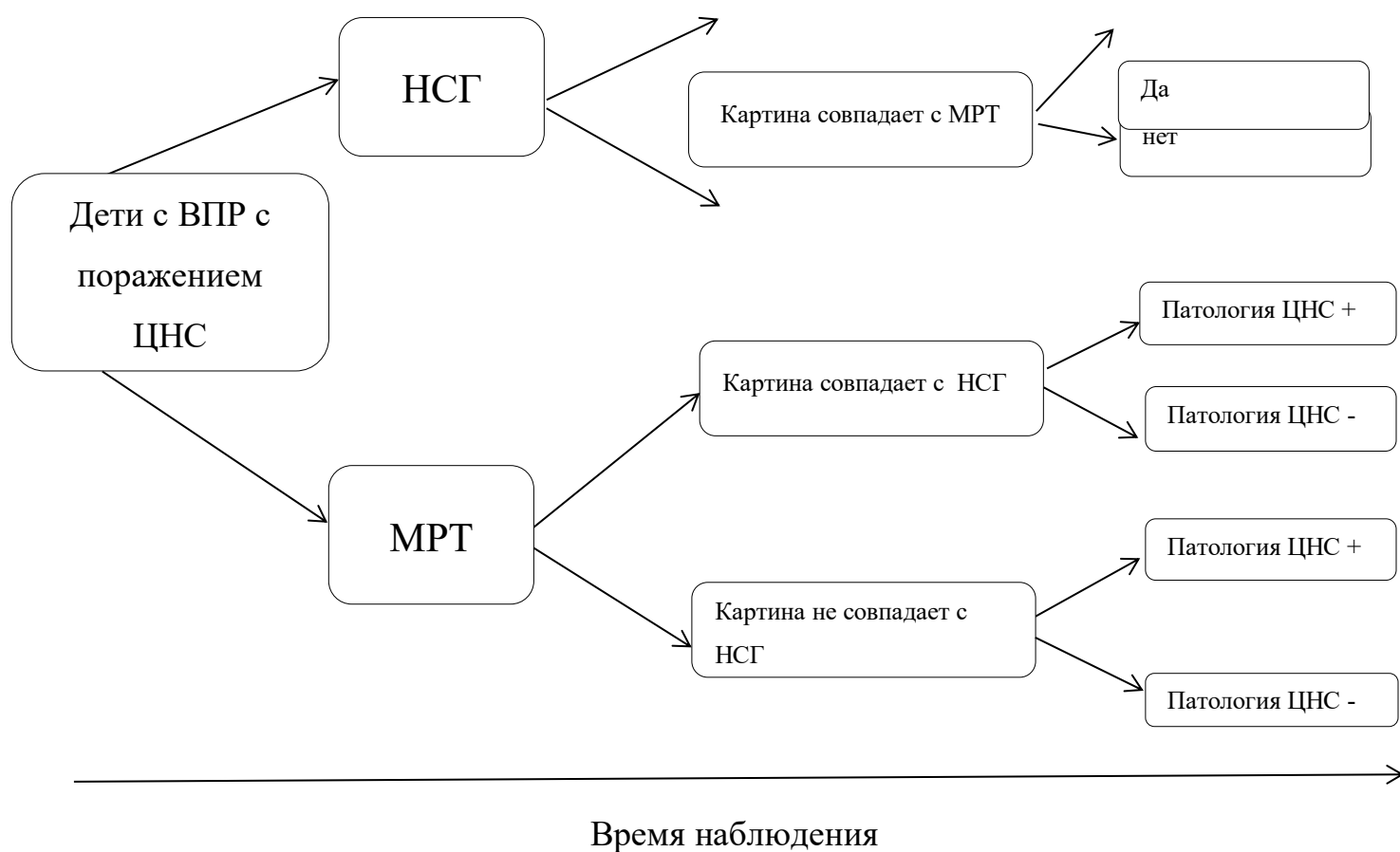


Рисунок №2. Дизайн задачи № 2.

Дизайн к задаче № 3

Оценить характер изменений церебрального кровотока и оксигенации головного мозга с помощью УЗ доплерометрии и церебральной тканевой оксиметрии у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде.

Измерение церебрального кровотока проводилось с помощью доплерометрии при выполнении НСГ, в те же сроки: перед оперативным лечением и в 1 и 7 сутки послеоперационного периода. Церебральный кровоток оценивался по индексу резистентности (resistance index – IR) передней мозговой артерии (ПМА) и скорости кровотока в вене Галена [90].

Наряду с оценкой церебрального кровотока у 40 (14%) новорожденных пациентов была проведена церебральная оксиметрия на аппарате NONIN EQUANOX Advance™ Model 7600 Regional Oximetry System (США). С целью сравнения полученных результатов, была набрана группа контроля, состоявшая из 28 здоровых доношенных новорожденных, которым проводили НСГ, на которой не было выявлено патологических изменений.

В исследование было включено 68 детей, рожденных в "Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова" Минздрава России в период с 09.2016 по 02.2017 гг. Всем пациентам, была проведена церебральная оксиметрия в периоде новорожденности. Дети были разделены на 3 группы: группа 1 - дети с ВПР с поражением центральной нервной системы (n=20), группа 2 – дети с ВПР без поражения центральной нервной системы (n=20), группа 3 – контрольная группа, которую составили здоровые дети, переведенные из родильного зала в отделение физиологии новорожденных (n=28). Дизайн к задаче представлен на рисунке № 3.

Контролируемое клиническое исследование

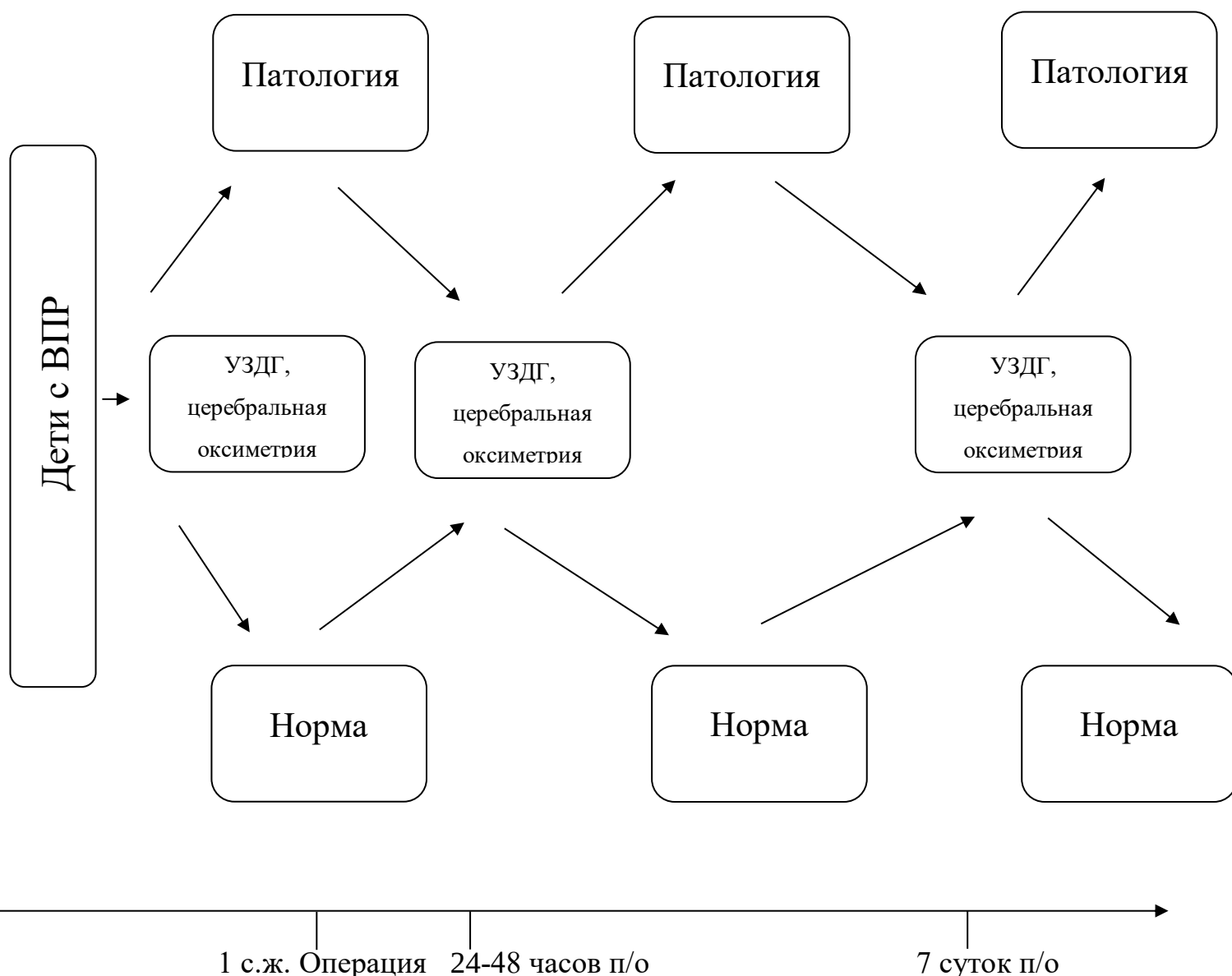


Рисунок № 3. Дизайн задачи № 3.

Конечная точка исследования: ОР развития патологии ЦНС в зависимости от комплексного влияния хирургического вмешательства.

Дизайн к задаче № 4

Оценить эффективность различных способов послеоперационного обезболивания и степень их влияния на неврологический статус детей с врожденными пороками развития внутренних органов.

Объект исследования: новорожденные дети с ВПР (n=79).

Критерии включения: оперативное вмешательство в периоде новорожденности по поводу ВПР; использование для послеоперационного обезболивания наркотических или ненаркотических опиоидных анальгетиков, ГВ более 36 недель.

Критерии исключения: отсутствие оперативного лечения, оперативное лечение, проведенное только под ингаляционным наркозом, отсутствие послеоперационного обезболивания, врожденный порок развития головного мозга, недоношенные дети, летальный исход после оперативного вмешательства.

Конечная точка исследования: определить взаимосвязь между поражением ЦНС и видом послеоперационного обезболивания – наркотическими и ненаркотическими анальгетиками и оценить эффективность послеоперационного обезболивания у детей с врожденными пороками развития внутренних органов.

Исходно пациенты были разделены на две группы: 1) имеющие нарушения функции центральной нервной системы различного генеза (группа исследования); 2) дети без признаков поражения ЦНС (группа контроля). В первую группу было включено 40 детей, во вторую – 39 детей.

Для лечения и купирования болевого синдрома у новорожденных с ВПР применялись наркотические опиоидные анальгетики: Фентанил, Морфин, Тримеперидин. Ненаркотическое обезболивание проводилось опиоидным ненаркотическим анальгетиком – Трамадолом.

Учитывая потребность в проведении длительного обезболивания у детей с тяжелыми пороками развития, такими как: врожденная диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, экстрофия мочевого пузыря, или при комбинации нескольких пороков развития – множественные врожденные пороки развития (МВПР), в течение послеоперационного обезболивания проводилась смена наркотических препаратов на менее сильнодействующие.

У детей с менее выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде выполнялась смена на ненаркотическое обезболивание Трамадолом, после проведения обезболивания наркотическими препаратами в течение первых 3-5 послеоперационных суток. К этой категории пациентов относились дети с

пороками развития желудочно-кишечного тракта (дуоденальная непроходимость, атрезия подвздошной и тощей кишки, атрезия толстого кишечника, атрезия ануса), передней брюшной стенки (гастрошизис, омфалоцеле), легких (секвестрация легочной ткани, кистозно-аденоматозная мальформация легкого, бронхогенные кисты), почек (односторонняя/двусторонняя пиелозктазия, гидронефроз, уретерогидронефроз, мультикистоз, мегауретер).

Длительность обезболивания определялась объемом оперативного вмешательства, а также на основании оценки болевого синдрома.

Дизайн представлен на рисунке №4.

Контролируемое клиническое исследование



Рисунок № 4. Дизайн задачи № 4.

Для оценки боли в течение всего периода наблюдения использовались клинические шкалы COMFORT [91] (Таблица №2) и CRIES [92] (Таблица №3). Первая использовалась в период проведения искусственной вентиляции легких, вторая – после перевода детей на самостоятельное дыхание.

Таблица №2. Шкала оценки боли COMFORT

Беспокойство	1. Глубокий сон 2. Поверхностный сон 3. Сонливость 4. Бодрствует, беспокойный 5. Крайне беспокойный
Тревожность	1. Спокоен 2. Небольшая тревожность 3. Тревожность 4. Сильная тревожность 5. Паническое состояние
Дыхательные нарушения	1. Нет кашля и спонтанного дыхания 2. Спонтанное дыхание, практически не реагирует на вентиляцию 3. Периодически кашель или сопротивление вентиляции 4. Активно дышит против вентилятора и/или регулярно кашляет 5. Сопротивление вентилятору, кашель или удушье
Плач	1. Дыхание тихое, не плачет 2. Рывание или затрудненное дыхание 3. Стон 4. Плач 5. Крик
Физическая подвижность	1. Нет движений 2. Периодически легкие движения 3. Частые небольшие движения 4. Активные движения 5. Энергичные движения, включая туловище и голову
Мышечный тонус	1. Мышечного тонуса нет 2. Мышечный тонус снижен 3. Нормальный мышечный тонус 4. Повышение тонуса мышц, сгибание пальцев рук и ног 5. Выраженная ригидность мышц и сгибание пальцев рук и ног
Мимический тонус	1. Лицевые мышцы полностью расслаблены 2. Тонус лицевых мышц нормальный, нет выраженного напряжения 3. Напряжение некоторых мышц лица 4. Выраженное напряжение всех лицевых мышц 5. Мышцы лица искажены гримасой
Среднее артериальное давление (САД)	1. Артериальное давление ниже исходного уровня 2. Артериальное давление постоянно на исходном уровне 3. Редко повышение на 15% или более от исходного (1-3 в течение 2 минут наблюдения) 4. Частые повышения на 15% или более от исходного (>3 в течение 2 минут наблюдения) 5. Устойчивое повышение на 15% и более
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	1. ЧСС ниже базового уровня 2. ЧСС на исходном уровне 3. Редкие повышения на 15% или более от базовой линии (1-3 в течение 2 минут наблюдения) 4. Частые повышения на 15% или более от базовой линии (>3 в течение 2 минут наблюдения) 5. Устойчивое повышение на 15% или более

Как представлено в таблице 2, шкала COMFORT представляет собой систему оценки реакции ребенка на боль по 9 параметрам: беспокойство, тревожность, дыхательные нарушения, плач, физическая подвижность, мышечный тонус, мимический тонус, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений. Каждый показатель оценивается по шкале от 1 до 5. Суммарное значение может варьировать от 9 до 45. Значения от 17 до 26 свидетельствуют об адекватном обезболивании и седации.

Таблица №3. Шкала оценки боли CRIS

Плач	Плача нет, либо плач бывает, но тональность его невысокая	0
	Ребенок плачет, но тон плача невысокий, ребенка легко успокоить	1
	Высокая тональность, но ребенка легко успокоить	2
Требуется ли подача кислорода, чтобы насыщенность кислородом была более 95%	Подача кислорода не требуется	0
	Требуется не более 30% кислорода в подаваемой газовой смеси	1
	Требуется более 30% кислорода в подаваемой газовой смеси	2
Частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД)	ЧСС и АД не изменены или ниже обычного	0
	Значение ЧСС или АД повышено, но менее чем на 20% от обычных цифр	1
	Значение ЧСС или АД повышено, но более чем на 20% от обычных цифр	2
Выражение боли на лице	Нет такого выражения (нет гримасы)	0
	Есть только гримаса	1
	Гримаса сочетается со звуками, не относящимися к плачу (хрипение, кряхтение)	2
Отсутствие сна	У ребенка долгий сон	0
	Часто просыпается	1
	Все время бодрствует	2
Суммарный бал		

Название шкалы CRIES (Таблица №3) состоит из заглавных букв 5 маркеров боли – Crying (плач), Requires O₂ for SaO₂>95% (потребность дотации кислорода, что бы уровень сатурации составлял выше 95%), Increased vital signs – Blood Pressure and Heart Rate (повышенные жизненные показатели – артериальное давление и частота сердечных сокращений), Expression (выражение боли на лице), Sleepless (отсутствие сна). Вышеперечисленные показатели и оценивались по 10 бальной системе (0 – нет боли, 10 – максимальная боль).

Оценка боли по соответствующим шкалам проводилась каждые 6 часов в течение всего периода обезболивания.

Неврологический статус в раннем постоперационном периоде оценивался врачом анестезиологом-реаниматологом совместно с врачом неврологом на основании стандартизированного протокола неврологического осмотра новорожденных детей. Первый неврологический осмотр проводился через 5-7 суток после проведенного оперативного вмешательства (по окончании миорелаксантажной и седативной терапии), последующие – каждые 10-12 дней до выписки ребенка из стационара.

2.2 Компьютерная обработка и статистический анализ полученных экспериментальных данных

Компьютерная обработка данных осуществлялась на персональном компьютере (ПК) с помощью следующих программ:

- * первичная статистическая обработка экспериментальных данных и построения графиков – Microsoft Excel из пакета MS Office 2010;
- * основная статистическая обработка – программы StatSoft STATISTICA 13 и IBM SPSS Statistics v22;
- * оформление диссертации и доклада – Microsoft Word из пакета MS Office 2010.

При математической обработке материала были применены методы вариационной статистики – рассчитаны основные описательные статистики (для уровня значимости 0.05):

- * средняя арифметическая (M) и доверительный интервал (t_m);
- * среднеквадратическое отклонение (s);
- * дисперсия (s^2);
- * коэффициент корреляции (r);
- * минимум / максимум ($\min/\max$);
- * медиана (me);
- * средняя ошибка выборочной средней величины (m);
- * доверительный интервал для уровня значимости 0.05;
- * показатель точности опыта (P), %;

Для доказательства отличия двух выборок (по средним значениям) был использован *t-критерий Стьюдента*. Данный критерий является наиболее часто используемым при обнаружении различия между средними двух выборок.

В дополнение к сравнению двух выборок по средним значениям с помощью t-критерия Стьюдента, был использован критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых небольших выборок.

Для определения взаимосвязей между показателями внутри групп использовался *парный корреляционный анализ*, который позволил выделить из ряда взаимосвязанных показателей наиболее информативные и удобные в работе.

При отсутствии между признаками линейных зависимостей, которые показывает коэффициент парной корреляции, было рассчитано *корреляционное отношение*, которое эффективно в случае криволинейных зависимостей.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Выявление факторов риска и частоты перинатальных поражений ЦНС, у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов

Для достижения поставленной задачи было проанализировано 243 случая лечения детей с пороками развития внутренних органов. Все дети были рождены в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, в период с 14 января 2014 года по 23 февраля 2015 года.

211 (87%) новорожденных были доношенными (37-41 (38.4+0.9) неделя), 32 (13%) - недоношенными (32-36 (35.2+1.1) недель). Распределение по полу было следующим: 117 (48%) девочек и 126 (52%) мальчиков.

Дети родились с оценкой по шкале Апгар от 4 до 9 баллов (7.2+1.8) на 1 минуте и от 5 до 9 баллов (8.3+2.0) на 5 минуте жизни, всего 16% (n=37) детей испытывали асфиксию средней степени тяжести при рождении, тяжелой 0.8% (n=2). Распределение оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни представлено на рисунке № 5.

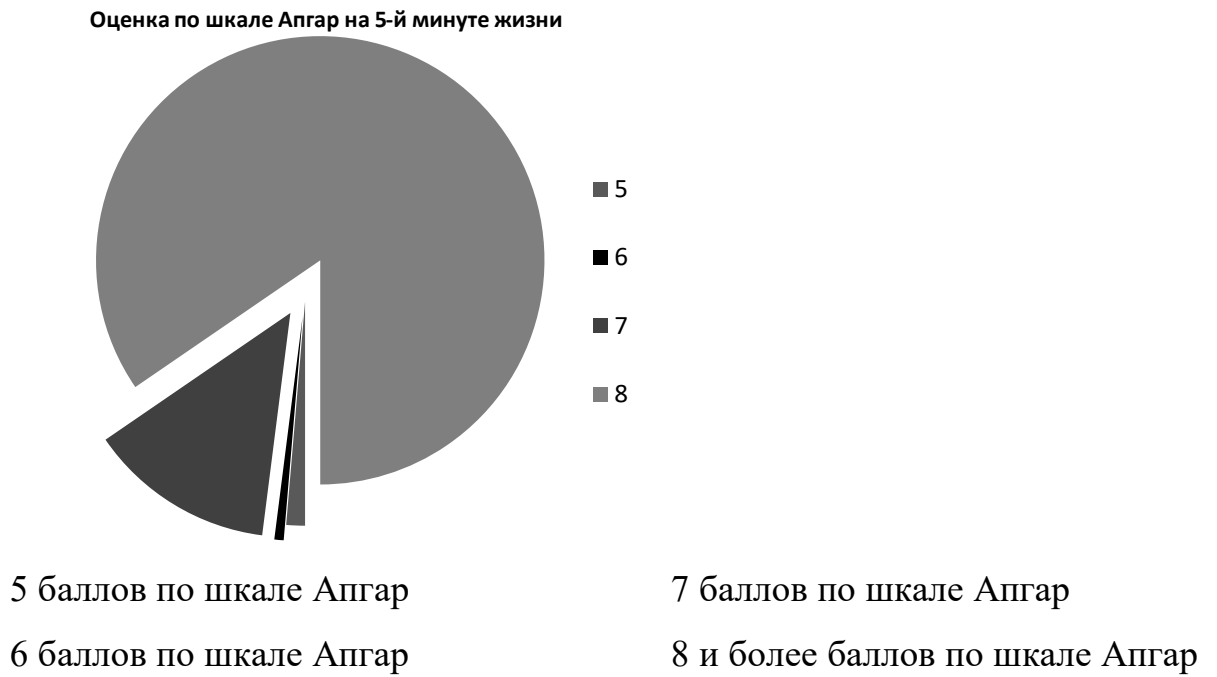


Рисунок № 5. Оценка по шкале Апгар среди детей с ВПР внутренних органов на 5-й минуте жизни

Структура пороков развития внутренних органов, которые были основанием для перевода детей в ОХН представлен в таблице №4.

Таблица №4. Распределение нозологических форм ВПР среди пациентов

Заболевание	Количество детей n, %
Пороки развития легких (кистозно-аденоматозная мальформация, секвестрация легких, бронхогенная киста)	27 (11%)
Врожденная диафрагмальная грыжа	17 (7%)
Гастрошизис	36 (15%)
Патология почек (гидронефроз, мультикистоз, кистозная дисплазия, пиелэктазия, мегауретер, уретерогидронефроз)	58 (24%)
Множественные ВПР	12 (5%)
Омфалоцеле	17 (7%)
Стеноз 12-перстной кишки	7 (3%)
Киста общего желчного протока	2 (1%)
Киста яичника	27 (11%)
Лимфангиома	5 (2%)
Атрезии кишечника (12-перстной, тощей, подвздошной, толстой)	24 (9,5%)
Экстрофия мочевого пузыря	5 (2%)
Атрезия пищевода	5 (2%)
Атрезия гимена	1 (0.5%)
Итого	243 (100%)

Наиболее часто поступали в отделение дети с пороками развития почек (24%), на втором месте по частоте – порок развития передней брюшной стенки – гастрошизис (15%), на третьем месте – пороки развития легких и киста яичника (по 11%). С частотой менее 10% встречались такие пороки развития, как омфалоцеле, врожденная диафрагмальная грыжа, атрезия различных участков кишечника. У 12 детей (5%) имелись множественные ВПР.

Более 80% детей требовали хирургической коррекции врожденных пороков развития (n=197), из которых 36% (n=71) детей были прооперированы в первые 4-8 часов от момента рождения, 22% (n=43) – к концу 1 суток жизни, остальные дети были прооперированы в период со 2-х до 18-х суток жизни.

Неврологический осмотр обследуемых больных проводился согласно стандартизированным методикам с учетом гестационного возраста ребенка [Бондаренко Е.С., Журба Л.Т., Мاستюкова Е.А., L.M.S.Dubwits, H.F.R.Prechtl, Шабалов Н.П., Пальчик А.Б.] и проводился до операции и в послеоперационном периоде после отмены обезболивающих средств. Неврологический статус оценен у 16% больных в дооперационном периоде и у 54% после хирургического лечения.

ЦФМ-мониторинг (аЭЭГ) проводился 6.2% детей (n=15) в непрерывном режиме в течение 24 часов аппаратом Natus Olympic Brainz Monitor. У 3.3% (n=8) детей были выявлены изменения паттерна аЭЭГ – проведена стандартная ЭЭГ аппаратом Энцефалан-ЭЭГ 19/26 Медиком МТД.

В результате МРТ исследование было проведено у 15 (6.2%) из 243 новорожденных пациентов.

Нами было проанализировано 10 наиболее частых факторов, предрасполагающих к возникновению перинатальных поражений ЦНС, к ним относятся: кесарево сечение, наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода, родовая травма, асфиксия при рождении, недоношенность, очень и экстремально низкая масса тела при рождении, врожденная инфекция (пневмония), оказание анестезиологического пособия, гипотензия, требующая коррекции кардиотоническими и вазопрессорными препаратами.

Таблица №5. Отношение шансов развития поражений ЦНС в зависимости от наличия факторов риска

Фактор риска	Отношение шансов
анестезиологическое пособие	14
гипотензия	12
недоношенность	3.6
асфиксия при рождении	2.3
врожденная инфекция (пневмония)	1.8
кесарево сечение	1.6
вакуум-экстракция плода	0.7

С целью выявления влияния выбранных факторов риска на группу новорожденных детей с пороками развития с поражением ЦНС и без такового был вычислен статистический показатель – отношение шансов (ОШ) (Таблица №5). Полученные результаты: анестезиологическое пособие и гипотензия, требующая кардиотонической и вазопрессорной терапии, стоят на первом месте по оказанию отрицательного влияния на группу новорожденных детей с ВПР. На втором месте среди факторов риска – недоношенность, у пациентов с асфиксией при рождении в 2.3 раза чаще развивается поражение ЦНС. Врожденная инфекция (пневмония), а так же кесарево сечение примерно в равных долях являются факторами риска развития перинатального поражения ЦНС у новорожденных с ВПР. В проведенном нами исследовании вакуум-экстракция плода встречалась всего в 3 (1%) случаях, ОШ составило 0.7, что значит, что контрольный эффект был выше, эффекта воздействия, однако это вероятно связано с крайне малым количеством детей, рожденных путем вакуум-экстракции. Детей рожденных с помощью наложения акушерских щипцов, а так же новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении выявлено не было.

В результате комплексного неврологического и клинико-инструментального обследования детей с врожденными пороками внутренних органов более 42% (n=102) имели признаки поражения ЦНС.

Основными проявлениями перинатального поражения ЦНС явились: синдром угнетения (33%, n=34), изменение мышечного тонуса и двигательные нарушения (58%, n=59), судорожный синдром (6%, n=6) и соответствовали результатам методов нейровизуализации, аЭЭГ и ЭЭГ. Структура неврологических проявлений представлена на рисунке №2.

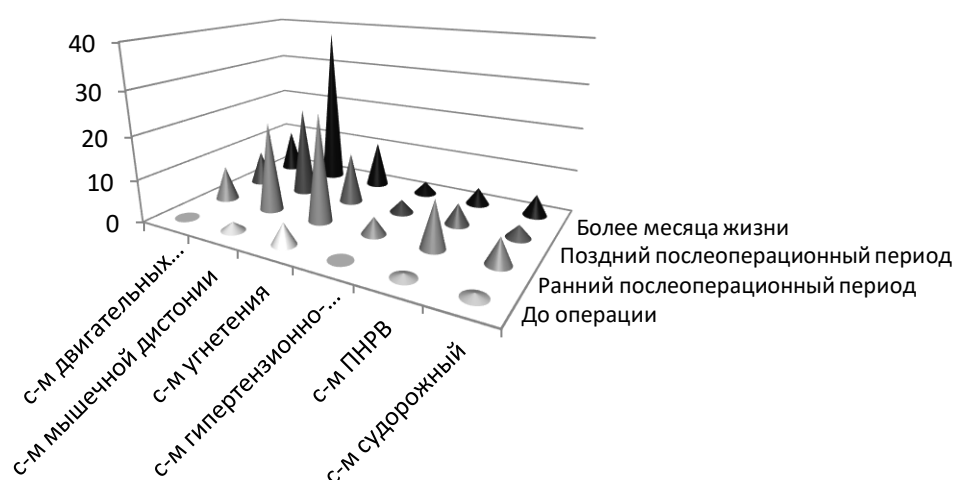


Рисунок № 6. Структура клинических проявлений перинатального поражения ЦНС в зависимости от времени неврологического обследования по отношению операционному периоду

Рисунок № 6 иллюстрирует, что в раннем, позднем постоперационных периодах, а так же перед выпиской синдром двигательных нарушений регистрировался у 8-10 детей (8-9%). Синдром мышечной дистонии выставлялся неврологом чаще всего перед выпиской, и наблюдался в неврологическом статусе у 38 детей. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен в постоперационном периоде у 3 детей с врожденной диафрагмальной грыжей и потребовал вентрикуло-перитонеального шунтирования. Судорожный синдром до

операции был выявлен у 1 ребенка (1%), после операции отмечался у 6-х детей (6%) с трансформацией в диагноз эпилепсия у 2 (2%) детей.

Наиболее тяжелые неврологические проявления гипоксически-ишемической энцефалопатии имели дети с врожденной диафрагмальной грыжей, сочетающиеся с высокой легочной гипертензией, давлением в системе верхней полый вене, влияющих на церебральную гемодинамику и ее ауторегуляцию. Хирургическая коррекция таких врожденных пороков, как гастрошизис и омфалоцеле приводит повышению внутрибрюшного давления, что сказывается в большей степени на гемодинамику в системе нижней полый вене и аорты, что влияет на почечный кровоток.

Резюме

Наиболее значимыми факторами риска развития перинатального поражения ЦНС явились: анестезиологическое пособие (ОШ=14), гипотензия (ОШ=12), недоношенность (ОШ=3.6), асфиксия при рождении (ОШ=2.3), врожденная инфекция (ОШ=1.8), кесарево сечение (ОШ=1.6).

В результате комплексного неврологического и клинико-инструментального обследования детей с врожденными пороками внутренних органов более 40% имели клинические признаки поражения ЦНС, которые в большинстве случаев имели транзиторный характер (54%, n=55). Наиболее тяжелые неврологические изменения имели дети с такими врожденными пороками как ВДГ, гастрошизис, омфалоцеле, сочетание нескольких врожденных пороков развития – МВПР, тяжелые пороки развития легких, в связи с имеющимися гемодинамическими нарушениями, влияющими на мозговой кровоток.

3.2 Выявление частоты и характера структурных поражений мозга у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов с помощью нейросонографии и разработка показаний к проведению МРТ исследования головного мозга

Всем детям проводилось трехкратное скрининговое НСГ-исследование в соответствии с внутренним протоколом отделения: в первые часы после рождения (4.9+1.7 ч), перед оперативным вмешательством, через 24 – 48 часов после оперативного вмешательства и далее не реже 1 раза в неделю.

По результатам НСГ для верификации диагноза, МРТ исследование было проведено у 15 (6.2%) из 243 новорожденных пациентов, их структура представлена в таблице №6.

Таблица №6. Нозологические формы ВПР потребовавшие проведение МРТ головного мозга.

Заболевание	Кол-во детей
Аденоматоз легкого	1
Бронхогенная киста	1
Врожденная диафрагмальная грыжа	4
Гастрошизис	2
Гидронефроз	2
МВПР	2
Омфалоцеле	1
Стеноз 12перстной кишки	2
Итого	15

У 50 % детей с признаками поражения ЦНС по данным НСГ были выявлены различные поражения головного мозга. Наиболее частыми выявленными изменениями по данным НСГ оказались: расширение наружных и

внутренних ликворных пространств (67.8%, n=36), косвенные признаки тромбозов церебральных синусов (1.8%, n=1), церебральные кисты (1.8%, n=1), а также пороки развития головного мозга (3.8%, n=2), внутрижелудочные кровоизлияния различной степени тяжести (79.2%, n=42), которые зачастую встречались в совокупности с другими структурными поражениями (см. Таблицу №7).

Таблица №7. Характер и частота структурных поражений головного мозга среди новорожденных с пороками развития внутренних органов по данным нейросонографии

Поражение ЦНС	Количество случаев	%
ВЖК	42, из них:	79.2, из них:
ВЖК I	14	33.4
ВЖК II	28	66.6
ВЖК III	0	0
Кровоизлияния (субдуральные, субарахноидальные)	3	5.6
Тромбоз церебральных синусов	1	1.8
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	1.8
Расширение наружных и внутренних ликворных пространств	36	67.8
Порок развития ГМ (агенезия мозолистого тела)	2	3.8

Из 22% (53/243) детей с выявленными методом НСГ структурными поражениями ЦНС, МРТ головного проводилось 15 детям.

По данным МРТ внутрижелудочковые кровоизлияния выявлены у 8/53 пациентов (15%), подбололочные (субдуральные и субарахноидальные) кровоизлияния у 3/53 детей (5.7%), церебральные кисты у 1/53 ребенка (1.9%), а также паренхиматозные кровоизлияния у 2/53 (3.8%) детей. Тромбоз церебральных синусов методом МРТ был обнаружен у 3/53 детей (5.7%), и имел косвенные признаки по данным НСГ у 1/53 (1.9%) ребенка.

Расширение со стороны наружных и внутренних ликворных пространств, в сочетании с внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести, расширением субдурального пространства наблюдались чаще в группе детей с ВДГ (20%, n=15). Замедленный кровоток и перегрузка системы верхней поллой вены зачастую осложняется проявлениями внутричерепной гипертензии, внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести, церебральным синус-тромбозом, структурным повреждениям головного мозга, в сопровождении с клиническими проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии, определяя в дальнейшем неврологический исход (3). Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии с поражением правой таламической области было выявлено у 1 ребенка врожденной диафрагмальной грыжей в сочетании с коарктацией аорты, и было подтверждено как по данным НСГ, так и по данным МРТ.

Резюме

НСГ и МРТ являются взаимодополняющими методами диагностики врожденных и перинатальных поражений головного мозга. Несовпадение неврологической картины и результатов ультразвукового исследования головного мозга у детей с ВПР должно служить показанием к МРТ. Выявление при УЗ-диагностике кровоизлияний различной локализации (исключая внутрижелудочковые), подозрений на синус-тромбозы, наличие признаков

острого нарушения мозгового кровообращения служат основанием для обязательного проведения МРТ, то время, как расширение наружных и внутренних ликворных пространств достоверно определяется по данным НСГ и не требует дополнительного детального обследования.

3.3 Оценка характера изменений церебрального кровотока и оксигенации головного мозга с помощью УЗ доплерометрии и церебральной тканевой оксиметрии у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде

В исследование было включено 68 детей, которые были разделены на 3 группы: группа 1 - дети с ВПР с поражением центральной нервной системы (n=20), группа 2 – дети с ВПР без поражения центральной нервной системы (n=20), группа 3 – контрольная группа, которую составили здоровые дети, переведенные из родильного зала в отделение физиологии новорожденных (n=28). Общая характеристика групп представлена в Таблице №8.

Таблица №8. Общие характеристики детей каждой из групп

	Группа 1 n=20	Группа 2 n=20	Группа контроля n=28	P
	Медиана (мин-макс)			
ГВ, недели	38 (32-40)	39 (36-40)	39 (37-40)	>0.05
Масса при рождении, граммы	3519 (1620-4244)	3555 (1809-4370)	3452 (2645-4015)	>0.05
Длина, см	52 (43-59)	51 (37-55)	52 (47-55)	>0.05
Оценка по Апгар, баллы				
1 минута	6 (3-8)	7 (2-8)	8 (7-9)	>0.05
5 минута	7 (5-9)	8 (4-9)	9 (8-9)	>0.05

Как видно из таблицы № 8, достоверных различий между гестационным возрастом, массой, а так же длиной при рождении между пациентами обеих групп отмечено не было, группы сопоставимы для сравнения.

Всем новорожденным после поступления в отделение хирургии новорожденных из родильного зала был выполнен комплекс лечебно-диагностических мероприятий, по стандартной схеме, принятой в отделении.

Распределение детей по нозологическим формам ВПР представлено в Таблице №9.

Таблица №9. Нозологические формы ВПР 1 и 2 группы

	1 группа, абс (%)	2 группа, абс (%)
Врожденные пороки легких	1 (5)	2 (10)
Врожденная диафрагмальная грыжа	12 (60)	1 (5)
Гастрошизис	0 (0)	2 (10)
ВПР мочевыделительной системы	0 (0)	6 (30)
Омфалоцеле	2 (10)	2 (10)
Кишечная непроходимость	4 (20)	4 (20)
Киста яичника	0 (0)	2 (10)
Тератома	1 (5)	1 (5)

После подтверждения диагноза и стабилизации состояния, всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство под общей комбинированной анестезией. 3 (15%) пациентам из группы 1 и 2 (10%) из группы 2 потребовалось повторное оперативное вмешательство.

Средний возраст проведения оперативного вмешательства у детей из 1 группы составил: 3 ± 2.9 суток жизни, из группы 2 – 2.1 ± 6.7 суток жизни. Оперативное лечение всем новорожденным было проведено в раннем неонатальном периоде.

Всем пациентам с ВПР было проведено ультразвуковое исследование головного мозга с доплерометрией: до операции, в 1 сутки после оперативного лечения и на 7 сутки после оперативного вмешательства, с целью оценки возможных гемодинамических изменений в головном мозге. Детям из контрольной группы было выполнено ультразвуковое исследование головного мозга в среднем на 2 ± 1.4 сутки жизни. У всех новорожденных из контрольной группы по данным НСГ патологии выявлено не было.

ЦО проводилась трехкратно: до операции, в 1 сутки после оперативного лечения и на 7 сутки после оперативного вмешательства – в течение суток. Детям из контрольной группы церебральная оксиметрия была выполнена однократно во сне в среднем на 2.1 ± 1.2 сутки жизни. Церебральная тканевая оксиметрия проводилась билатерально.

Анализ 160 случаев лечения новорожденных с ВПР выявил, что поражения ЦНС встречались в 45% случаев (72/160). В большинстве своем, они имели транзиторный характер и к моменту выписки из стационара у 58% (42/72) полностью регрессировали. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС было диагностировано у 56 (78%) детей. У 10 (14%) детей имелось сочетание гипоксически-ишемического с геморрагическим поражением. Изолированно геморрагическое поражение ЦНС было выявлено у 6 (8%) детей, как правило, это были ВЖК I-II степени.

При анализе возможных факторов риска развития поражений ЦНС, были выявлены следующие предрасполагающие факторы: перенесенная тяжелая и среднетяжелая асфиксия при рождении (31/72 детей), длительность анестезиологического обеспечения дольше 1 часа (40/72 детей), повторные оперативные вмешательства (10/72 случаев), а так же длительность ИВЛ более 2 суток (60/72 детей). Совокупность одновременно нескольких факторов риска наиболее часто встречалась среди детей с ВДГ (из 12 детей с ВДГ у 9 были выявлены как минимум 2 фактора предрасполагающих к развитию поражения ЦНС). Наибольшая вероятность развития перинатальных поражений ЦНС у

детей, прооперированных по поводу ВДГ подтвердилась и при анализе состояния 40 детей, которым проводилась церебральная оксиметрия (Рисунок № 7).

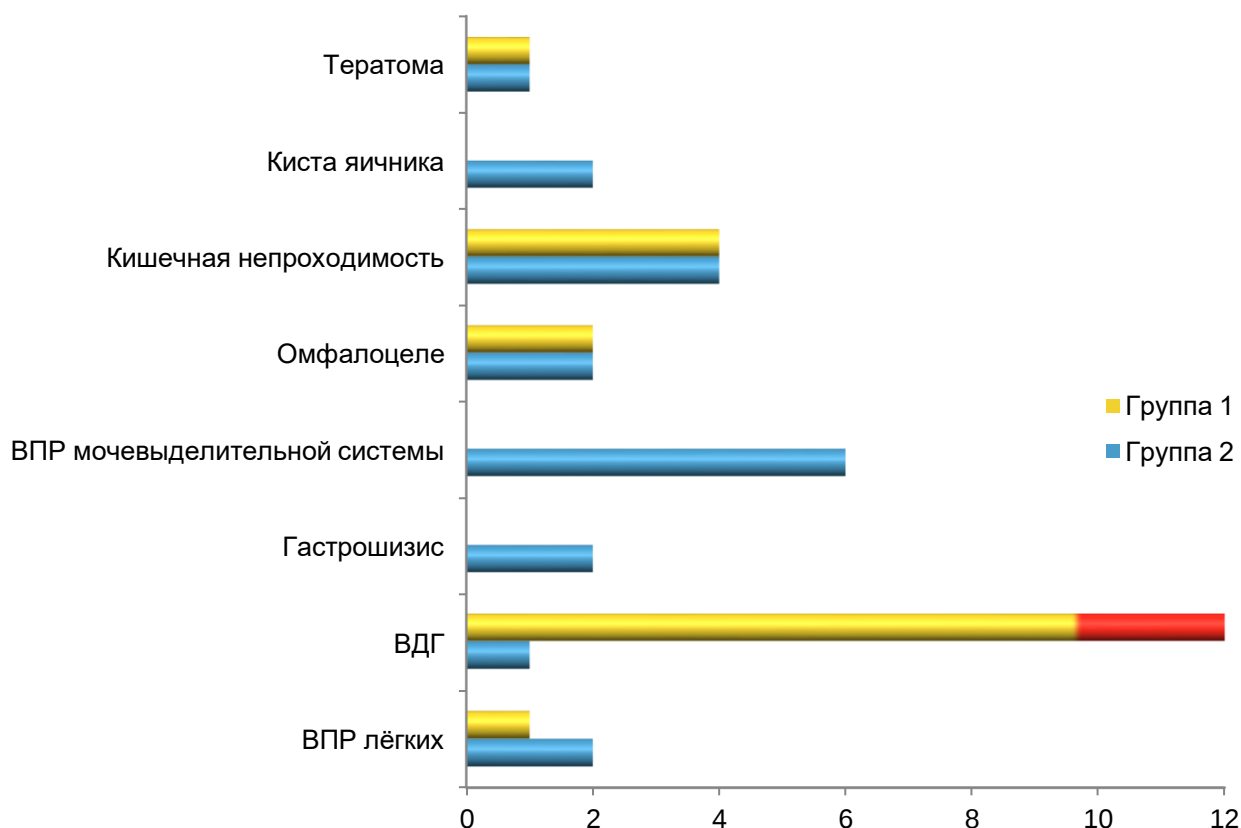


Рисунок № 7. Распределение по нозологическим формам ВПР в группах 1 (с поражением ЦНС) и 2 (без поражения ЦНС).

Разграничение цветом на рисунке указывает на то, что среди 12 новорожденных с ВДГ изолированное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС было выявлено у 10 детей (83%), в сочетании с геморрагическим поражением – у 2 пациентов с ВДГ (17%). В обеих группах была равная доля детей с кишечной непроходимостью, омфалоцеле и тератомой. В группе 1 не было пациентов с пороками развития почек, гастрошизисом, кистой яичника и экстрофией мочевого пузыря.

При решении задачи №2, колебания насыщаемости кислородом ткани мозга, выявленные после проведенной статистической обработки полученных данных, представлены в таблице №10 а, б.

Таблица №10а. Сравнение уровня церебральной оксигенации в группе 1 и группе контроля

	Правое полушарие			Левое полушарие		
	Группа 1(%)	ГК (%)	р	Группа 1(%)	ГК (%)	р
	Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]		Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	
1 сутки жизни	80 (79-83) [60-98]	76 (75-79) [70-91]	0.0002	79 (79-83) [62-98]	76 (75-78) [63-81]	0.0008
1 сутки после операции	79 (78-82) [67-99]		0.0132	80 (78-81) [67-90]		0.0052
7 сутки после операции	79 (79-80) [70-89]		0.0007	79 (78-79) [70-84]		0.0046

Таблица №10б. Сравнение уровня церебральной оксигенации в группе 2 и группе контроля

	Правое полушарие			Левое полушарие		
	Группа 2 (%)	ГК (%)	р	Группа 2 (%)	ГК (%)	р
	Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]		Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	Медиана (ДИ 95%) [Min-Max]	
1 сутки жизни	79 (78-80) [72-89]	76 (75-79) [70-91]	0.0046	78 (78-80) [73-88]	76 (75-78) [63-81]	0.0176
1 сутки после операции	78 (77-79) [74-91]		0.0584	79 (77-79) [74-90]		0.043
7 сутки после операции	79 (78-79) [70-89]		0.0157	78 (77-79) [72-89]		0.0202

Данные, представленные в Таблицах 10а и 10б, демонстрируют, что различия между уровнем оксигенации ткани головного мозга, выявленные между группой 1 и группой контроля по обоим полушариям на 1 сутки жизни, 1 и 7 послеоперационные сутки оказались статистически значимыми. Различия между

группой 2 и группой контроля так же оказались статистически значимыми, за исключением показателя ЦО₁ по правому полушарию на 1 послеоперационные сутки. Следует отметить, что как в предоперационном периоде, так и на 1 и 7 сутки постоперационного периода, уровень оксигенации ткани головного мозга у детей с ВПР оказался достоверно выше, чем у здоровых новорожденных детей. Сопоставление 1 и 2 групп не выявило достоверных различий ЦО₁ во всех 3 точках исследования.

Нами проведена оценка межполушарной асимметрии во всех 3 группах. Результаты представлены в таблице №11.

Таблица №11. Межполушарная асимметрия во всех исследуемых группах

Асимметрия	Группа 1	Группа 2	Группа контроля
	Медиана (минимум-максимум)		
1 с.ж.	2 (0-7)	0 (0-4)	2 (0-8)
1 п/о сутки	1 (0-7)	0 (0-4)	
7 п/о сутки	0 (0-5)	0 (0-3)	

Оценка межполушарной асимметрии показала колебания церебральной оксигенации между правым левым полушариями в пределах 1-2 %, как в исследуемых группах с ВПР, так и в контрольной группе. В группе 2, у детей без поражений ЦНС во всех 3 точках проведения церебральной оксиметрии медиана асимметрии составила 0. Выявленные нами минимальные колебания показателей церебральной оксигенации отличаются от данных, полученных в исследовании Симоновой А.В. и соавторов, что может быть связано с нарушением регуляции мозгового и системного кровотока, у детей с ВПР, в связи с особенностью порока развития, а так же, зачастую, с нестабильностью центральной гемодинамики.

При проведении доплерометрии сосудов головного мозга одним из основных показателей, был IR ПМА. Статистический анализ достоверно значимых различий между группами 1, 2 и нормативными значениями IR здоровых доношенных новорожденных не выявил ($p>0.05$). Так же не удалось

выявить четкой корреляционной взаимосвязи между уровнем оксигенации и показателями доплерометрии сосудов головного мозга, что продемонстрировано на корреляционной диаграмме.

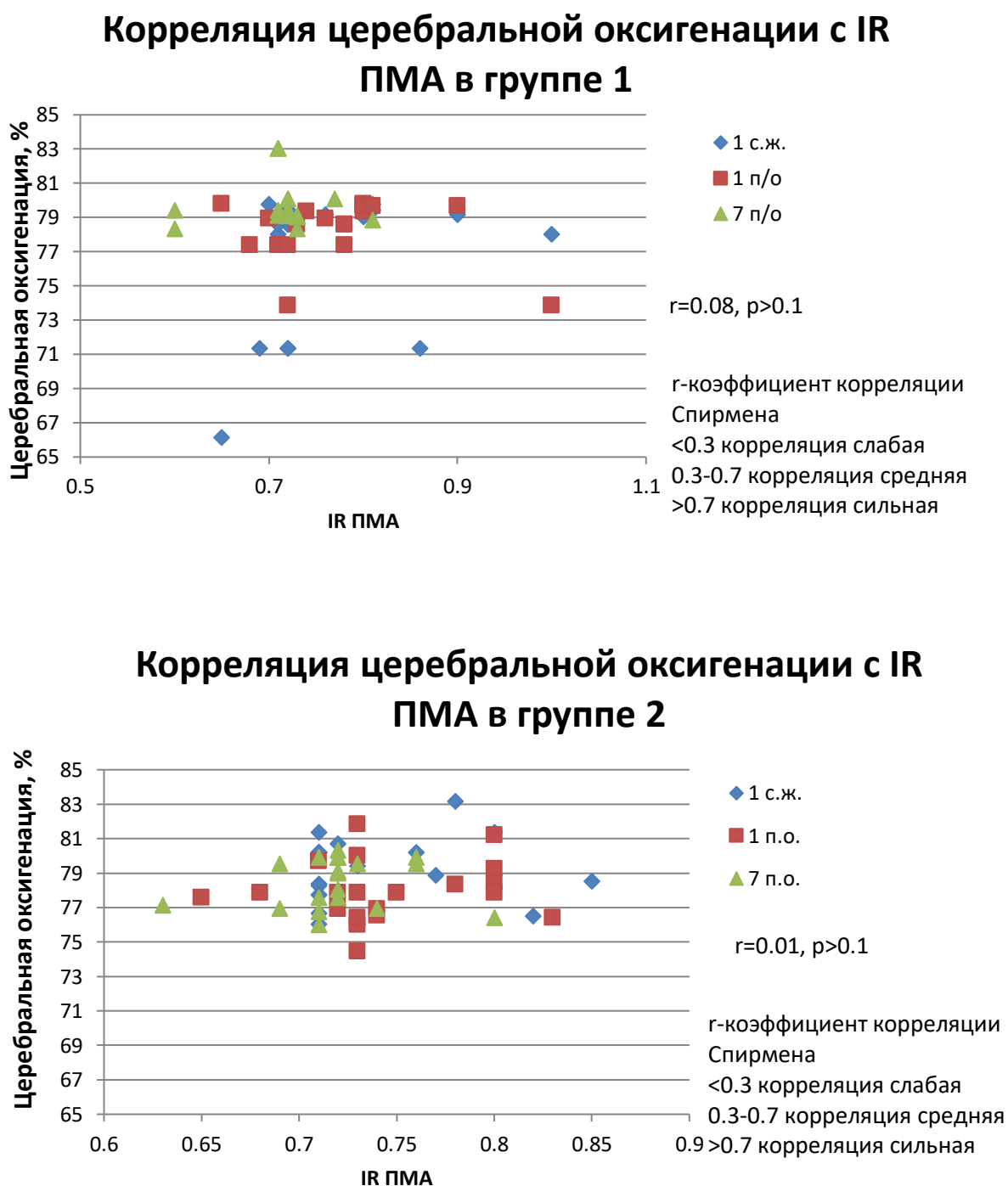


Рисунок № 8 (а, б). Корреляция уровня церебральной оксигенации с показателями доплерометрии передней мозговой артерии (ПМА)

Как следует из рисунка № 8, ни в одной из групп не было выявлено достоверной корреляционной связи ($p > 0.1$) между показателями ЦО₁ и индексом резистентности (IR) ПМА.

Среди выявленных поражений головного мозга наиболее часто встречалась церебральная ишемия (до 50%). Её клиническими проявлениями были: синдром мышечной дистонии (до 50%), синдром угнетения (до 40%) и синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (до 30%).

До операции церебральная ишемия I-II степени была выявлена у одного ребенка. Неврологическая симптоматика чаще имела место в раннем послеоперационном периоде, с постепенным регрессом к моменту выписки домой. У 4-х (20%) пациентов к моменту выписки из стационара отмечалось полное выздоровление, у 8-и (40%) пациентов отмечалось улучшение в виде частичного регресса неврологической симптоматики.

Резюме

В нашем исследовании в группе детей с ВПР (с перинатальным поражением головного мозга и без такового) в течение периоперационного периода уровень ЦО₁ был достоверно выше, чем в группе контроля. Высокий уровень ЦО₁ выше 80% может быть предиктором развития транзиторных неврологических нарушений, в связи с чем следует обращать пристальное внимание на своевременную коррекцию уровня кислорода в подаваемой смеси у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде. Достоверной корреляционной связи между уровнем тканевой ЦО₁ и показателями мозгового кровотока (IR ПМА) у новорожденных в периоперационном периоде нами не выявлено.

Выявленные нами изменения ЦО₁ позволяют ввести проведение ЦО в обязательный протокол ведения пациентов, с врожденными пороками развития внутренних органов, а так же с целью подбора оптимальной дотации кислорода в подаваемую воздушно-кислородную смесь у детей на ИВЛ.

3.4 Оценка эффективности и предполагаемых негативных последствий послеоперационного обезболивания различными препаратами во взаимосвязи с оценкой неврологического статуса у детей с врожденными пороками развития внутренних органов

Для достижения поставленной цели проведено исследование 79 доношенных детей, получавших лечение в условиях отделения хирургии новорожденных. Все дети были рождены в срок (ГВ 37 – 41 нед). Среди них было 49 (62 %) мальчиков и 30 (38%) девочек.

Из 79 новорожденных, включенных в исследование, 39 (49%) детей были рождены путем кесарева сечения: 35 операций были выполнены в плановом порядке, 4 – экстренно, в связи с острой гипоксией плода.

Из 79 детей 17 (21.5%) родилось в состоянии умеренной асфиксии (первая оценка по шкале Апгар – от 4 до 6 баллов), 62 ребенка (78.5%) – имели нормальную оценку по шкале Апгар.

Исходно пациенты были разделены на две группы. Распределение пороков развития, потребовавших раннего хирургического вмешательства и обезболивания в до- и послеоперационном периодах представлено в таблице №12.

Таблица №12. Распределение детей с пороками развития по группам

Порок развития	Группа исследования n (%)	Группа контроля n (%)
Пороки развития легких (кистозно-аденоматозная мальформация, секвестрация легких)	0 (0)	12 (31.0)
Врожденная диафрагмальная грыжа	9 (22.5)	0 (0.0)
Гастрошизис	9 (22.5)	3 (7.7)
Пороки развития почек (гидронефроз, мультикистоз, мегауретер, уретерогидронефроз)	6 (15.0)	5 (12.7)
Множественные врожденные пороки развития (МВПР)	4 (10.0)	1 (2.5)
Омфалоцеле	1 (2.5)	3 (7.7)
Стеноз 12-иперстной кишки	2 (5.0)	1 (2.5)
Киста общего желчного протока	0 (0.0)	1 (2.5)
Киста яичника	0 (0.0)	6 (15.4)
Атрезии кишечника (12-иперстной, тощей, подвздошной, толстой)	5 (12.5)	7 (18.0)
Экстрофия мочевого пузыря	2 (5.0)	0 (0.0)
Атрезия пищевода	2 (5.0)	0 (0.0)
Итого	40 (100)	39 (100)

Важно отметить, что в группе исследования доля детей, рожденных путем кесарева сечения, составила 52.5% (21/40), а в группе контроля – 46% (18/39). Врожденная пневмония была диагностирована у 12.7% (5/39) детей в группе исследования и у 7.7% (3/39) – в группе контроля.

До операции 94 % (74/79) пациентам с целью исключения структурной патологии проводили НСГ.

В качестве дополнительного обследования 5 новорожденным, включенным в первую группу, выполнялось МРТ головного мозга, 4-м – мониторинг церебральной функции и электроэнцефалограмма.

Оперативное вмешательство во всех случаях проводилось под общей комбинированной анестезией. Обезболивание детей в послеоперационном периоде осуществлялось наркотическими и/или ненаркотическими анальгетиками в различных комбинациях, в зависимости от порога болевой чувствительности ребенка. В связи со сложностью ВПР у 15 из 79 детей потребовалось проведение повторных оперативных вмешательств и обезболивания.

Среди наркотических веществ использовались опиоидные наркотические анальгетики – фентанил, морфин и тримеперидин. Ненаркотическое обезболивание проводилось опиоидным ненаркотическим анальгетиком, с действующим веществом – трамадол.

Для оценки эффективности обезболивания в течение всего периода наблюдения использовались шкалы COMFORT и CRIES. Первая использовалась у детей в период искусственной вентиляции легких, вторая – после перевода на самостоятельное дыхание.

Продолжительность обезболивания в группе исследования составила 8.6 ± 3.8 дней, в группе контроля – 7.4 ± 2.1 день.

Учитывая, что в периоде новорожденности нарушение функции головного мозга может быть следствием ряда факторов: перинатальной асфиксией, тяжелым состоянием ребенка в связи с большим объемом оперативного вмешательства, обусловленного пороками развития, длительной сердечно-легочной недостаточностью, а также, побочными эффектами анальгетиков, нами предпринята попытка оценить степень влияния каждого из вышеперечисленных факторов.

Распределение детей с умеренной асфиксией по группам выглядело следующим образом: 12/40 (30%) детей из группы исследования, 5/39 (12.8%) детей из группы контроля.

Сопоставление детей исследовательской и контрольной групп выявило, что чаще всего нарушения функции ЦНС были ассоциированы с врожденной диафрагмальной грыжей (22.5% в исследовательской группе против 0% в контрольной) и гастрошизисом (22.5% в исследовательской группе против 7.7% в контрольной) (Таблица №12).

Повторные оперативные вмешательства были проведены у 13/40 (32.5%) пациентов в группе исследования, у 2/39 (5%) – в группе контроля. Основная причина проведения повторных оперативных вмешательств – пластика передней брюшной стенки (3 случая), к остальным причинам относились: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, кишечная непроходимость, некротизирующий энтероколит, пластика мочевого пузыря, а так же была выполнена 1 перевязка открытого артериального протока.

Установлено, что в среднем дети из группы исследования на ИВЛ провели 7.2 ± 6.7 сут, из группы контроля – 2.2 ± 1.5 сут. Разница между двумя группами достоверна ($p < 0.001$).

Для оценки возможного побочного влияния лекарственных препаратов, используемых для послеоперационного обезболивания, на функциональное состояние ЦНС новорожденных, нами проведен анализ комбинаций препаратов, используемых в отделениях хирургии новорожденных.

Средняя оценка по шкале COMFORT в исследуемой группе на 5-7 сутки обезболивания составила 20.9 ± 1.1 , и в группе контроля 20.9 ± 1.5 ($p > 0.05$). Обезболивание проводилось адекватное. При оценке боли у детей на ИВЛ в обеих группах достоверной разницы в оценке отмечено не было, что связано с тем, что при повышении оценки COMFORT, свидетельствующей о повышении боли, производилась коррекция обезболивающей терапии, с увеличением дозы анальгетиков, что приводило к нормализации оценки.

Однако при переводе на самостоятельное дыхание, средняя оценка по шкале CRIES в исследуемой группе составила 3.2 ± 0.4 , в группе контроля – 2.5 ± 0.2 ($p < 0.001$). Это может быть связано с тем, что пораженная ЦНС более подвержена боли.

В процессе лечения детей применялось 9 различных схем применения анальгетиков. Мы разделили их на 3 группы: 1) последовательное использование 2-х и более наркотических анальгетика; 2) один наркотический анальгетик и/или использование 1 наркотического анальгетика с последующей сменой на ненаркотический опиоидный анальгетик; 3) монотерапия ненаркотическим опиоидным анальгетиком. Распределение терапии послеоперационного болевого синдрома в зависимости от ВПР представлено в таблицах № 13 а, б, в.

Таблица №13а. Врожденные пороки развития, при которых послеоперационное обезболивание проводилось препаратами из 1 группы

Диагноз	Группа исследования	Группа контроля
Врожденная диафрагмальная грыжа	9	
Кишечная непроходимость	5	3
Гастрошизис	5	
Пороки развития легких		3
МВПР	2	
Омфалоцеле		2
Экстрофия мочевого пузыря	1	
Атрезия пищевода	1	

Последовательное использование 2-х и более наркотических анальгетиков было применено у 31 новорожденного ребенка. Из них 23 включены в группу исследования. Наиболее часто комплексное послеоперационное обезболивание требовали пациенты с врожденной диафрагмальной грыжей – 9/31 (29%), на втором месте – высокая и низкая кишечная непроходимость (как вследствие эмбриональных спаек, стеноза, так и атрезии различных участков кишечника) – 8/31 (26%). На третьем месте новорожденные с ВПР – гастрошизис – 5/31 (16%). Пациенты с другими пороками развития составили от 3 до 10%.

Таблица №136. Врожденные пороки развития, при которых послеоперационное обезболивание проводилось препаратами из 2 группы

Диагноз	Группа исследования	Группа контроля
Гастрошизис	5	3
Пороки развития легких		7
Кишечная непроходимость	2	3
МВПР	2	1
Пороки развития почек	1	1
Экстрофия мочевого пузыря	1	
Атрезия пищевода	1	
Киста общего желчного протока		1

Как следует из Таблицы №136, из 79 пациентов послеоперационное обезболивание препаратами из 2 группы проводилось у 28 детей, среди них группу исследования составили 12/28 (43%) пациентов, группу контроля – 16/28 (57%). Наиболее часто данная схема анальгезии проводилась у детей с гастрошизисом – 8/28 (28.5%), на втором месте пациенты с врожденными пороками развития легких – 7/28 (25%), на третьем месте новорожденные с кишечной непроходимостью – 5/28 (18%). Новорожденные с другими пороками развития составили от 3.5 до 11%.

Таблица №13в. Врожденные пороки развития, при которых послеоперационное обезболивание проводилось препаратом из 3 группы (трамадол)

Диагноз	Группа исследования	Группа контроля
Пороки развития почек	4	4
Киста яичника		6
Пороки развития легких		2
Кишечная непроходимость		2
Гастрошизис	1	
Омфалоцеле		1

Из 79 пациентов послеоперационное обезболивание ненаркотическим опиоидным анальгетиком проводилось 26% новорожденным. Наиболее часто ненаркотическое обезболивание проводилось детям с пороками развития почек – 8/21(38%), на втором месте новорожденные девочки с кистой яичника – 6/21 (28.5%). Подавляющее большинство детей из данной группы вошли в группу контроля, и не имели поражений головного мозга, а 5 детей имели различного рода поражения головного мозга: у одного ребенка до операции был выявлен врожденный порок головного мозга (постнатально) – гипоплазия мозолистого тела, у остальных детей были диагностированы следующая симптоматика поражения ЦНС: синдром угнетения, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, синдром мышечной дистонии. В динамике некоторые синдромы полностью или частично регрессировали.

Некоторые пациенты в виду тяжести врожденного порока развития, требуют проведение обезболивания наркотическими анальгетиками с 1-х часов жизни, в связи с чем, оценка неврологического статуса затруднена, так как ребенок угнетен и находится в состоянии медикаментозного сна.

До проведения оперативного вмешательства поражения ЦНС были выявлены у 7 детей, из которых у 3-х по данным НСГ имело место ВЖК от I (1 ребенок) до IIa стадии (2 ребенка), субклинические, причем дети не были угнетены и не получали седативных препаратов. Из 14 новорожденных после проведения оперативного вмешательства, выставленный неврологический диагноз остался прежним у 5 детей (36%). Относительное ухудшение по неврологическому статусу отмечено у 9 детей (64%). Однако, большинство синдромов, такие как синдром двигательных нарушений, синдром мышечной дистонии, синдром угнетения – транзиторное состояние после проведенного анестезиологического обеспечения.

При динамическом осмотре в послеоперационном периоде и до момента выписки, ухудшения в неврологическом статусе не отмечалось ни у одного ребенка.

По согласованию с неврологом, проводилось комплексное лечение поражений ЦНС, требовавших терапии. На фоне проводимого лечения к моменту выписки из стационара улучшение неврологического статуса отмечалось у 24/40 (60%) детей, в виде частичного регрессирования неврологической патологии. Улучшения отмечено не было у 16/40 (40%) детей. Полный регресс неврологической симптоматики был отмечен у 5/40 (12.5%) детей.

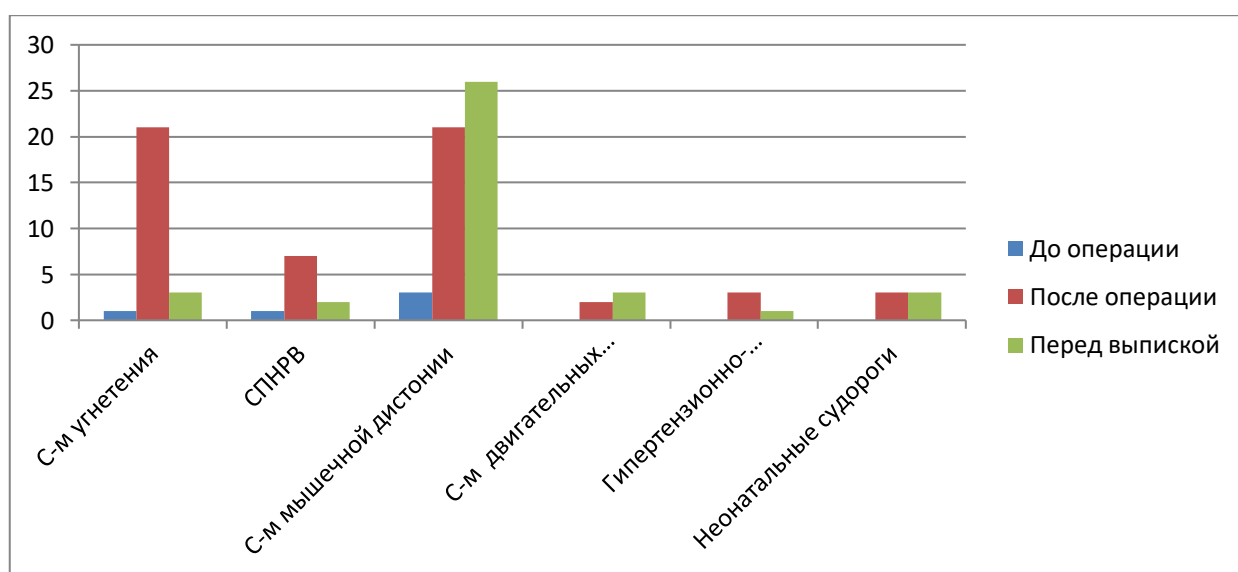


График 1. Распределение неврологических симптомов по периодам

Резюме

Обезболивание проводилось эффективное в обеих группах, однако у детей на самостоятельном дыхании в группе исследования отмечалась более высокая оценка по шкале боли CRIES, что связано с более частым применением трамадола у детей на самостоятельном дыхании, нежели промедола, являющегося более сильным анальгетиком.

При оценке состояния ЦНС в динамике после оперативного вмешательства и до выписки выявлено, что в послеоперационном периоде чаще всего у детей отмечались такие изменения, транзиторного характера, как: синдром угнетения, синдром мышечной дистонии, очаговой патологии выявлено не было. К моменту выписки большая часть неврологической симптоматики регрессирует.

Наиболее длительное обезболивание последовательным применением 2-х и более наркотических анальгетиков получали пациенты с тяжелыми врожденными пороками развития, такие как: врожденная диафрагмальная грыжа, кишечная непроходимость, гастрошизис.

Учет проанализированных факторов не дает однозначно утверждать, что послеоперационное обезболивание влияет на функциональное состояние ЦНС новорожденных детей. Полученные результаты требуют продолжения исследований в этой области с учетом влияния всех возможных факторов.

3.5 Разработка алгоритма ранней диагностики поражений ЦНС у новорожденных с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде

Проведенное обследование новорожденных детей с пороками развития внутренних органов, требующих оперативной коррекции в неонатальном периоде показало, что пациенты с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, а так же пациенты с такими пороками развития внутренних органов, как: врожденная диафрагмальная грыжа, гастрошизис, множественные врожденные пороки развития, тяжелые пороки легких, влекущие за собой гемодинамические нарушения, подвержены тяжелым перинатальным поражениям ЦНС.

При проведении предоперационной подготовки необходимо учитывать и оценивать наличие факторов, предрасполагающих к возникновению перинатального поражения головного мозга. Это позволит минимизировать их воздействие.

При рождении ребенка с пренатально диагностированным пороком развития, в родильном зале необходимо присутствие врача реаниматолога и, по возможности, детского хирурга. Новорожденные с пороком развития ВДГ – нуждаются в оказании реанимационной помощи и проведении интенсивной терапии с 1-й минуты жизни. Учитывая недостаточный объем легких (гипоплазия), ребенок должен быть интубирован и переведен на ИВЛ с 1-й минуты жизни. Желательна катетеризация пупочной вены, с целью обеспечения центрального венозного доступа, для проведения кардиотонической и вазопрессорной терапии в течение 1-го часа жизни.

Однако, не только новорожденные с ВДГ могут потребовать реанимационной помощи в условиях родильного зала. Зачастую тяжелые пороки легочной ткани – кистозно-аденоматозная мальформация или секвестрация целой доли легкого может привести к наличию дыхательных нарушений сразу после рождения, требующих проведения респираторной терапии. Вместе с тем, новорожденные с атрезией пищевода, так же могут развить дыхательные

нарушения и потребовать проведения респираторной терапии, при наличии трахео-пищеводного свища, ввиду аспирации.

Новорожденные с кишечной непроходимостью, хоть и редко, однако могут иметь увеличение размеров брюшной полости, что так же может привести к развитию дыхательных нарушений.

В условиях родильного зала особое внимание так же заслуживают дети с пороком развития – гастрошизис. Сразу после рождения и оказания необходимой реанимационной помощи, ребенку должен быть наложен стерильный пластиковый контейнер на эвентрированные петли кишки, а так же органы малого таза, при их эвентрации. Новорожденные с омфалоцеле в проведении данной манипуляции не нуждаются, так как внутренние органы отграничены оболочками пупочного канатика и не сообщаются с внешней средой.

Новорожденные с пороками развития мочевыделительной системы, легких, кистами яичника, как правило, не нуждаются в проведении каких либо реанимационных мероприятий в родильном зале.

У новорожденных с пороками развития внутренних органов, поражения ЦНС встречаются разной этиологии, однако, в основном, это гипоксически-ишемическое поражение. В большинстве случаев, по данным полученным в результате нашей работы, данные поражения имеют транзиторный характер, и к моменту выписки из стационара купируются самостоятельно или на фоне специфической терапии.

С целью своевременного выявления поражений ЦНС необходимо проведение динамического ультразвукового наблюдения, а так же клиническая оценка состояния ребенка.

На первом месте, для выявления поражений головного мозга, для врача отделения хирургии новорожденных, должна быть клиническая оценка состояния ребенка. Клинический осмотр новорожденного позволяет заподозрить отклонения от нормы в неврологическом статусе ребенка, что приводит к диагностическому поиску причины возникновения неврологической симптоматики.

Несмотря на то, что НСГ детям с пороками развития проводится как правило, не реже 1 раза в неделю, отклонения в неврологическом статусе новорожденного позволяют проводить внеплановые исследования, которые помогают своевременно выявить проблему.

НСГ является стандартным методом диагностики поражений головного мозга, однако, не все структуры головного мозга визуализируются при этом методе инструментального исследования. С целью более детального изучения головного мозга пациента, в сложных клинических ситуациях, рекомендуется комбинация данного метода с МРТ. МРТ более объективный метод нейровизуализации. Он позволяет выявить более тонкие структурные поражения головного мозга, а так же необходим при подозрении на субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния, тромбозы церебральных синусов, а так же при подозрении на пороки головного мозга.

Наряду с клиническим осмотром и проведением НСГ необходим постоянный, непрерывный нейромониторинг, который может обеспечить церебральная оксиметрия. ЦО позволяет оценить уровень насыщения кислородом ткани головного мозга. Проведение ЦО необходимо у детей с ВПР, ввиду нарушения регуляции церебрального и системного кровообращения, так как подбор уровня кислорода стандартными методами (пульсоксиметрия, напряжение кислорода капиллярной крови по данным газового состава крови) может быть неправильным, в связи с чем гипо- или гипероксия и может оказать неблагоприятное влияние на состояние головного мозга. С помощью ЦО можно контролировать уровень подачи дополнительного кислорода в воздушно-кислородную смесь при проведении ИВЛ, что позволяет своевременно купировать гипо- или гипероксию.

Следует помнить о необходимости адекватного обезболивания новорожденного в послеоперационном периоде. Болевой шок может привести к нарушению жизненно важных функций организма: системного кровообращения, микроциркуляции, центральной нервной системы, метаболизма, дыхания, эндокринной системы и системы коагуляции.

С целью проведения адекватного обезболивания целесообразно использование шкал боли, направленных на оценку боли именно у новорожденных детей, с разграничением шкал используемых у детей на ИВЛ и на самостоятельном дыхании.

Своевременная диагностика предрасположенности или развития перинатальных поражений ЦНС головного мозга позволяет заблаговременно обратиться за помощью к врачу детскому неврологу, для подбора специфической терапии с целью минимизации отдаленных последствий.

Грамотное периоперационное ведение с контролированием и стабилизацией гемодинамики, насыщения кислородом ткани мозга и общей оксигенации, снижение продолжительности искусственной вентиляции, а так же уменьшение по длительности введения наркотических анальгетиков позволяет свести к минимуму возможное негативное влияние всевозможных факторов риска.

Алгоритм в виде таблицы приведен ниже.

Таблица №14. Алгоритм ранней диагностики поражений центральной нервной системы у новорожденных с пороками развития внутренних органов



* - при отклонениях от нормы в неврологическом статусе при клиническом осмотре лечащим врачом

** - при подозрении на структурную патологию со стороны ЦНС

Глава 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и профилактика поражений головного мозга у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов – на сегодняшний день одна из актуальных проблем современной медицины. Потребность проведения хирургических вмешательств детям еще в период новорожденности влечет за собой необходимость оказания анестезиологического пособия, проведения длительного обезболивания как наркотическими препаратами, так и ненаркотическими. В настоящее время влияние различных факторов риска на развивающийся головной мозг новорожденного ребенка с ВПР не до конца изучено. Работ, которые описывали бы факторы риска развития поражений ЦНС в общей группе детей с ВПР, нам найти не удалось, однако полученные нами данные входят в общую статистику факторов риска развития поражений ЦНС у новорожденных детей.

По полученным данным наиболее значимыми факторами риска развития перинатального поражения ЦНС явились: анестезиологическое пособие (ОШ=14), гипотензия (ОШ=12), недоношенность (ОШ=3.6), асфиксия при рождении (ОШ=2.3), врожденная инфекция (ОШ=1.8), кесарево сечение (ОШ=1.6).

В нашей работе мы оценивали так же влияние наложения акушерских щипцов, а так же родовую травму, однако в нашем исследовании детей, на которых могли бы повлиять данные факторы, не оказалось. Также не было детей с ОНМТ (очень низкой массой тела) и ЭНМТ (экстремально низкой массой тела). В проведенном нами исследовании вакуум-экстракция плода встречалась всего в 3 (1%) случаях, ОШ составило 0.7, что значит, что контрольный эффект был выше, эффекта воздействия, однако это вероятно связано с крайне малым количеством детей, рожденных путем вакуум-экстракции.

Полученные данные нельзя расценивать как отсутствие влияния вакуум-экстракции на развитие поражений ЦНС. Для получения более достоверных результатов необходимо более длительное наблюдение, с достаточным количеством пациентов.

Для полноценной оценки факторов риска, влияющих на последствия перинатального поражения ЦНС у детей с врожденными пороками развития необходимо их амбулаторное катamnестическое наблюдение с оценкой психомоторного развития.

Диагностика поражений ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов должна быть последовательной и состоять из нескольких звеньев. В первую очередь, для оценки функций ЦНС необходимо провести клиническую оценку неврологического статуса ребенка. С целью дополнительного скринингового исследования головного мозга, всем новорожденным в отделении хирургии новорожденных проводится НСГ.

НСГ позволяет выявить большинство поражений головного мозга у новорожденных детей. Однако возможности данного метода имеют некоторые ограничения. С целью верификации предполагаемого диагноза, возможно проведение МРТ исследования головного мозга по следующим показаниям, выявленным в ходе нашего исследования: кровоизлияния различной локализации (исключая внутрижелудочковые: субарахноидальные, паренхиматозные, субдуральные и др.), подозрение на синус-тромбозы, наличие признаков острого нарушения мозгового кровообращения.

МРТ и НСГ позволяют выявить структурные повреждения ткани головного мозга. Однако не всегда поражение головного мозга имеет под собой структурное повреждение. Зачастую, нарушение функций ЦНС происходит за счет ишемизации ткани головного мозга.

С целью ранней диагностики ишемии ткани головного мозга целесообразно использование церебральной оксиметрии. Она позволяет на ранней стадии выявить как ишемизацию ткани, так и возможную гипероксию, которая также может приводить к повреждению головного мозга, которое повлечет за собой нарушений функций ЦНС.

В нашем исследовании было выделено 3 группы детей: 1. с ВПР и с подтвержденным перинатальным поражением головного мозга, 2. С ВПР без поражения головного мозга и 3. Группа здоровых новорожденных – группа контроля. Было выявлено, что в группе детей с ВПР (с перинатальным поражением головного мозга и без такового) в течение периоперационного периода уровень ЦО₁ был достоверно выше, чем в группе контроля.

Таким образом, изменения уровня ЦО₁ характеризуются как признаки гипероксии у детей с ВПР, в отличие от детей из группы контроля. Гипероксия ткани головного мозга в периоперационном периоде могла возникнуть вследствие дотации дополнительного кислорода в воздушно-кислородной смеси у детей, находившихся на ИВЛ, как до, так и после проведенного оперативного вмешательства. При дотации кислорода в подаваемую воздушную смесь, врач ориентируется на такие показатели как: сатурация и парциальное давление кислорода в капиллярной крови. Таким образом, стандартный метод дотации кислорода может привести к избыточному уровню ЦО₁, то есть к гипероксии ткани головного мозга. Как известно, гипероксия является одним из факторов, повреждающих клетки мозговой ткани. Воздействие гипероксии нарушает образование миелиновой оболочки (снижается экспрессия основного белка миелина), а так же вызывает апоптоз и уменьшает пролиферацию олигодендроцитов, снижает способность защищать клетки-предшественники олигодендроцитов от токсического воздействия экзогенного глутамата [11]. Таким образом, метод ЦО может служить инструментом для предотвращения гипероксии мозга.

Высокие цифры церебральной оксигенации (ЦО₁) в группе 2 – без поражений ЦНС, достоверно отличающиеся от уровня ЦО₁ в группе

контроля, могут быть связаны с тем, что пациенты из группы 2 так же, как и пациенты из группы 1 находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Зачастую пациенты с ВПР в связи с их нестабильностью, гемодинамическими нарушениями, развивающимися вследствие тяжести основного заболевания, требуют дополнительной дотации кислорода, в среднем до 50%. В группе 1 уровень ЦО₁ выше, чем в группе 2, в среднем на 1-3%. Из чего можно сделать предположение, что уровень ЦО₁ выше 80-83% может быть предиктором развития транзиторных поражений ЦНС.

При проведении анализа минимальных и максимальных значений ЦО₁ за время наблюдения, было выявлено, что дети из группы 1 (с поражением ЦНС) в 1 сутки жизни и 1 послеоперационные сутки подвергались более выраженной гипоксии головного мозга, чем новорожденные из группы 2 (без признаков поражений ЦНС). При этом медиана в обеих группах относительно близка к нормативным значениям, что говорит о своевременной коррекции гипоксических и гипероксических состояний путем коррекции фракции кислорода у ребенка на ИВЛ.

Была оценена возможная корреляционная связь между показателями тканевой ЦО₁ и показателями мозгового кровотока. Однако, достоверной корреляционной связи у новорожденных в периоперационном периоде нами не выявлено.

Отсутствие таковой связи может быть вследствие того, что метод ЦО основан только на измерении насыщения гемоглобина кислородом, основанном на способности окси- и дезоксигемоглобина поглощать свет в диапазоне излучения, близком к инфракрасному, тогда как индекс резистентности рассчитывается доплерометрически исходя из нескольких характеристик: систолической и конечной диастолической скоростей кровотока. Полученные нами результаты противоречат таковым, полученным в исследовании Симоновой А.В. и соавторов, которые получили достоверную корреляционную связь в своем исследовании. Однако в том случае исследование проводилось у условно здоровых детей и наличие ВПР,

поражений ЦНС или другой патологии являлось критерием исключения. У новорожденных с пороками развития зачастую отмечается дезорганизация церебрального и системного кровотоков, в отличие от здоровых детей, без хирургической патологии. Что скорее всего служит причиной получения данных, противоречащих таковым Симоновой А.В. и соавторов.

Отличия, выявленные между нашей работой и исследованием Симоновой А.В., свидетельствуют о большей уязвимости головного мозга детей, с хирургической патологией (как в гипоксическом, так и в гипероксическом состоянии). В связи, с чем требуется дальнейшее более глубокое изучение наличия/отсутствия корреляционной связи, а так же межполушарной асимметрии, и сравнения групп с условно здоровыми новорожденными и пациентами, с ВПР.

В данной работе нами оценена эффективность послеоперационного обезболивания на основании шкал боли CRIES и COMFORT. Дети были разделены на 2 группы: исследуемую группу составили дети с ВПР с перинатальным поражением ЦНС (1) и группу контроля составили дети с ВПР без поражения головного мозга (2).

При оценке боли у детей на ИВЛ в обеих группах достоверной разницы в оценке отмечено не было, что связано с тем, что при повышении оценки COMFORT, свидетельствующей о повышении боли, производилась коррекция обезболивающей терапии, с увеличением дозы анальгетиков, что приводило к нормализации оценки.

Однако при переводе на самостоятельное дыхание, средняя оценка по шкале CRIES в исследуемой группе составила 3.2 ± 0.4 , в группе контроля – 2.5 ± 0.2 ($p < 0.001$). Это может быть связано с тем, что пораженная ЦНС более подвержена боли.

Таким образом, подход к диагностике поражений ЦНС у новорожденных детей с ВПР должен быть комплексным, основываться на полученных данных клинического обследования, а также данных инструментальных методов обследования. Рекомендуется руководствоваться

алгоритмом действий, полученным в результате проведенного нами исследования.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, существенно повышающими риск развития перинатального поражения головного мозга новорожденного с врожденными пороками развития внутренних органов, являются: анестезиологическое пособие (ОШ=14), гипотензия (ОШ=12), недоношенность (ОШ=3.6), асфиксия при рождении (ОШ=2.3), врожденная инфекция (ОШ=1.8), кесарево сечение (ОШ=1.6).

2. Новорожденные пациенты с врожденными пороками развития внутренних органов подвержены развитию перинатального поражения головного мозга. В результате комплексного неврологического и клинко-инструментального обследования детей с врожденными пороками внутренних органов, более 40% имели клинические признаки поражения ЦНС, которые в большинстве случаев имели транзиторный характер (54%, $n=55$), а у 22% (53/243) детей были выявлены структурные изменения головного мозга.

3. Учитывая высокий процент детей с органическими поражениями ЦНС, помимо стандартной нейросонографии, целесообразна комбинация методов визуализации – нейросонографии и магнитно-резонансной томографии. НСГ и МРТ являются взаимодополняющими методами диагностики перинатальных поражений головного мозга. Несовпадение неврологической картины и результатов ультразвукового исследования головного мозга у детей с ВПР должно служить показанием к МРТ.

4. С целью постоянного нейромониторинга, целесообразно использовать церебральную оксиметрию. В группе детей с ВПР (с перинатальным поражением головного мозга и без такового) в течение периоперационного периода уровень ЦО₁ был достоверно выше, чем в группе контроля. Высокий уровень ЦО₁ выше 80% может быть предиктором развития транзиторных неврологических нарушений, в связи с чем, следует обращать пристальное внимание на своевременную коррекцию уровня

кислорода в подаваемой смеси у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде. Достоверной корреляционной связи между уровнем тканевой ЦО₁ и показателями мозгового кровотока (IR ПМА) у новорожденных в периоперационном периоде нами не выявлено.

5. Новорожденные с врожденными пороками развития внутренних органов получают массивную обезболивающую терапию, как в дооперационном периоде (в зависимости от порока развития), так и в послеоперационном. Обезболивание проводилось эффективное в обеих группах, однако у детей на самостоятельном дыхании в группе исследования отмечалась более высокая оценка по шкале боли CRIES, что связано с более частым применением трамадола у детей на самостоятельном дыхании, нежели промедола, являющегося более сильным анальгетиком. Наиболее длительное обезболивание комбинацией из 2-х и более наркотических анальгетиков получали пациенты с тяжелыми врожденными пороками развития, такие как: врожденная диафрагмальная грыжа, кишечная непроходимость, гастрошизис.

6. Для полноценной оценки всех факторов риска, влияющих на последствия перинатального поражения ЦНС у детей с врожденными пороками развития необходимо их амбулаторное катamnестическое наблюдение с оценкой психомоторного развития.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведенное исследование показало, что раннее хирургическое вмешательство с оказанием анестезиологического пособия, а так же артериальная гипотензия являются факторами риска развития поражений ЦНС у новорожденных, однако в ряде случаев оперативное лечение проводится по жизненным показаниям, в связи с чем необходимо адекватное обезболивание интраоперационно, а так же пристальный контроль гемодинамики в периоперационном периоде.

2. Необходим динамический контроль НСГ: до оперативного вмешательства, в течение 24-48 часов после и на 7 сутки после оперативного вмешательства, далее не реже 1 раза в 7 дней. Это позволит своевременно выявить возможные изменения со стороны ЦНС и предпринять меры по их устранению.

3. С целью верификации предполагаемого диагноза, возможно проведение МРТ исследования головного мозга по следующим показаниям, выявленным в ходе нашего исследования: кровоизлияния различной локализации (исключая внутрижелудочковые: субарахноидальные, паренхиматозные, субдуральные и др.), подозрение на синус-тромбозы, наличие признаков острого нарушения мозгового кровообращения.

4. Целесообразно использование непрерывного мониторинга церебральной оксигенации с целью ранней диагностики ишемии ткани головного мозга или гипероксии: перед оперативным вмешательством, а также в послеоперационном периоде, на время нахождения пациента на ИВЛ.

5. Обезболивание в послеоперационном периоде должно быть адекватным, проводиться на фоне оценки боли по соответствующим шкалам.

6. Подход к диагностике поражений ЦНС у новорожденных детей с ВПР должен быть комплексным, основываться на полученных данных клинического обследования, а также данных инструментальных методов обследования. Рекомендуется руководствоваться алгоритмом действий, полученным в результате проведенного нами исследования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. IR – resistance index
2. аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография
3. БЭА - биоэлектрическая активность
4. ВДГ – врожденная диафрагмальная грыжа
5. ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
6. ВПР – врожденные пороки развития
7. ГВ – гестационный возраст
8. ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
9. ГК – группа контроля
10. ГМ – головной мозг
11. ДИ – доверительный интервал
12. ИВЛ – искусственная вентиляция легких
13. КТ – компьютерная томография
14. МВПР – множественные врожденные пороки развития
15. МР-АГ – магнитно-резонансная ангиография
16. МРТ – магнитно-резонансная томография
17. НСГ – нейросонография
18. ОНМТ – очень низкая масса тела
19. ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
20. ОШ – отношение шансов
21. ПМА – передняя мозговая артерия
22. ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
23. РДС – респираторный дистресс синдром
24. САД – среднее артериальное давление
25. УЗИ – ультразвуковое исследование
26. ЦНС – центральная нервная система
27. ЦО – церебральная оксиметрия

- 28. ЦО₁ – церебральная оксигенация
- 29. ЧСС – частота сердечных сокращений
- 30. ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- 31. ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
- 32. Эхо-Кг – эхокардиография
- 33. ЭЭГ – электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пороки развития 2016 г // Всемирная организация здравоохранения <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
2. Alexis S. Davis Serial aEEG recordings in a cohort of extremely preterm infants: feasibility and safety, for the *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network/ Alexis S. Davis, M.D., M.S. Epi, Marie G. Gantz, Ph.D., Barbara Do, M.S.P.H., Seetha Shankaran, M.D., Shannon E. G. Hamrick, M.D., Kathleen A. Kennedy, M.D., M.P.H., Jon E. Tyson, M.D., M.P.H., Lina F. Chalak, M.D., M.S.C.S., Abbot R. Laptook, M.D., Ricki F. Goldstein, M.D., Susan R. Hintz, M.D., M.S. Epi, Abhik Das, Ph.D., Rosemary D. Higgins, M.D., M. Bethany Ball, B.S., C.C.R.C., Ellen C. Hale, R.N., B.S., C.C.R.C., and Krisa P. Van Meurs, M.D. // J Perinatol. 2015 May; 35(5): 373–378. Published online 2014 Dec doi: 10.1038/jp.2014.217
3. Pfister R.H. The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial results. / Pfister RH, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, Nelson KB, Raju T, Soll RF. // BMC Pediatrics. 2012; 12(1): 84.
4. Leliefeld P.H. New transcranial Doppler index in infants with hydrocephalus: transsystolic time in clinical practice. / Leliefeld PH., Gooskens RH., Peters RJ., Tulleken CA., Kappelle LJ., Han KS., Regli L., & Hanlo PW. // Ultrasound Med Biol, Vol. 35, No 10, (October 2009), pp. 1601-1606
5. Corinne Veyrac Brain ultrasonography in the premature infant / Corinne Veyrac, Alain Couture, Magali Saguintaah, Catherine Baud // Pediatric Radiology July 2006, Volume 36, Issue 7, pp 626–635|
6. Guan B. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound. / Guan B, Dai C, Zhang

Y, Zhu L, He X, Wang N, Liu H. // *Diagn Interv Imaging*. 2017 Jun; 98(6):469-475. doi: 10.1016/j.diii.2016.12.001. Epub 2016 Dec 23.

7. Gerda Van Wezel-Meijler Ultrasound detection of white matter injury in very preterm neonates: practical implications / Gerda Van Wezel-Meijler Francisca T De Bruïne Sylke J Steggerda Annette Van Den Berg-Huysmans Sijme Zeilemaker Lara M Leijser Jeroen Van Der Grond // *Developmental Medicine & Child Neurology* Volume 53, Issue s4 original article First published: 21 September 2011

8. Elise Klein Processing of Intentional and Automatic Number Magnitudes in Children Born Prematurely: Evidence From fMRI / Elise Klein, Korbinian Moeller, Ursula Kiechl-Kohlendorfer, Christian Kremser, Marc Starke, Roi Cohen Kadosh, Ulrike Pupp-Peglow, Michael Schocke, Liane Kaufmann *Dev Neuropsychol*. 2014 Jul 4; 39(5): 342–364. Published online 2014 Aug 4. doi: 10.1080/87565641.2014.939179

9. Merchant N Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. / Merchant N, Azzopardi D. // *Dev Med Child Neurol*. 2015 Apr;57 Suppl 3:8-16. doi: 10.1111/dmcn.12726.

10. Finnemore A Chloral hydrate sedation for magnetic resonance imaging in newborn infants. / Finnemore A, Toulmin H, Merchant N, Arichi T, Tusor N, Cox D, Ederies A, Nongena P, Ko C, Dias R, Edwards AD, Groves AM. // *Paediatr Anaesth*. 2014 Feb;24(2):190-5. doi: 10.1111/pan.12264. Epub 2013 Sep 24.

11. Wagenaar N Clinical Risk Factors for Punctate White Matter Lesions on Early Magnetic Resonance Imaging in Preterm Newborns. / Wagenaar N, Chau V, Groenendaal F, Kersbergen KJ, Poskitt KJ, Grunau RE, Synnes A, Duerden EG, de Vries LS, Miller SP, Benders MJNL. // *J Pediatr*. 2017 Mar;182:34-40.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.073. Epub 2017 Jan 4.

12. Mulkey S.B. Erythropoietin and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Volume of Acute Brain Injury and

1-Year Neurodevelopmental Outcome. / Mulkey SB, Ramakrishnaiah RH, McKinstry RC, Chang T, Mathur AM, Mayock DE, Van Meurs KP, Schaefer GB, Luo C, Bai S, Juul SE, Wu YW. // J Pediatr. 2017 Jul;186:196-199. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.053. Epub 2017 Apr 26.

13. Natalucci G Effect of Early Prophylactic High-Dose Recombinant Human Erythropoietin in Very Preterm Infants on Neurodevelopmental Outcome at 2 Years: A Randomized Clinical Trial. / Natalucci G, Latal B, Koller B, Rüegger C, Sick B, Held L, Bucher HU, Fauchère JC; Swiss EPONeuroprotection Trial Group. // JAMA. 2016 May 17;315(19):2079-85. doi: 10.1001/jama.2016.5504.

14. Fauchère J.C. Safety of Early High-Dose Recombinant Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants. / Fauchère J.C., Koller BM, Tschopp A, Dame C, Ruegger C, Bucher HU; Swiss Erythropoietin Neuroprotection Trial Group. // J Pediatr. 2015 Jul;167(1):52-7.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.052. Epub 2015 Apr 8.

15. Caldwell C.D. Erythropoietin and neuroprotection in preterm infants. / Caldwell C.D. // Neonatal Netw. 2014 Nov-Dec;33(6):360-1.

16. Aly H. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. / Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mashad AR // J Perinatol. 2015 Mar;35(3):186-91. doi: 10.1038/jp.2014.186. Epub 2014 Nov 13.

17. Azzopardi D. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. / Azzopardi D.; TOBY study group. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Jan;99(1):F80-2. doi: 10.1136/archdischild-2013-303710. Epub 2013 Jun 25.

18. Chakkarapani E. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. / Chakkarapani E., Dingley J, Liu X, Hoque N, Aquilina K, Porter H, Thoresen M // Ann Neurol. 2010 Sep;68(3):330-41. doi: 10.1002/ana.22016.

19. Jacobs S.E. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. / Jacobs S.E., Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3
20. Fischer H.S. Prophylactic Early Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis. / Fischer H.S., Reibel NJ, Bühner C, Dame C. // *Pediatrics*. 2017 May;139(5). pii: e20164317. doi: 10.1542/peds.2016-4317. Epub 2017 Apr 7.
21. Berger R. Neuroprotection in preterm infants. / Berger R., Söder S. // *Biomed Res Int*. 2015;2015:257139. doi: 10.1155/2015/257139. Epub 2015 Jan 11.
22. Derwall M. Xenon: recent developments and future perspectives. / Derwall M., Coburn M, Rex S, Hein M, Rossaint R, Fries M. // *Minerva Anesthesiol*. 2009 Jan-Feb;75(1-2):37-45. Epub 2008 May 15.
23. Azzopardi D. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. / Azzopardi D., Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, Fagiolo G, Franks NP, Griffiths J, Hajnal J, Juszczak E, Kapetanakis B, Linsell L, Maze M, Omar O, Strohm B, Tusor N, Edwards AD. // *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):145-153. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00347-6. Epub 2015 Dec 19.
24. Faulkner S.D. A xenon recirculating ventilator for the newborn piglet: developing clinical applications of xenon for neonates. / Faulkner S.D., Downie NA, Mercer CJ, Kerr SA, Sanders RD, Robertson NJ. // *Eur J Anaesthesiol*. 2012 Dec;29(12):577-85. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283583c4b.
25. Esencan E. XENON in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. / Esencan E., Yuksel S, Tosun YB, Robinot A, Solaroglu I, Zhang JH. // *Med Gas Res*. 2013 Feb 1;3(1):4. doi: 10.1186/2045-9912-3-4.
26. Cotten C.M. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. / Cotten C.M., Murtha AP, Goldberg

RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, Fisher KA, Gustafson KE, Waters-Pick B, Swamy GK, Rattray B, Tan S, Kurtzberg J. // J Pediatr. 2014 May;164(5):973-979.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.036. Epub 2013 Dec 31.

27. Ю.Ф.Исакова Неонатальная хирургия: Руководство / под редакцией Ю.Ф.Исакова, Н.Н. Володина, А.В.Гераськина // Москва, «Династия», 2011. - 680 стр.

28. Ю.Ф.Исаков ВПРМ пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным / Ю.Ф.Исаков, В.И.Кулаков, Ю.И.Кучеров // Вопросы современной педиатрии/2007/том6/№3 с 15-17

29. Kurochkin M.Iu. Hemodynamics, oxygen transport and perioperative intensive care evaluation in newborns with surgical pathology. / Kurochkin M.Iu., Davydova A.H., Chemerys Iu.O. // Lik Sprava. 2014 Jan-Feb;(1-2):45-50.

30. Hashemi S.J. Effects of different anesthetic techniques on neurologic and adaptation capacity in newborn with elective cesarean section. / Hashemi S.J., Jabalameli M, Mokhtary F. // Adv Biomed Res. 2015 Nov 23;4:249. doi: 10.4103/2277-9175.170244. eCollection 2015.

31. Марочков А.В. Опыт интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей. / Марочков А.В., Лицкевич Г.Н. // Anesteziol Reanimatol. 2008 Jan-Feb;(1):17-8.

32. R. Radhakrishnan Correlation of MRI Brain Injury Findings with Neonatal Clinical Factors in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. / R. Radhakrishnan, S. Merhar, J. Meinen-Derr, B. Haberman, F.Y. Lim, P. Burns, E. Zorn and B. Kline-Fath. // Published online before print May 5, 2016, doi: 10.3174/ajnr.A4787AJNR 2016

33. Brown R.E. Jr. Safety considerations of anesthetic drugs in children. / Brown R.E. Jr. // *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Apr;16(4):445-454. doi: 10.1080/14740338.2017.1295037. Epub 2017 Mar 1.
34. Batton D.G. Prevention and management of pain in the neonate: an update. / Batton D.G., Barrington KJ, Wallman C. // *J.Pediatrics*, vol.118, №5, nov.2006.
35. Жиркова Ю.В. Послеоперационное обезболивание у новорожденных. / Жиркова Ю.В., Буров А.А., Зилберт Е.В., Кучеров Ю.И., Степаненко С.М. // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2011. № 2. С. 60-64.
36. Михельсон В.А. Профилактика и лечение болевого синдрома у новорожденных детей. / Михельсон В.А., Жиркова Ю.В., Идам-Сюрюн Д.И., Сепбаева А.Д., Никифоров Д.В. // *Общая реаниматология*. 2007. Т. III. № 5-6. С. 148-152.
37. Tibboel D. The pharmacological treatment of neonatal pain. / Tibboel D., Anand KJ, van den Anker JN. // *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Apr;10(2):195-205. Epub 2005 Jan 25.,
38. K.J.S. Anand Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. / K.J.S. Anand and R W Hall. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Nov; 91(6): F448–F453.
39. Mary Ellen McCann General anesthetics in pediatric anesthesia: Influences on the developing brain. / Mary Ellen McCann, and Sulpicio G. Soriano. // *Curr Drug Targets*; 2012; 13(7): 944-951
40. Яковлева А.А. Становление опиоидной системы у плода. / Яковлева А.А. // *Журнал Акушерства и женских болезней*, 2016, том 65, выпуск 3, с 64-69;

41. Харкевич Д.А. Фармакология // Учебник для вузов 10-е издание испр., перераб. и дополн. 2010; 752 с.; стр. 235-262.
42. Сенов П. Л. Алкалоиды опиия // Фармацевтическая химия. — 7-е изд. — М.: Медицина, 1971. — С. 447. — 543 с.
43. Ferguson S.A. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. / Ferguson S.A., Ward WL, Paule MG. // *Neurotoxicology and Teratology*, 2012, 34 (1):47-55.
44. De Graaf J. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. / De Graaf J., van Lingen RA, Simons SH, Anand KJ, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N, Roofthoof DW, Groot Jebbink LJ, Veenstra RR, Tibboel D, van Dijk M // *Pain*. 2011; 152(6):1391–1397.
45. Bouwmeester N. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. / Bouwmeester N., Anderson B, Tibboel D, Holford N. // *Br J Anaesth*. 2004; 92 (2):208-17
46. Van Dijk M. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. / Van Dijk M., Bouwmeester N, Duivenvoorden H, et al. // *Pain*. 2002; 98 (3):305-13.
47. Simons S.H. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. / Simons S.H., van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivenvoorden HJ, Jongeneel N, Bunkers C, Smink E, Anand KJ, van den Anker JN, Tibboel D. // *JAMA*. 2003 Nov 12; 290(18):2419-27.
48. Ziesenitz V.C. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review / Ziesenitz V.C., Vaughns JD, Koch

G, Mikus G, van den Anker JN. // Clin Pharmacokinet. 2017 Jul 7. doi: 10.1007/s40262-017-0569-6.

49. Dora Catré Lasting Developmental Effects of Neonatal Fentanyl Exposure in Preweanling Rats. / Dora Catré, Maria Francelina Lopes, and António Silvério Cabrita // Anesthesiology research and Practice. 2012, Article ID 180124, 10 pages

50. Grond S. Clinical pharmacology of tramadol. / Grond S., Sablotzki A. // Clin Pharmacokinet. 2004; 43(13):879-923.

51. Allegaert K. O-demethylation of tramadol in the first months of life. / Allegaert K., Van den Anker JN, Verbesselt R, de Hoon J, Vanhole C, Tibboel D, Devlieger H. // Eur J Clin Pharmacol. 2005 Dec; 61(11):837-42.

52. Ozalevli M. Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. / Ozalevli M., Unlügenç H, Tuncer U, Güneş Y, Ozcengiz D. // Paediatr Anaesth. 2005 Nov; 15 (11):979-84.

53. Пальчик А.Б. Неврология недоношенных детей // А.Б.Пальчик, Л.А.Федорова, А.Е.Понятишин. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 376 с. : ил. ISBN 978-5-00030-100-5 Пальчик АБ

54. Hill A., Volpe JJ: Neurologic disorders: intracranial hemorrhage. // In Avery GB et al (eds): Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1994^ 1127-1134

55. Huang J. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. / Huang J., Zhang L, KangB, Zhu T, Li Y, Zhao F, Qu Y, Mu D. // PLoS One. 2017 Sep 20;12(9):e0184993. doi: 10.1371/journal.pone.0184993. eCollection 2017.

56. Ziemka-Nalecz M. Insights Into the Neuroinflammatory Responses After Neonatal Hypoxia-Ischemia. / Ziemka-Nalecz M., Jaworska J, Zalewska T. // J Neuropathol Exp Neurol. 2017 Aug 1;76(8):644-654. doi: 10.1093/jnen/nlx046.

57. Снопков А. П. Математический прогноз развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. / Снопков А. П. Яковлев Л.В. Шульга Г.И. Кислюк // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013. № 11 (154). Выпуск 22 1 В.Н.

58. Ледайкина Л.В. Некоторые аспекты патогенеза ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных. / Ледайкина Л.В., Балыкова Л.А., Гарина С. В., Солдатова О.Н., Толкунова А.А., Страдина А.А., Герасименко А.В. // СНВ. 2015. №2 (11). С.112-115

59. Wilkinson D. Rationing potentially inappropriate treatment in newborn intensive care in developed countries. / Wilkinson D., Petrou S, Savulescu J. // Semin Fetal Neonatal Med. 2017 Oct 31. pii: S1744-165X(17)30117-8. doi: 10.1016/j.siny.2017.10.004. [Epub ahead of print]

60. Ахмадеева Э. Н. Выхаживание и ранняя реабилитация новорожденных с перинатальной патологией с позиций гуманизации медицинской помощи. / Ахмадеева Э. Н., Латыпова Ф. М., Микунов А. М., Минигазимова А. Я. // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. №2. С.71-76

61. Roué J.M. Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit. / Roué J.M., Kuhn P, Lopez Maestro M, Maastrup RA, Mitanchez D, Westrup B, Sizun J. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Jul;102(4):F364-F368. doi: 10.1136/archdischild-2016-312180. Epub 2017 Apr 18.

62. Международная классификация болезней десятого пересмотра МКБ-10. Электронная версия. url: <http://www.mkb10.ru>

63. Власюк В.В. Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в Международной статистической классификации болезней. / Власюк В.В. // ВСП. 2017. №3. С.246-248

64. Т.Л.Гомелла Неонатология // под редакцией Т.Л.Гомеллы, М.Д. Каннингамаб Ф.Г.Эяля 6 издание, перевод с английского под редакцией д.м.н., проф. Д.Н. Дегтярева, 2015, том 1, 2: 280-295

65. Неонатология // Национальное руководство под редакцией Володина Н.Н. Издательство: ГЭОТАР - Медиа. Год издания: 2008. Страниц: 749.

66. Shah N.A. Intracranial Hemorrhage in the Neonate. / Shah N.A., Wusthoff CJ. // Neonatal Netw. 2016;35(2):67-71. doi: 10.1891/0730-0832.35.2.67.

67. Зайниддинова Р.С. Динамика неврологических проявлений церебральной ишемии у детей 1-го года жизни зависит от тяжести ишемических повреждений центральной нервной системы. / Зайниддинова Рабият Салахиддиновна, Смирнов Иван Евгеньевич, Степанов Андрей Алексеевич, Зябкина Алина Гавриловна, Задкова Галина Федоровна, Беляева Ирина Анатольевна, Яцык Галина Викторовна // Российский педиатрический журнал. 2012. №3. С.7-13

68. Michele Yang. Newborn neurologic examination . / Michele Yang. // MD Neurology April 13, 2004 vol. 62 no. 7 E15-E17 doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.62.7.E15>

69. Амплитудно–интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике // Методические рекомендации по амплитудно-интегрированной ЭЭГ д.м.н.,

профессор Д.Н. Дегтярев, к.м.н. О.В. Ионов, к.м.н. А. Р. Киртбая, к.м.н. Л.В. Ушакова, Т.Воопе, Д.Ю. Амирханова, Е.А. Кириллова, Д.В. Никифоров М. : Паблис, 2013.

70. Britton J.W. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants [Internet]. / Britton J.W., Frey LC, Hopp JLet al., authors; St. Louis EK, Frey LC, // editors. Chicago: American Epilepsy Society; 2016.

71. Кривцова Л.А. Методы нейровизуализации в построении прогноза исходов церебральной ишемии у детей первого года жизни. / Кривцова Л. А., Бельский В. В. // ВНМТ. 2013. №2. С.423-427

72. Maller V.V. Neurosonography: Assessing the Premature Infant. / Maller V.V., Cohen H.L. // Pediatr Radiol. 2017 Aug;47(9):1031-1045. doi: 10.1007/s00247-017-3884-z. Epub 2017 Aug 4.

73. Riccabona M. Neonatal neurosonography. / Riccabona M. // Eur J Radiol. 2014 Sep;83(9):1495-506. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.04.033. Epub 2014 May 10.

74. Г.А. Жетписбаев Пери – и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: факторы риска и современные методы диагностики. / Г.А. Жетписбаев, К.А. Пушкарев, Д.А. Гуламова, Г.А. Исмаилова, Р.Х. Разиева, А.О. Якушева, А.А. Таджиева, Ш.Э. Якубов // Вестник КазНМУ. 2014. №1. С.110-113

75. Daneman A. Neurosonography: in pursuit of an optimized examination. / Daneman A., Epelman M. // Pediatr Radiol. 2015 Sep;45 Suppl 3:S406-12. doi: 10.1007/s00247-015-3357-1. Epub 2015 Sep 7.

76. G. Wezel-Meijler Neonatal cranial ultrasonography: guidelines for the procedure and atlas of normal ultrasound anatomy. / G. Wezel-Meijler // Springer Berlin Heidelberg (2007)

77. A. Daneman Neurosonography: in pursuit of an optimized examination. / A. Daneman, M. Epelman // *Pediatric Radiology* September 2015, Volume 45, Supplement 3, pp 406–412

78. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of neurosonography in neonates and infants. / American Institute of Ultrasound in Medicine. // *J Ultrasound Med* 2014; 33:1103–1110. doi:10.7863/ultra.33.6.1103

79. Jobsis F.F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. / Jobsis F. F. // *Science*, 1977, 198:1264-1267.

80. Wray S. Characterization of near infrared absorption spectra cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. / Wray S., Cope M., Delpy D. T., Wyatt J. S., Reynolds E. O. R. // *Biochim. Biophys. Acta*, 1988, 933:184-192.

81. Toet M.C. Brain monitoring in neonates. / Toet M.C., Lemmers PM. // *Early Hum Dev*. 2009 Feb;85(2):77-84. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.11.007. Epub 2009 Jan 17.

82. Fauchère J.C. Near-infrared spectroscopy measurements of cerebral oxygenation in newborns during immediate postnatal adaptation. / Fauchère J.C., Schulz G, Haensse D, Keller E, Ersch J, Bucher HU, Wolf M. // *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):372-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.050. Epub 2009 Nov 14.

83. Watanabe T. Measurement of brain tissue oxygen saturation in term infants using a new portable near-infrared spectroscopy device. / Watanabe T., Ito M, Miyake F, Ogawa R, Tamura M, Namba F. // *Pediatr Int*. 2017 Feb; 59(2):167-170. doi: 10.1111/ped.13099. Epub 2016 Oct 31.

84. Toet M.C. Brain monitoring in neonates. / Toet M.C., Lemmers PM. // *Early Hum Dev*. 2009 Feb;85(2):77-84. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.11.007. Epub 2009 Jan 17.

85. Fuchs H. Brain oxygenation monitoring during neonatal resuscitation of very low birth weight infants. / Fuchs H., Lindner W, Buschko A, Almazam M, Hummler HD, Schmid MB. // *J Perinatol*. 2012 May;32(5):356-62. doi: 10.1038/jp.2011.110. Epub 2011 Aug 18.

86. van den Berg E. Effect of the "InSurE" procedure on cerebral oxygenation and electrical brain activity of the preterm infant. / van den Berg E., Lemmers PM, Toet MC, Klaessens JH, van Bel F. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jan;95(1):F53-8. doi: 10.1136/adc.2008.156414. Epub 2009 Aug 13.

87. R. Radhakrishnan Correlation of MRI Brain Injury Findings with Neonatal Clinical Factors in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. / R. Radhakrishnan, S. Merhar, J. Meinen-Derr, B. Haberman, F.Y. Lim, P. Burns, E. Zorn and B. Kline-Fath. // Published online before print May 5, 2016, doi: 10.3174/ajnr.A4787AJNR 2016

88. Brahmdeep S Saini Assessment of MRI parameters for studying brain development in newborns with congenital heart disease. / Brahmdeep S Saini Prakash Muthusami Sujana Madathil Jessie Mei Lim Christopher Macgowan Steven Miller Mike Seed // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* December 2015, 17: P205

89. G. van Wezel-Meijler Magnetic resonance imaging of the brain in newborn infants: practical aspects / G. van Wezel-Meijler, L.M. Leijser, F.T. de Bruine, S.J. Steggerda, G.J. van der, F.J. Walther // *Early Hum Dev*, 85 (2) (Feb. 2009)

90. Долгих Г.Б. Особенности мозговой гемодинамики у детей раннего возраста в норме и при патологии. / Г.Б.Долгих. // Международный неврологический журнал. – Украина, - 2007.-№1(11)-С.60-66.

91. Bai J. Where Are We: A Systematic Evaluation of the Psychometric Properties of Pain Assessment Scales for Use in Chinese. / Bai J., Jiang N. // Pain Manag Nurs. 2015 Aug; 16(4):617-31

92. Franck L.S. A comparison of pain measures in newborn infants after cardiac surgery. / Franck L.S., Ridout D, Howard R, Peters J, Honour JW. // Pain. 2011 Aug; 152(8):1758-65.