

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НАЗАРОВА

Мария Валерьевна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ
С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ
ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

14.01.08 — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д-р мед. наук, проф.

Анна Николаевна УЗУНОВА

Челябинск—2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1. Перинатальное поражение центральной нервной системы у детей: понятие, распространенность, классификация, влияние на функцию органов и систем детского организма.....	10
1.2. Влияние перинатального поражения центральной нервной системы на функцию сердечно-сосудистой системы у детей.....	17
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Характеристика материала.....	29
2.2. Инструментальные методы исследования нервной и сердечно-сосудистой систем.....	32
2.3. Методы статистической обработки материала.....	40
Глава 3. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ.....	41
3.1. Особенности анамнеза, неврологического статуса новорожденных с церебральной ишемией.....	41
3.2. Клинико-инструментальная характеристика сердечно- сосудистой системы новорожденных с церебральной ишемией...	53
3.2.1. Клиническая характеристика сердечно-сосудистой системы новорожденных с церебральной ишемией.....	53
3.2.2. Результаты инструментальных методов исследования	

	сердечно-сосудистой системы новорожденных с церебральной ишемией.....	56
Глава 4.	ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ИШЕМИЮ, В ДИНАМИКЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....	68
	4.1. Клиническая характеристика сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших церебральную ишемию, в динамике первого года жизни.....	72
	4.2. Результаты инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших церебральную ишемию, в динамике первого года жизни.....	77
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
	ВЫВОДЫ.....	126
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Особенностью медико-демографической ситуации в России, как и в других странах мира, является высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы [13; 177; 195].

Подавляющее большинство патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) формируется в детском возрасте [137]. Одним из наиболее уязвимых периодов детства, когда идет становление функций всех органов и систем, является перинатальный период. Из многочисленных неблагоприятных факторов, которые могут одновременно воздействовать на развивающийся организм, большинство авторов отмечает приоритетное влияние гипоксии [56; 86; 190]. По мнению М. Martinez-Biarge, наиболее значимое агрессивное действие на развивающийся организм ребенка оказывает внутриродовая гипоксия [174]. Гипоксия не только негативно влияет на клетки непосредственно головного мозга и других органов, но и опосредованно, за счет нарушения нейровегетативной регуляции, приводит к изменению процессов адаптации детского организма [57; 96; 179; 185]. Критерием оценки адаптационных возможностей организма ребенка могут служить, в том числе, и параметры функционирования ССС [11; 29; 70; 76].

В литературе довольно широко освещены вопросы функционирования ССС у новорожденных и детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС (ППЦНС) без дифференцировки основных причин ее возникновения (инфекционная, травматическая, гипоксическая, дисметаболическая) [25; 115; 144; 180]. Данные, отражающие динамику изменений функции ССС у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС на протяжении первого года жизни, немногочисленны. Одним из проявлений гипоксически-ишемического поражения, как известно, является церебральная ишемия (ЦИ), степень тяжести которой в определенной мере отражает глубину повреждающего влияния гипоксии

на ЦНС. Вопросы отличия становления вегетативной регуляции функции ССС у детей первого года жизни, перенесших ЦИ, от здоровых сверстников также не нашли подробного освещения в научных публикациях. Отсутствуют сведения о корреляции изменений параметров ССС у детей первого года жизни, перенесших ЦИ, по данным комплексного исследования с одновременным применением различных инструментальных методов обследования. Изменения функции ССС у детей, перенесших ЦИ в перинатальном периоде, могут сохраняться в течение длительного времени.

Связь развития нарушений ритма и проводимости сердца, патологических типов вегетативной реактивности (гиперсимпатикотонический и асимпатикотонический), синдрома внезапной смерти с перенесенным ранее гипоксическим поражением ЦНС обуславливают актуальность предпринятого нами исследования.

Цель работы

На основании комплексного клинико-инструментального исследования выявить особенности становления функции сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших церебральную ишемию, в динамике первого года жизни и обосновать показания для дальнейшего наблюдения в условиях детской поликлиники.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинических и электрокардиографических характеристик деятельности ССС у новорожденных, перенесших ЦИ.
2. Оценить структурно-геометрические и функциональные характеристики сердечной деятельности по данным эхокардиографического исследования у новорожденных, перенесших ЦИ.
3. Определить особенности автономного гомеостаза у новорожденных, перенесших ЦИ.

4. Выявить особенности клинических, электрокардиографических, ультразвуковых характеристик, а также становления вегетативной регуляции деятельности ССС у детей, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни: в 3, 6, 9, 12 мес.

5. Определить клиничко-инструментальные признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших церебральную ишемию, в возрасте одного года.

Научная новизна исследования

В результате комплексного клиничко-инструментального исследования ССС у пациентов, перенесших ЦИ, в динамике их роста и развития на первом году жизни выявлены особенности становления функции ВНС, как механизма регуляции деятельности сердца и сосудов, по сравнению со здоровыми детьми.

Доказано, что у пациентов, перенесших ЦИ, нарастание степени влияния парасимпатического отдела ВНС на регуляцию сердечного ритма, в отличие от здоровых детей, осуществляется неравномерно с наибольшей степенью различий в возрасте 9 месяцев. К возрасту одного года значения показателей, характеризующих вариабельность сердечного ритма, не зависят от факта перенесенной ЦИ.

У детей, перенесших ЦИ в перинатальном периоде, на протяжении первого года жизни сохраняются клинические и электрокардиографические особенности функции ССС, выявленные при холтеровском мониторинговании, а именно, признаки повышенной ригидности сердечного ритма, являющейся фактором риска возникновения жизнеугрожающих аритмий.

Доказано, что у 17,2% детей, перенесших ЦИ средней степени тяжести, нарушение вегетативной регуляции сердечного ритма, подтверждаемое нарастанием величины временных, интегральных и спектральных показателей, проявляется в возрасте 1-го года эпизодами брадикардии по данным ЭКГ.

Практическая значимость работы

В результате комплексного клинико-инструментального исследования становления функции ССС у детей первого года жизни с подтвержденной в неонатальном периоде ЦИ, электрокардиографическими методами выявлена бóльшая частота регистрации случаев суправентрикулярной экстрасистолии и С-А блокад, увеличение средней ЧСС во время сна, при ультразвуковом исследовании — уменьшение размеров камер сердца, более низкие показатели систолической функции.

У детей, перенесших ЦИ, наличие брадикардии в возрасте одного года, обусловленное нарушением вегетативной регуляции, диктует необходимость дальнейшего динамического наблюдения этой категории пациентов не только невролога и педиатра, но и детского кардиолога, для своевременного выявления признаков слабости синусового узла.

Комплексное исследование функции ССС у детей, перенесших ЦИ, позволяет выявить особенности становления вегетативной регуляции ССС и обосновать необходимость наблюдения в последующие возрастные периоды детства.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У новорожденных детей, перенесших ЦИ, имеют место особенности деятельности ССС, определяемые при физикальном и инструментальных методах исследования.

2. Для новорожденных, перенесших ЦИ, характерно нарушение variability сердечного ритма, что подтверждается изменением основных характеристик, оцениваемых при ХМЭКГ и кардиоинтервалографии.

3. Становление автономной регуляции сердечного ритма у пациентов, перенесших ЦИ, по данным кардиоинтервалографии на протяжении первого года жизни происходит неравномерно. У 17,2% детей признаки вегетативного дисбаланса сохраняются до конца первого года жизни, проявляя себя эпизодами брадикардии по данным ЭКГ.

Внедрение результатов работы

Схема наблюдения детей, перенесших ЦИ, с целью профилактики развития у них патологии ССС и способ доклинического прогнозирования развития миокардиальной дисфункции у новорожденных, перенесших ЦИ, внедрены в работу амбулаторно-поликлинического звена, неврологических отделений и отделения патологии новорожденных МБУЗ ДГКБ №8 и №7 г. Челябинска.

Делается акцент на особенности становления функции ССС у детей первого года жизни, перенесших ЦИ, по сравнению со здоровыми пациентами, в процессе обучения студентов (лечебный, педиатрический и др. факультеты) и ординаторов на кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

По результатам, полученным в ходе исследования, оформлено рац. предложение № 286 «Способ прогнозирования изменений функции сердечно-сосудистой системы по данным ЭХО-КС в зависимости от величины гематокрита крови», которое получило внедрение в работу отделений МБУЗ ДГКБ № 8, МБУЗ ДГКБ № 7.

Апробация работы

Основные положения работы представлены на III конгрессе акушеров-гинекологов УФО, V Российско-Германском конгрессе акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества» (г. Екатеринбург, 2013); конференции «Особенности функции сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, перенесших церебральную ишемию» МБУЗ ДГКБ № 8, МБУЗ ДГКБ № 7 г. Челябинска, городском обществе детских кардиологов (г. Челябинск, 2016); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Челябинск, 2016).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр Пропедевтики детских болезней и педиатрии, Факультетской педиатрии имени Н.С.

Тюриной и Педиатрии и неонатологии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, включающего 140 отечественных и 59 зарубежных источников, приложений. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 14 рисунками.

Этические вопросы

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года, Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005 г.). Диссертационная работа одобрена Этическим комитетом ГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол заседания № 11 от 9 ноября 2013 года).

Финансирование работы осуществлялось в рамках целевой программы вуза и из личных средств автора.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Перинатальное поражение центральной нервной системы у детей: понятие, распространенность, классификация, влияние на функцию органов и систем детского организма

Особенностью медико-демографической ситуации в России является высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых событий, который в 3 раза превышает показатели США, Японии и стран Западной Европы [177; 196]. Для современной России характерна высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) во всех возрастных группах, в том числе у детей. По данным М.А. Школьниковой, распространенность болезней сердца и сосудов у детей до 14 лет с 1991 г. увеличилась в 3 раза, а доля заболеваний ССС в общей структуре болезней детей составляет 2,3% [135]. Известно, что подавляющее большинство различной патологии, имеющей место у взрослых пациентов: артериальная гипертензия, нарушения ритма, миокардиодистрофии, атеросклероз формируется в детском возрасте [9; 13; 75; 137]. По данным последних исследований, очевидно, что на первом году жизни увеличивается частота той патологии, которая в дальнейшем определяет снижение социальной адаптации и интеграции ребенка вплоть до формирования инвалидности [16]. Нарушения со стороны ССС, развившиеся в раннем детстве на фоне перинатальной патологии, в последующем нередко прогрессируют и могут приводить в дальнейшем к тяжелым изменениям со стороны миокарда и проводящей системы сердца [19; 52; 92].

Головной мозг — важный орган, который координирует и регулирует все жизненные функции организма и контролирует поведение человека. Хорошо известно, что внутриутробная гипоксия и асфиксия, перенесенная в родах, оказывают негативное воздействие, как на развивающийся плод, так и новорождённого [131; 160].

Перинатальные поражения включают различные по этиологии и патогенезу поражения головного мозга плода и новорожденного, возникающие в условиях неблагоприятного течения беременности, родов и раннего неонатального периода [9; 10; 176]. В этом отношении имеет значение и время действия на мозговую ткань повреждающего фактора. Ведущими причинами перинатальной энцефалопатии являются нарушения фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока, а ведущими звеньями патогенеза — гипоксия и ишемия мозга, энергетический дисбаланс, оксидативный стресс на клеточном уровне [86; 190]. Исходом указанных процессов является гибель клеток ЦНС [96; 178].

Несмотря на большое количество неблагоприятных факторов, которые могут одновременно воздействовать на плод, их влияние на головной мозг не является специфическим и связано главным образом с перинатальной гипоксией, сопровождающейся гемодинамическими и метаболическими нарушениями [112]. В классификации перинатальных поражений ЦНС [20] в зависимости от доминирующего этиологического фактора представлены 4 группы поражений головного мозга у новорожденных. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в антенатальном периоде и родах, занимающее лидирующее место среди всех факторов перинатального поражения нервной системы у новорожденных детей, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [14; 32; 48; 96; 197]. По данным разных авторов, гипоксические поражения мозга в структуре всей перинатальной патологии составляют 60–80% [14; 181]. Возникающие при гипоксии гемодинамические и метаболические нарушения приводят к поражению вещества головного мозга и внутричерепным кровоизлияниям [150; 152]. В то же время гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) новорожденных находится в особом

положении, т.к. ее манифестация может быть отсрочена от эпизода гипоксии или ишемии, а само явление гипоксии не всегда очевидно [21; 154]. По мнению Miriam Martinez и соавт. [174], наиболее значимое повреждающее действие на мозг оказывает именно внутриродовая гипоксия.

Вторыми по частоте встречаемости и значимости последствий являются травматические повреждения ЦНС [33; 84; 97; 109].

Третья группа перинатальных поражений представлена в современной классификации повреждениями мозговой ткани дисметаболического или токсико-метаболического характера. Ведущим патогенетическим механизмом является нарушение обмена веществ в организме вследствие гипогликемии, гипербилирубинемии, нарушений электролитного обмена либо токсического воздействия на мозг веществ, употребляемых матерью во время беременности (табак, алкоголь, наркотики, медикаменты и др.) [36; 106].

В последние годы большое внимание уделяют 4-му этиологическому фактору ППЦНС — внутриутробному инфицированию [118; 126].

В современной педиатрии и неврологии имеет место понятие «церебральная ишемия» (ЦИ), под которой понимают приобретенное состояние, характеризующееся острым повреждением головного мозга, обусловленное перенесенной асфиксией и, как следствие, гипоксемией и метаболическим ацидозом [20]. В большинстве работ, посвященных состоянию нервной системы новорожденных при ЦИ, анализируются изменения лишь ЦНС [148; 159], тогда как роли периферического отдела ВНС, несмотря на то, что он оказывает непосредственное регулирующее влияние на функции органов и систем и адаптационные возможности организма, уделяется меньше внимания [71].

Надо отметить, что гипоксия, как ведущий фактор, влекущий за собой повреждение мозговой ткани, привлекает к себе внимание с 70-х годов XX века [54; 80; 154; 182]. В разных классификациях это состояние, отражая по сути один и тот же процесс, носит различные названия [140; 180; 188; 196].

Различают гипоксию внутриутробную (плода), которая может быть антенатальной и интранатальной, и постнатальную (новорожденного). Возможно

сочетание антенатальной, интранатальной и постнатальной гипоксии, так называемая «перинатальная гипоксия плода и новорожденного» [47; 131]. Критерием оценки адаптационных возможностей организма могут служить, в том числе, и данные функционирования ССС, которая активно участвует во всех адаптационно-приспособительных реакциях организма [11; 29; 70; 76; 100].

При хронической внутриутробной гипоксии плода кислородная недостаточность, как правило, умеренная, но длительно сохраняющаяся, что позволяет плоду постепенно приспосабливаться: отмечается усиление процессов тканевого дыхания и повышение анаэробного гликолиза. Это приводит к потере из клеток, так называемой, «возбуждающей» аминокислоты — глутамата, а также янтарной, глицина и др. [96; 167]. Наблюдается активация эритропоэза, приводящая к возрастанию числа эритроцитов в крови и, как следствие, увеличению вязкости крови [37; 117; 184], отмечается активация функциональной активности надпочечников, повышается выработка и экскреция их гормонов, что приводит к перераспределению крови по типу централизации кровообращения. В результате, существенно ухудшается микрогемодинамика в первую очередь головного мозга, где наиболее слабо выражены защитные механизмы анаэробного гликолиза [6].

Длительное поддержание механизмов регуляции ССС в состоянии напряжения приводит к вегетативной дезадаптации и истощению функциональных резервов [26; 100].

В многочисленных исследованиях доказано, что у детей, перенесших гипоксию, формируется широкий спектр соматических и психоневрологических расстройств. Однако, все органы и системы детского организма подвержены влиянию гипоксии в различной степени, и изменения, происходящие в их функции, чаще всего обусловлены нарушением регуляции ВНС и проявляются в виде вегето-висцеральных реакций различной степени выраженности [8; 41; 54; 171].

Патология ЦНС, в т. ч. гипоксического генеза, считается одной из наиболее частых причин гастроинтестинальных расстройств у новорожденных и детей грудного возраста [30; 154]. Среди детей, перенесших внутриутробную гипоксию, более чем у 90% в раннем возрасте имели место диспепсические проявления,

представленные синдромом срыгивания (90%) и рвот (25%) [21; 24]. У 100% детей в возрасте старше 2-3-х месяцев жизни диагностировались дискинезии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [54], причем, в зависимости от характера нарушений вегетативной регуляции — гипотонический либо гипертонический типы [24; 54; 121]. Выявленные перфузионные нарушения и снижение функциональной активности гепатоцитов у данной группы пациентов свидетельствуют о достаточной выраженности и глубине нарушений гепато-билиарной системы, ведущих в дальнейшем к формированию дисфункций ЖКТ.

В возникновении расстройств ЖКТ у детей с ЦИ ведущая роль принадлежит нарушению моторной функции [21]. Характер клинических проявлений нарушений моторных функций ЖКТ был различен в зависимости от степени тяжести перенесенной гипоксии ЦНС, тяжести ЦИ и характера вегетативного дисбаланса [21; 121]. Запоры у пациентов с ЦИ средней тяжести чаще обусловлены симпатикотонией, тогда как у пациентов, перенесших ЦИ тяжелой степени — ваготонией.

С.Б. Бережанская и З.И. Малиненко, изучая функцию щитовидной железы (ЩЖ) у детей раннего возраста, перенесших ЦИ, пришли к выводу, что длительно затянувшаяся желтуха, неудовлетворительная прибавка массы, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития и др., чаще всего оцениваемые как последствия гипоксически-ишемического ППЦНС, связаны в том числе и с дисфункцией гипофизарно-тиреоидной системы. По их данным, у детей с ЦИ отмечаются волнообразные подъемы и снижения уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Повышенные показатели ТТГ сохраняются у части детей в возрасте старше 3-х лет и сочетаются с задержкой моторного и речевого развития. Перинатальная гипоксия способствует также формированию особенностей функциональных связей в системе гипофиз — ЩЖ, приводящих в последующем к минимальным эндокринным дисфункциям со снижением уровня тироксина у мальчиков в возрасте 1–7 лет, а в возрасте 8–14 лет — к повышенной функциональной активности ЩЖ [22].

Перинатальная гипоксия способствует нарушениям формирования

адаптационных механизмов со снижением в крови уровня основных гормонов (ТТГ, СТГ, кортизол) и недостаточностью Т- и В-звеньев иммунитета, которые являются факторами, обуславливающими повышенную заболеваемость в раннем детском возрасте [26]. Есть данные, что у новорожденных с различной степенью тяжести ППЦНС первых 3-х дней жизни формирование первичного иммунного ответа происходит аналогично ответу здоровых детей [43].

Со стороны мочевой системы повреждающее действие перенесенной ишемии может реализоваться в олигоурии вплоть до анурии, причиной которой может являться синдром неадекватной выработки антидиуретического гормона вследствие гипофизарной дисфункции [195]. При повреждении почек у детей, перенесших тяжелую гипоксию, после первичной стабилизации состояния превалирует поражение канальцевого аппарата [60].

По литературным данным, у 80% пациентов с ППЦНС наблюдается лабильность дыхательной системы в виде нарушения ритма дыхания с апноэ длительностью до 20 сек., а также высокой вероятностью формирования бронхообструктивного синдрома [41; 189].

В исследованиях Ж.Л. Малаховой [80] показано, что у 100% детей в возрасте до 12 лет, имевших в анамнезе ППЦНС, выявляются различные нарушения опорно-двигательного аппарата.

На первом месте по доступности выявления изменений, которые происходят вследствие различных причин, находится система крови. По данным S.O. Algra и соавторов [142], уже ч\з 30 мин. от момента начала действия церебральной ишемии в крови возрастал уровень нейтрофилов и моноцитов, характеризую воспалительный иммунный ответ на ишемию организма в целом при отсутствии инфекционного фактора. Есть мнение, что динамическое исследование цитокинового профиля (IL-1 β, IL-4, IL-6, TNFα) у новорожденных в возрасте 21–28 дней позволяет определить общую реакцию иммунной системы и оценить характер течения патологического процесса в зависимости от степени тяжести гипоксии [43; 164]. Однако ряд авторов связывает повышение уровня ИЛ-6 в периферической крови у детей, перенесших ЦИ 2-3-й степени, в сочетании с ЭЭГ-

паттернами, с повышенным риском реализации судорожной активности, плохо поддающейся стандартному лечению новорожденных с ГИЭ, ссылаясь на их роль в патогенезе эпилепсии [153; 185].

Перенесенная гипоксия нарушает процесс саморегуляции факторов протромбинового комплекса и способствует развитию тромбгеморрагических осложнений [6; 85; 184] с нормализацией факторов плазменного гемостаза не ранее 30-го дня жизни [51].

При анализе липидного спектра крови детей первых 3-х суток жизни, перенесших ЦИ, выявлены особенности холестерина обмена, заключающиеся в уменьшение уровня общего холестерина крови (ОХС), повышении уровня ЛПНС и атерогенности при нарастании степени перенесенной ишемии [28; 73]. При сохранении указанной тенденции, выявлено превышение значений уровня ОХС в сравнении с возрастными нормативами у всех детей с ЦИ [75].

На настоящий момент доказано влияние оксида азота на тонус сосудистой стенки [53]. У детей, перенесших острую интранатальную гипоксию, в 1-е сутки жизни экскреция нитратов и нитритов с мочой существенно превышает норму с последующим быстрым (2-3-кратным) снижением к 4-му дню. При хронической внутриутробной гипоксии, уровень экскреции их снижается, однако сохраняется стабильно высоким к 10-му дню жизни, коррелируя с сохраняющейся неврологической симптоматикой (снижение мышечного тонуса, рефлексов), изменения на НСГ [7].

По мнению многих авторов, дети с ППЦНС в анамнезе, особенно имеющие отклонения в физическом, психическом или неврологическом статусе, требуют пролонгированного наблюдения с целью предотвращения формирования хронического дезадапционного синдрома [81; 116; 131]. При наличии анамнестических указаний на перенесенное ППЦНС в результате комплексного обследования у 80% учащихся младшего школьного возраста были выявлены такие исходы, как: синдром вегетативной дисфункции, нейросоматические расстройства, низкая резистентность организма и т. д. [49]. По данным ВОЗ, до 10% детей

страдают нервно-психическими заболеваниями, 80% из которых имеют перинатальный генез [7]. В структуре детской инвалидности 35-40% — это инвалиды вследствие ППЦНС [96].

1.2. Влияние перинатального поражения центральной нервной системы на функцию сердечно-сосудистой системы у детей

В течение последнего десятилетия отмечается рост кардиологической заболеваемости среди новорожденных за счет функциональных и пограничных состояний [15; 38; 68]. Известно, что адаптация организма ребенка раннего возраста к условиям окружающей среды достигается в результате увеличения нагрузки на ССС [100]. По литературным данным после перенесенной перинатальной гипоксии от 25 до 70% новорожденных имеют признаки поражения ССС [63; 107; 120; 138]. Влияние перинатальной гипоксии на ССС проявляется не только прямым негативным воздействием на клетки миокарда и проводящей системы сердца, но и опосредованными эффектами – через нарушение нейровегетативной регуляции [72; 190]. При острой интранатальной гипоксии ведущую роль играют немедленные рефлекторные реакции ССС при минимальных обменных нарушениях. В основе неблагоприятного влияния интранатальной гипоксии лежит, в том числе, нарушение нейрогуморальной регуляции сердца и сосудов, что способствует в дальнейшем возникновению электрической нестабильности миокарда и реализации кардиальных механизмов синдрома внезапной смерти (СВС) детей первого года жизни [3; 90; 123; 199]. Острое падение парциального напряжения кислорода в крови плода на срочном этапе адаптации вызывает расширение мелких артерий и артериол во всех сосудистых бассейнах, за исключением малого круга (МКК), усиление активности симпатического отдела ВНС, немедленный выброс катехоламинов, переход на гиперкинетический тип циркуляции (увеличение ЧСС, МОК, ОЦК, венозного возврата). Наблюдается феномен централизации кровообращения [84; 148; 181; 188].

По данным А.А. Андреевой и Irribarra V. [7; 162], повышение уровня оксида азота вследствие перенесенной гипоксии приводит к формированию у этой группы детей гипокинетического типа гемодинамики, являющегося компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на поддержание артериального давления (АД) с наименьшими затратами энергии. Кроме того, в периоде новорожденности у детей, перенесших перинатальную гипоксию, в отличие от здоровых новорожденных, механизм Франка-Старлинга в интракардиальной регуляции работы сердца играет значительно меньшую роль [87]. У них наблюдается более низкая сила сердечных сокращений, а сосудистый тонус при этом, напротив, более высокий и, следовательно, поддержание нормального уровня АД осуществляется с бóльшим напряжением.

Существует мнение, что развитие преэклампсии у матери является фактором риска постнатальной дисфункции ССС, который можно спрогнозировать еще до рождения [181]. В исследовании Murray DM показано, что по данным кардиотокографии, наиболее выраженные нарушения структуры сердечного ритма отмечены у детей, испытывающих острую гипоксию тяжелой степени [179].

Большое число работ посвящено постнатальной адаптации кардиоваскулярной системы здоровых и пострадавших от перинатальной гипоксии доношенных новорожденных детей [25; 65; 75; 165]. Однако большинство авторов, уделяющих внимание данной проблеме, освещают ее с позиций гипоксического повреждения собственно миокарда с последующим развитием постгипоксических кардиопатий, имеющих определенные клинично-инструментальные характеристики [75; 165; 186; 187]. Для подтверждения факта повреждения кардиомиоцитов используются лабораторные критерии, такие как уровень тропонина Т [39; 111; 130; 141; 156]. Повышение уровня таких показателей, как КФК-мб и мозговой натрийуретический пептид, зачастую могут быть связаны с физиологическими изменениями в период адаптации [161; 186]. При этом повышенное их содержание обнаружено в пуповинной крови при врожденных пороках сердца и задержке внутриутробного развития и, кроме того, может коррелировать с результатами Эхо-кардиографии (Эхо-КГ). Кроме того, повышение активности КФК-мб и натрийуретического пептида (не изучался в настоящей работе) может сопровождать

повышенную нагрузку на миокард, свидетельствовать о дезадаптации ССС и сохраняться в крови с антенатального периода, в периоде новорожденности и далее в более старшем возрасте [155; 156; 166; 186].

Заслуживает внимания вопрос опосредованного влияния гипоксии на функцию ССС вследствие дисфункции ВНС. Так, еще в 70-х годах XX в. в терапевтической литературе появился термин «цереброкардиальный синдром», связывающий развитие сердечно-сосудистых нарушений с повреждением церебральных экстракардиальных механизмов регуляции при отсутствии другой этиологии поражения сердца и сосудов [3; 54; 102]. По мнению Н.А. Белоконь [19], дисфункции нервной системы принадлежит ведущая роль в становлении гипертрофической кардиомиопатии у детей, перенесших перинатальную энцефалопатию. Гипоксическое повреждение мозговой ткани изменяет баланс симпатической и парасимпатической систем в сторону «симпатикотонии». По данным Шишмаковой М.Ю. [134], при ППЦНС признаки вегетативной дисфункции выявляются у 96,2% детей первых месяцев жизни.

Следствием гипоксии плода является нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности, изменение энергетического обмена миокардиоцитов, значительное уменьшения образования макроэргов в митохондриях. Последнее обуславливает снижение сократительной функции миокарда и нарушение функции синусового узла (СУ). Высокая активность центральных регуляторных механизмов и симпатического отдела ВНС у детей 1-го года жизни являются свидетельством нормального хода онтогенетического развития [12; 88; 124]. Хетагуровой и соавт. [129] на основании наблюдения в течение года за состоянием здоровья детей, перенесших ЦИ, показано, что у 43,2 % доношенных новорожденных детей, независимо от степени тяжести ЦИ, отмечалось расстройство ВНС. При анализе результатов катамнестического наблюдения за состоянием здоровья детей в 6 месяцев проявления расстройства ВНС в сравнении с данными в 3 месяца достоверно уменьшались. По некоторым данным, у 90% 3-летних детей, перенесших перинатальную гипоксию, исходный вегетативный тонус (ИВТ) определяется как «симпатикотонический», а у 2/3 выявляются патологические типы вегетативной реактивности, что является доклиническим маркером

формирования синдрома вегетативных дисфункций и вегето-висцеральных нарушений (ВВН) [115; 123]. Состояние ВНС у детей раннего возраста, перенесших ЦИ в периоде новорожденности, характеризуется дисбалансом парасимпатического и симпатического отдела с преобладанием дефицита последнего [31; 41; 143; 189]. А в возрасте 3-4-х лет у детей с легким перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в анамнезе, ИВТ находится на достаточном регуляторном уровне, который достигается напряжением церебрально-эрготропных систем, что реализуется в более низкой реактивности симпатического отдела ВНС при обеспечении деятельности и компенсируется повышенной двигательной активностью детей [44].

Наблюдения Нароган М.В. и соавт. [90] свидетельствуют о зависимости тяжести поражения ССС от степени повреждения ЦНС: большая частота развития синдрома дезадаптации, значительная выраженность расстройств периферической микроциркуляции, медленное достижение положительной динамики. Антеинтранатальная гипоксия — один из факторов, способствующий развитию аритмии у детей раннего возраста [40; 65]. По данным Тюковой Н.В., частота встречаемости дизритмий в структуре патологии ССС составляет 9% [120]. Экстракардиальные механизмы тахиаритмий включают нарушение нейровегетативной регуляции сердечного ритма. Доказано, что существует тесная связь между состоянием ЦНС и ВНС, аномальными электрофизиологическими свойствами миокарда и СВС [137; 138; 143]. Состояние ССС у детей раннего возраста с резидуальными явлениями ППЦНС характеризуется высокой частотой выявления синдрома вегетативной дисфункции (88,2%), связанных с ним нарушений сердечного ритма и регуляции АД (48,1%) [134].

При клиническом осмотре по данным разных авторов у 58 - 86% новорожденных, независимо от гестационного возраста наиболее характерными являются изменения цвета кожи, обусловленные расстройствами микроциркуляции, в виде бледности, цианоза, мраморности [45; 90]. Расширение сети подкожных венозных капилляров отмечается у 18,75% новорожденных, кроме того, имеют место холодные кисти и стопы и повышенная потливость [54]. Данный факт, по мнению С.Б. Бережанской и соавт. [25], характеризующий патологический

гипердинамический тип гемодинамики, связан с несоответствием кровотока и тканевой перфузией, несмотря на то, что относительное повышение уровня адреналина (на 10 – 15%) способствует дилатации сосудов скелетной мускулатуры и, как следствие, снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Лабильность АД отмечена по разным литературным источникам у 29 – 36,5% новорожденных [23; 134]. При физикальном исследовании сердца наиболее часто у детей, перенесших гипоксию различной степени тяжести, выявляется глухость и расщепление сердечных тонов, тахи-, брадиаритмия, реже ригидность ритма [45; 90]. По данным Домаревой Т.А., изменение звучности тонов выявлялось у каждого 3-го, а брадикардия, тахикардия или аритмия - у каждого 5-го ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию [45]. В течение 1,5 месяцев у большинства детей с ЦИ средней степени тяжести выявляется отчетливая положительная динамика в виде улучшения периферической циркуляции, звучности сердечных тонов, стабилизации сердечного ритма, однако, почти у 70% пациентов появлялась склонность к тахикардии. При этом у детей с ЦИ тяжелой степени к этому возрасту клинические изменения сохраняются с незначительной положительной динамикой [90].

Учитывая, что перенесенная хроническая и острая перинатальная гипоксия является патогенетически значимым фактором развития аритмий у новорожденных [15; 120; 136], не утратила своего диагностического значения электрокардиография (ЭКГ), как скрининговый метод, позволяющий выявить нарушения ритма и проводимости, ишемическое повреждение миокарда, гипертрофию или перегрузку отделов сердца. ЭКГ исследование играет важную роль в раннем выявлении патологии ССС, позволяет на доклиническом этапе выделить детей группы риска и провести превентивные мероприятия [78]. У детей, перенесших гипоксию различной степени тяжести выявлялись нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации [25; 66]. Бережанской С.Б и соавт. описаны нарушения ритма у 90% новорожденных с ЦИ [23].

В исследовании М.В. Нароган и соавт. [90] показано: на 2-й неделе жизни синусовая брадиаритмия имела у 58% новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести, реже синусовая тахиаритмия — у 34%,

а изменения конечной части желудочкового комплекса фиксировались в 100% случаев, при этом неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) выявлялась только у 11% новорожденных с ЦИ 2-й степени. Отмеченная в 80% случаев перегрузка правого желудочка и Р «pulmonale» (54%) косвенно свидетельствовали о повышении давления в МКК. При динамическом наблюдении данной группы детей только у 10% из них в возрасте 1,5 мес. Сохранялись изменения реполяризации, свидетельствующие об умеренной перегрузке правого желудочка [90]. Это может свидетельствовать о благоприятном течении сердечно-сосудистых расстройств у подобных больных на фоне лечения с применением средств, улучшающих метаболические процессы в ЦНС [63; 107; 115]. Однако в исследовании Т.А. Домаревой [45] при оценке ЭКГ в динамике показано, что клинические симптомы дезадаптации ССС у детей с ППЦНС исчезают раньше, чем ЭКГ-признаки. По ее данным, нарушения реполяризации миокарда желудочков сохраняются у 11,1% младенцев второго полугодия жизни. По мере исчезновения патологической неврологической симптоматики не происходит снижения частоты дизритмий: приобретают значимость выраженная синусовая аритмия (66,6%), миграция водителя ритма (46,6%), синоатриальная блокада (САБ) II степени II типа (60%), суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭ) (90%). Отмечены достоверные различия ЭКГ-изменений в зависимости от способа родоразрешения у детей с ЦИ [120]: преобладание синусовой брадикардии и нарушений реполяризации у детей, рожденных путем кесарева сечения, коррелирующее с тяжестью перенесенной ЦИ. Отмечена большая частота встречаемости ST-T нарушений и встречаемости номотопных нарушений ритма, преимущественно синусовой тахикардии, у недоношенных детей независимо от способа родоразрешения [119]. В структуре нарушений ритма у новорожденных с ППЦНС преобладают тахизависимые формы, сочетающиеся с процессами нарушения реполяризации [15; 69; 120]. Синусовая тахикардия отражает активацию симпатoadреналовой системы, как одного из механизмов адаптации [120]. Реже встречаются данные о удлинении интервала QT [90; 119]. Желудочковые тахикардии для детей раннего возраста являются казуистически редкой патологией [138].

В клинической практике существуют доступные информативные методы исследования, позволяющие выявить кардиогенные жизнеугрожающие состояния и способные дать достоверное представление о физиологических изменениях, в том числе, в период сна. К таким методам относится суточное Холтер-мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), являющееся к тому же оптимальной методикой оценки вегетативной регуляции ритма сердца у детей первого года жизни [67; 82; 93; 114; 136]. В работах Т. А. Домаревой и соавт. [45] отмечена высокая распространенность СВЭ (76% — у доношенных и недоношенных), в то время как миграция источника ритма по правому предсердию, А-В диссоциация встречались с меньшей частотой среди доношенных и недоношенных новорожденных, а желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) — только у недоношенных детей. Е.Л. Бокерия [25] выявила СВЭ только у 16,6% доношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. По данным С.Ф. Гнусаева и соав. [42] у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию 1-2-й степени тяжести, по данным ХМЭКГ обнаружены признаки электрической нестабильности миокарда, что подтверждается выявлением нарушений сердечного ритма при проведении ХМ. Тумаева Т.С. [119] приводит следующие результаты ХМЭКГ, проведенного, детям с ЦИ: достоверное снижение средней ЧСС сна, $ЧСС_{\min}$ и $ЧСС_{\max}$, характеризующих уровень реактивности ритма сердца на различные воздействия (сон, пробуждение, кормление, пеленание и т.д.), в сравнении со здоровыми новорожденными, нарушения ритма выявлялись у 89% пациентов. Из нарушений ритма, по ее данным, наиболее часто регистрируется СВЭ (77%), САБ и миграция источника ритма — в 20 и 19% случаев соответственно, а выявляемость пауз сердечного ритма более 1100 мс и QTc более 440 – 460 мс коррелирует с тяжестью перенесенной ЦИ. По данным Т.Ю. Лебедевой и соавт. [72] на основании анализа результатов ХМЭКГ 139 новорожденных детей максимальная длительность пауз составляла у доношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, 786 мс., а у недоношенных без признаков тяжелой перинатальной гипоксии — 816 мс. По мнению Л.М. Макарова и соавт. [79], наиболее информативными параметрами оценки вегетативной регуляции ритма сердца у детей первого года жизни являются показатели pNN50, rMSSD, а период 2-4 месяцев характеризуется ослаблением

активности симпатoadреналовой системы, что ведет к усилению синусовой аритмии и повышенному риску развития нарушений ритма, в первую очередь экстрасистолии.

У детей с гипоксическим поражением ЦНС средней тяжести изменения при Эхо-КГ и доплер-эхокардиографии (ДЭхо-КГ) отмечаются примерно у трети пациентов и имеют негрубый характер. Основную массу выявленных изменений представляют собой малые аномалии развития сердца (МАС). Характер и степень выраженности нарушений центральной, внутрисердечной и легочной гемодинамики находятся в прямой зависимости от степени поражения ЦНС [104]: при поражении ЦНС тяжелой степени характерен гипокинетический тип кровообращения, при средней степени тяжести — гиперкинетический. Однако в 97,8% эти изменения являются преходящими (от 23 до 38 суток жизни).

Повышение давления в системе легочной артерии выявляется у 28% пациентов, перенесших ЦИ, ОАП и пролабирование клапанов — у 17 и 23% соответственно [90]. При этом к возрасту 1,5 месяцев в 57% отмечается улучшение или полное нивелирование ранее выявленных отклонений от нормы. При проведении Эхо-КГ у части детей с ППЦНС выявляется транзиторная дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), характеризующаяся снижением сократительной функции и ударного объема (УО), нарушение кинетики межжелудочковой перегородки (МЖП) и гипертензия в системе легочной артерии [53]. Результаты исследования И.И. Евсюковой и соавт. [46] свидетельствуют о преобладании в первые 6 часов жизни у доношенных новорожденных, перенесших острую гипоксию, гипокинетического типа гемодинамики и сохранение его к 7-му дню жизни у 33% детей.

В литературе обсуждается значимость так называемых малых «ультразвуковых маркеров», отражающих незначительные структурные изменения у плода, которые могут исчезать во время беременности [17; 55; 98; 108]. В частности к ним относится обнаружение «гиперэхогенного внутрисердечного фокуса» [146; 192]. По данным Е.И. Малининой [81], его обнаружение в раннем неонатальном периоде служит доказательством отягощенности внутриутробного периода, обусловленной инфекционной патологией матери и хронической

внутриутробной гипоксией (дистрофия плаценты, снижение кровотока в маточных и пуповинной артериях). Однако, к возрасту одного года указанный феномен имеет место в 4% от первоначально диагностированных случаев и сочетается с достоверно большей встречаемостью МАС, различными дисфункциями СУ и нарушениями процессов реполяризации.

Для новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой степени на 5–7-е сутки жизни характерно сочетание снижения средней скорости кровотока во всех мозговых артериях по данным доплерографии церебральных сосудов и снижения сократимости миокарда и скорости кровотока в аорте [103]

М.И. Агеевой [2], изучившей характер изменений внутрисердечной гемодинамики 203 плодов у женщин с нарушением фетоплацентарного кровотока было установлено, что на стадии адаптации доплерографическим признаком изменения внутрисердечной гемодинамики является увеличение максимальной скорости кровотока через клапаны аорты и легочного ствола, а в условиях централизации кровообращения происходит снижение значений индекса диастолической функции правого желудочка и максимальной скорости кровотока через легочной клапан. Ею также определены доплерографические признаки сердечной недостаточности: снижение скорости кровотока через все клапаны сердца, увеличение значений индекса диастолической функции обоих желудочков, наличие функциональной недостаточности трикуспидального клапана.

Длительность сохранения транзиторной легочной гипертензии (ТЛГ) у детей, перенесших перинатальную гипоксию, зависит от степени зрелости ребенка, а «золотым стандартом» диагностики ТЛГ является Эхо-КГ и ДЭхо-КГ [173; 193; 194]. Она вызывает повышение давления в полости правого желудочка, приводит к смещению МЖП в полость ЛЖ и, как следствие, нарушению диастолической функции ЛЖ и снижению УО [61; 125; 170]. Приводятся данные ДЭхо-КГ, отражающие повышенный риск инфаркта у детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в первые 24 часа жизни по сравнению с детьми в возрасте одного года [148].

У детей с ППЦНС ведущую роль в структуре корреляционных связей формирования функциональных систем играет ВНС. Поиски наиболее

эффективных методов изучения деятельности ВНС, способных дифференцировать активность симпатического и парасимпатического отделов, привели исследователей к разработке метода математического анализа variability сердечного ритма (ВСР) [12; 191]. Нейрогуморальные механизмы регуляции сердечного ритма представляют собой один из наиболее активно изучаемых в настоящее время аспектов клинической кардиологии, в том числе кардиологии раннего возраста. Сердечный ритм отражает фундаментальные регуляторные процессы не только в ССС, но и в организме в целом, так как является основным маркером состояния вегетативной регуляции [65; 76]. Для перинатологии проблема исследования вегетативного статуса крайне актуальна, так как на первом году жизни максимально выражены последствия неблагоприятно протекающего перинатального периода [65; 66]. В целях доклинической диагностики патологии ССС и оценки адаптивных возможностей человека широко применяется кардиоинтервалография (КИГ). По многочисленным литературным данным ВСР, отражающая глобальные регуляторные процессы в организме, может использоваться для прогноза постнатальной адаптации детей, перенесших гипоксию [50; 100; 176]. Результаты КИГ, свидетельствующие о нарушении нейрогуморальной регуляции в виде высокого индекса напряжения (ИН), при чрезмерном напряжении или, наоборот, снижения ИН ниже нормативных показателей при истощении компенсаторно-приспособительных реакций ВНС, могут служить критерием оценки тяжести состояния [3; 23; 114]. Рядом авторов приводятся данные об исключительно симпатической направленности исходного вегетативного тонуса (ИВТ) новорожденных, обусловленной умеренной гиперкатехоламинемией [15; 23; 120; 133]. По мнению Е.Н. Постновой [105], данный тип дисфункции, сохраняясь на протяжении первого года жизни, обуславливает нарушения социальной адаптации ребенка. Причем, по данным О.В. Кулибиной [71], при ЦИ I-й и II-й степени в течение неонатального периода происходит замедление процессов адаптации и имеет место стабильно повышенная активность симпатoadреналовой системы, а при ЦИ III степени происходит гиперактивация симпатoadреналовой системы. Гипер- или асимпатикотоническая вегетативная реактивность, определяемая в ответ на дозированную физическую

нагрузку, преимущественно выявляется у детей с выраженными неврологическими последствиями перенесенной гипоксии [23]. Н. В. Харламова и соавт. [128] при исследовании параметров КИГ у новорожденных, перенесших ППЦНС средней степени тяжести, так же определили повышенный тонус симпатической нервной системы, характеризующийся высокими цифрами ИН и АМо, с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью. Однако в работе Тумаевой Т.С. и соавт. [119] продемонстрировано, что для детей, перенесших ЦИ, оказалось характерным повышение показателей Mean, SDNN, ISDNN, rVSSD, pNN50, что свидетельствует об имеющемся вегетативном дисбалансе в виде ослабления эффектов симпатической активности и усиления вагусных влияний на ритм, не свойственных данному возрасту. По данным спектрального анализа ВСР у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, в возрасте 15-22 дней жизни имеется тенденция к уменьшению выраженности дыхательной синусовой аритмии (снижение показателя HF) и повышения индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) [40]. У детей с синдромом угнетения ВСР ниже, а частота встречаемости нарушений ритма сердца меньше, чем у младенцев с другими синдромами поражения ЦНС [45]. Есть сведения, что снижение активности симпатического отдела ВНС и нарастание активности парасимпатического напрямую зависит от степени тяжести ГИЭ [98; 143].

Ряд авторов приводят данные, что для новорожденных с синдромом угнетения ЦНС характерно снижение электрической активности коры и подкорковых структур головного мозга, сочетающееся с формированием гипокинетического типа гемодинамики и преобладанием «парасимпатикотонии». В свою очередь гиперкинетический тип гемодинамики, связанный с активацией симпатических адренергических механизмов, более характерен для синдрома возбуждения [35; 41; 133]. И.И. Евсюковой и соавт. [46] проанализированы особенности КИГ и состояния центральной гемодинамики у 118 доношенных новорожденных, перенесших острую гипоксию. У всех детей при проведении КИГ было выявлено увеличение АМо и ИН при снижении мощности LF, а восстановление характерной для нормы структуры сердечного ритма происходило только к 7-му дню жизни. В работе Л.Е. Егорской [47] было показано, что

формирование структуры сердечного ритма у перенесших острую гипоксию новорожденных детей тесно связано со становлением циклической организации сна и происходит к концу первой недели. А.Н. Налобина [88] приводит данные об особенностях вегетативной регуляции сердечного ритма у 34 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев, перенесших ЦИ 1-2-й степени. Ею отмечено, что в структуре общей мощности спектра у этих детей было отмечено преобладание очень медленного волнового компонента (VLF) при небольшой доле высокочастотных волн (HF). В зависимости от клинических синдромов поражения ЦНС определены следующие моменты: самый высокий показатель активности симпатического отдела ВНС был отмечен при доброкачественной внутричерепной гипертензии (ВЧГ), а самый низкий – у детей с синдромом двигательной активности и дефицита внимания (СДВГ). В то же время наибольший уровень активности парасимпатического отдела ВНС зарегистрирован у детей с СДВГ, а минимальный — у детей с симптоматическими судорогами и ситуационно обусловленными пароксизмальными расстройствами. По ее данным, у детей с низким ИН зарегистрирован более высокий показатель активности парасимпатического отдела ВНС. По мнению О.Ю. Кочеровой и соавт. [64], особенностью вегетативной регуляции у детей с последствиями ППЦНС в возрасте одного года является более высокая активность парасимпатического отдела ВНС в покое и более выраженная реакция с повышением активности симпатического и снижением парасимпатического отдела в ответ на ортопробу.

Обобщая вышеизложенное, следует заметить, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ППЦНС, влияние ЦИ на функцию ССС у детей в динамике первого года жизни представлено в отдельных публикациях. Результаты комплексных исследований ССС у детей с данной патологией, включающий, кроме клинических, комплекс современных инструментальных методов, в динамике первого года жизни освещены в литературе недостаточно и, зачастую, разноречивы, что определяет актуальность проведенного исследования.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика материала

Для решения поставленных задач сплошным методом был осуществлен набор 190 доношенных новорожденных, госпитализированных из роддомов г. Челябинска с направительным диагнозом «Церебральная ишемия». Работа выполнена на базе неврологического отделения МБУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска (гл. врач — заслуженный врач РФ, к.м.н. Лопатина О.В.). Новорожденные направлялись в специализированное отделение для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

Для подтверждения ЦИ всем пациентам была проведена оценка неврологического статуса, данных инструментальных и лабораторных методов исследования. С целью выявления структурных изменений мозговой ткани была проведена нейросонография (НСГ); признаков гидроцефалии и внутричерепной гипертензии — Эхо-энцефалоскопия (Эхо-ЭС); для исключения травмы шейного отдела позвоночника (ШОП) — ультразвуковое (УЗИ) и рентгенологическое исследование ШОП. Для выявления ранних признаков внутричерепной гипертензии, проявлением которых могут быть «застойные явления» на глазном дне, все дети были осмотрены окулистом. Согласно приказу МЗ и СР РФ № 252 от 04.04.2006 всем детям были проведены клинические исследования крови и мочи, «рутинные» биохимические исследования крови: общий белок, билирубин, активность аминотрансфераз, глюкоза, молочная кислота, а так же определялось кислотно-основное состояние (рН, рСО₂, рО₂, избыток оснований). Для исключения внутриутробных инфекций (токсоплазменной, хламидийной, цитомегаловирусной, герпетической 1-го и 2-го типов), гепатитов В и С проведены исследования крови методом иммуноферментного анализа и цепной полимеразной реакции. Лабораторные исследования проводились в клинической и иммунологической лаборатории (зав. лабораториями — врачи-лаборанты высшей

категории Янцен Е.В., к.м.н. Громова О.А.). По результатам клинико-инструментального неврологического исследования, всем детям, поступившим в стационар, был подтвержден диагноз ЦИ легкой и средней степени тяжести.

Новорожденные с подтвержденным диагнозом «ЦИ» на 2-й неделе жизни (9–12-е сутки) были осмотрены детским кардиологом. Осмотр и обследование детей осуществлялись при симметричном освещении после 1–2-минутной адаптации в развернутом виде, при строгом соблюдении 60-минутного временного интервала между последним и последующим кормлением в стандартизированных условиях: температура воздуха в помещении составляла 24–26⁰С. При клиническом осмотре с оценкой параметров деятельности ССС, состояния периферического кровотока, особое внимание обращалось на наличие симптомов, отражающих дисфункцию ВНС. Всем детям был проведен комплекс инструментальных исследований ССС, включающий электрокардиографию (ЭКГ); ЭХО-кардиографию (ЭХО-КГ); холтер-мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ); кардиоинтервалографию (КИГ).

По результатам клинико-инструментального исследования, проводимого кардиологом, у всех обследованных детей с ЦИ имели место изменения различных показателей деятельности ССС.

Кроме того, всем новорожденным для выявления структурного повреждения миокарда определялось содержание в сыворотке крови изофермента МВ креатинкиназы (КФК-мб) и тропонина-I с использованием иммуноферментной количественной реакции и набора реагентов «Тропонин I- ИФА» (Россия, ООО «Хема», номер по каталогу К291). Референсные значения у здоровых доноров — до 0,5 нг\мл. Исследования проводились в ЦНИЛ ЮУГМУ (заведующая профессор д.м.н. Савочкина А.Ю.). Величина указанных показателей находилась в пределах нормальных значений.

Критерии исключения из дальнейшего исследования:

- пороки развития ЦНС и ССС;
- поражение ЦНС травматического, метаболического и инфекционного генеза;
- лабораторные признаки миокардиальной деструкции;

- невозможность динамического наблюдения за детьми до достижения ими возраста одного года;
- отсутствие информированного согласия родителей на участие в дальнейшем исследовании.

Таким образом, в когортное проспективное сравнительное исследование были включены 64 новорожденных с ЦИ, из них мальчиков — 38 (59,4%), девочек — 26 (40,6%), которые составили основную группу наблюдения. По ходу выполнения работы, для выявления особенностей нарушений функции ССС у детей с различной степенью тяжести ЦИ пациенты основной группы были подразделены на 2 подгруппы: 1-ю составили 12 детей с ЦИ I степени (18,8%), 2-ю — 52 ребенка с ЦИ II степени тяжести (81,2%).

Группу контроля составили 24 здоровых новорожденных ребенка (12 мальчиков и 12 девочек), у которых при осмотре невролога патологии выявлено не было. В условиях детской поликлиники, кроме осмотра кардиолога, им осуществлялось инструментальное исследование ЦНС и ССС, аналогичное по объему, проводимому детям с ЦИ, а также биохимические исследования крови, включая определение содержания в крови КФК-мб и тропонина-I.

Для определения возможных факторов риска развития дисфункции ССС всем детям проводилось изучение медико-биологического анамнеза, включающего характеристику течения беременности и родов, анализ состояния здоровья матери и ближайших родственников, а также данные о динамике состояния обследуемых пациентов за период их пребывания в роддоме.

Оценка анамнестических данных проводилось посредством опроса матерей детей исследуемых групп, а также анализа документации: выписной эпикриз из истории развития новорожденного (форма № 097у), переводной эпикриз новорожденного, истории болезни новорожденного (форма № 003у). Для информации о состоянии здоровья в динамике 1-го года жизни проводился анализ истории развития ребенка (форма 112у).

В связи с тем, что одной из задач нашего исследования являлось определение динамики изменений функции ССС у детей с ЦИ на первом году жизни, повторный осмотр по выписке из стационара пациентов исследуемой группы нами вместе с

неврологом проводился 4-хкратно в течение первого года жизни, а именно в 3, 6, 9, 12 месяцев жизни. Решение о необходимости повторного неврологического инструментального исследования диктовались наличием сохраняющейся неврологической симптоматики. При клиническом осмотре проводился анализ весоростовых показателей пациентов, состояния их здоровья, параметров функционирования ССС (ЧСС, ЧД, АД) и выявление признаков дисфункции ВНС. Измерение АД осуществлялось по методу Короткова. Длина тела ребенка измерялась в положении лежа, масса тела определялась путем взвешивания с последующим вычислением SDS ИМТ [95]. Инструментальное исследование ССС проводилось всем пациентам основной и контрольной групп в возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев в объеме, аналогичном первоначальному: ЭКГ, ЭХО-КГ, КИГ, ХМ.

Пациенты, перенесшие ЦИ, на протяжении первого года жизни согласно клиническим рекомендациям получали терапию последствий перинатального поражения ЦНС: дифференцированно, в зависимости от клинических проявлений проводилась сосудистая, метаболическая, аминокислотная терапия, ноотропы, по показаниям — диуретическая и антиспастическая терапия [56; 57; 58; 59].

Учитывая факт того, что значения АСТ, КФК-мб и Тропонина-I у всех новорожденных, включенных в исследование, находились в пределах нормальных значений, указывая на отсутствие миокардиальной деструкции, повторного определения уровня данных показателей в динамике наблюдения нами не проводилось.

2.2. Инструментальные методы исследования нервной и сердечно-сосудистой систем

С целью выявления признаков структурных аномалий мозговой ткани (кровоизлияния, гипоксические изменения, ПВЛ, кисты и др.) проводилась НСГ с использованием микроконвексного датчика 3CRF. Исследование проводилось по общепринятой методике в положении обследуемых на спине с применением стандартного доступа через большой родничок.

Для выявления признаков внутричерепной гипертензии, гидроцефалии и

смещения срединных структур мозга проводилась ЭХО-ЭС. Исследование проводилось по стандартной методике в положении обследуемых на спине в А+Р и А+М режимах с симметричных точек головы слева и справа.

Для исключения травматических повреждений мышечно-связочного аппарата ШОП проводилась УЗИ с использованием микроконвексного датчика 3CRF. Исследование проводилось по стандартной методике с проведением функциональных проб (сгибание и разгибание ШОП). Патологическим считалось смещение более 2,5 мм. Исследования проводились врачами отделения функциональной диагностики Школенко С.А. и Цунским Н.В.

Интерпретация результатов инструментальных методов исследования состояния нервной системой, проводимых врачом отделения функциональной диагностики, осуществлялась лично автором.

ЭКГ — метод, позволяющий выявить нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации миокарда, играет основную роль в раннем выявлении детей, страдающих патологией ССС. ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм в секунду на электрокардиографе ЭК1Т – 1\3 – 07 «Аксион». Анализ показателей осуществлялся лично автором по общепринятой методике с учетом особенностей электрокардиограммы у новорожденного ребенка [94; 107; 138].

Всем пациентам, проводилось эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу [158; 173]. Трансторакальная Эхо-КГ выполнялась врачом ультразвуковой диагностики высшей категории Третьяковой С.А. на ультразвуковом диагностическом аппарате «MySono U6 RUS» (Корея); результаты регистрировались на принтере с тепловой фотобумагой. Исследование проводилось по методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (2006 г.) [170; 183; 194]; использовался датчик с частотой 7,5-12 МГц. Данная методика включает исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне кончиков створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Для исключения влияния фаз дыхания на конечные результаты значения морфофункциональных показателей левых камер усреднялись

по трем последовательным сердечным циклам.

Полученные эхокардиографические параметры были разделены на структурно-геометрические и функциональные показатели.

1. Структурно-геометрические показатели сердца:

- продольный размер левого предсердия (ЛП), см;
- конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), (см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), (см);
- конечно-диастолический объем (КДО), (мл);
- конечно-систолический объем (КСО), (мл);
- базальный размер правого желудочка (ПЖ), (см);

2. Функциональные показатели.

Систолическая функция миокарда левого желудочка оценивалась по следующим показателям:

- ударный объем левого желудочка (УО), (мл);
- фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВЛЖ), (%), рассчитанная по Simpson;
- коэффициент укорочения ЛЖ, %;
- ударный индекс, $\%/m^2$;
- минутный объем кровообращения вычислялся по формуле $МО=УО*ЧСС$.

По данным доплерографического исследования, оценивали пиковую скорость аортального потока ($Ao V_{max}$, м/с) и пиковую скорость потока легочной ствола ($PV V_{max}$, м/с).

Для оценки состояния автономной регуляции исследовали вариабельность сердечного ритма методом КИГ на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21\26 «Энцефалан-131-03» с программным обеспечением анализа сердечного ритма. Исследование проводилось согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества Кардиологии и Североамериканского общества электрофизиологии и сердечного ритма. Для расчета параметров КИГ производилась регистрация ЭКГ по одному каналу (II отведение). Для проведения исследования детям накладывались электроды на грудную клетку в области 2-го межреберья слева и справа от грудины по среднеключичной линии. Для оценки исходного

вегетативного тонуса исследование проводили в горизонтальном положении в состоянии покоя. Длительность записи составляла от 2-х до 3-х минут (необходимое для анализа количество кардиоциклов — 250).

Для оценки состояния автономного гомеостаза применялись временные и спектральные показатели [12; 31]. К временным показателям относятся:

- SDNN-стандартное отклонение для всех выбранных интервалов RR(мс);
- r-MSSD-среднеквадратичное отклонение разностей между продолжительностями последовательных интервалов RR, отражающее степень концентрации сердечного ритма.

Одновременно оценивались следующие спектральные показатели:

- TP (суммарная мощность спектра) — характеризует общий уровень нейрогуморальной регуляции (табл. 1);
- %VLF — нормализованный индекс медленных волн II порядка ($VLF = VLF / (VLF + HF) \times 100\%$), отражает активность межсистемного уровня управления;
- %HF — нормализованный индекс дыхательных волн ($HF = HF / (LF + HF) \times 100\%$), отражает относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции;
- %LF — нормализованный индекс, индекс медленных волн I порядка ($LF = LF / (LF + HF) \times 100\%$), отражает уровень симпатического звена регуляции;
- соотношение LF/HF (индекс вагосимпатического баланса) — отражает относительную активность подкоркового симпатического нервного центра (табл. 2).

Таблица 1 — Интерпретация по TP

Диапазон значений TP	Интерпретация по TP
$TP < 700 \text{ мс}^2$	Очень низкий уровень нейрогуморальной регуляции
$700 \leq TP < 1000 \text{ мс}^2$	Низкий уровень нейрогуморальной регуляции
$1000 \leq TP < 1200 \text{ мс}^2$	Умеренно сниженный уровень нейрогуморальной регуляции
$1200 - 2000 \text{ мс}^2$	Средний уровень нейрогуморальной регуляции
$> 2000 \text{ мс}^2$	Высокий уровень нейрогуморальной регуляции

Таблица 2 — Интерпретация по LF\HF

Диапазон значений LF/HF	Интерпретация по LF/HF
$LF/HF < 1,0$	Выраженное преобладание парасимпатического отдела ВНС
$1 \leq LF/HF < 1,5$	Умеренное преобладание парасимпатического отдела ВНС
$1,5 \leq LF/HF < 2,5$	Нормальный вегетативный баланс
$2,5 \leq LF/HF < 3,5$	Умеренное преобладание симпатического отдела ВНС
$LF/HF \geq 3,5$	Выраженное преобладание симпатического отдела ВНС

Количественные показатели определялись дважды: исходно в покое в течение 2-3-х минут (min 250 кардиоциклов) ребенок находился в положении лежа в спокойном состоянии, как правило, на руках у матери, а также после проведения функциональных проб — ребенок до 6-месячного возраста сосал грудь, в возрасте 6 месяце – находился в вертикальном положении на руках у матери («пассивная» ортопроба), в возрасте 9 месяцев и 1 года — вертикальное положение (возможно с поддержкой — при неуверенном стоянии).

При поведении КИГ исходно и при выполнении пробы автоматически рассчитывался показатель ИН. Для определения вегетативной реактивности (ВР) автоматически вычислялось отношение ИН2 (ортоположение или сосание)/ИН1 (в покое): $ВР = ИН2/ИН1$. Выделяли 4 типа ВР: нормальный ($ИН2/ИН1 = 0,7-1,5$), симпатикотонический ($ИН2/ИН1 = 1,5-2,5$) гиперсимпатикотонический ($ИН2/ИН1 > 1,5$) и асимпатикотонический ($ИН2/ИН1 < 0,7$).

Кроме того, оценивались интегральные показатели автономного гомеостаза и уровня адаптации:

- Амо (амплитуда моды) — отражает меру мобилизирующего влияния парасимпатического показателя;
- $ВР_1$ (вариационный размах) — степень вариативности значений, разность между max и min значением RR-интервала;
- ИН (индекс напряжения) — отражает степень напряжения нейрогуморальных механизмов регуляции (табл. 3);
- ИВР (индекс вегетативного равновесия) — указывает на соотношение m/y

активностью симпатического и парасимпатического отделов;

– ВПР (вегетативный показатель ритма) — позволяет судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса;

– ПАПР (показатель адекватности процессов регуляции) — отражает соответствие между активностью симпатического отдела ВНС и ведущим уровнем функционирования синусового узла.

Таблица 3 — Интерпретация по ИН

Диапазон значений ИН	Интерпретация по ИН
$70 \leq \text{ИН} < 150$ у.е.	Нормальное напряжение регуляторных систем
$150 \leq \text{ИН} < 300$ у.е.	Умеренное напряжение регуляторных систем
$300 \leq \text{ИН} < 600$ у.е.	Выраженное напряжение регуляторных систем
$\text{ИН} \geq 600$ у.е.	Перенапряжение (дезадаптация) регуляторных систем

Интерпретация результатов, полученных в исследовании, осуществлялась по 5 критериям ПАРС (итоговая оценка адекватности регуляторных систем), по каждому из которых оценивается определенный параметр и формируется диагностическое заключение:

– суммарный эффект регуляции по показателям ЧСС (оценивается по показателям ЧСС);

– суммарная активность регуляторных механизмов (определяется по ВР);

– вегетативный гомеостаз (определяется по ВР и Амо);

– активность вазомоторного центра, регулирующего сосудистый тонус (определяется по %LF);

– активность сердечно-сосудистого подкоркового нервного центра или надсегментарных уровней регуляции (определяется по %VLF).

Интерпретация по критериям ПАРС:

– состояние оптимального рабочего напряжения;

– умеренное напряжение регуляторных систем с вовлечением дополнительных функциональных резервов;

– выраженное напряжение регуляторных систем с активной мобилизацией защитных механизмов;

- перенапряжение регуляторных систем;
- истощение регуляторных систем;
- срыв адаптационных механизмов регуляции.

Холтер-мониторинг ЭКГ (ХМ-ЭКГ) проводился с использованием комплекса «Кардиотехника – 04 – 8М» (Россия) в течение 24 часов, регистрировались 3 канала ЭКГ (V4M, Y, V6M). Интерпретация результатов проводилась в программе «KTResult 3.0». Оценивались показатели суточной ЧСС: максимальной, минимальной и средней ЧСС. Циркадный индекс (ЦИ) рассчитывался как отношение средней дневной ЧСС к средней ночной ЧСС. Помимо нарушений ритма и проводимости при ХМ-ЭКГ оценивались показатели реполяризации: продолжительность и дисперсия интервала QT. Среднесуточная продолжительность интервала QT (QTc) рассчитывалась автоматически по формуле Базетта ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). По данным литературы продолжительность интервала QT может рассматриваться в качестве предиктора внезапной сердечной смерти и в норме не должна превышать 460 мс у детей раннего возраста [78; 172]. Дисперсия интервала QT характеризует разницу между минимальной и максимальной продолжительностью интервала QT. Нормальные значения дисперсии интервала Q-T в детском возрасте составляют 55 ± 30 мс.

Также, по данным ХМЭКГ, оценивались дополнительные среднесуточные параметры ВСР. При оценке спектральных показателей учитывались абсолютные значения мощности колебаний низких, высоких и очень низких частот. Интерпретация временных маркеров ВСР проводилась с учетом следующих показателей:

- pNN50 — процентное отношение числа последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50 мс, к общему числу кардиоциклов, для суждения о степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим;
- SDNN-i — среднее значение среднеквадратичных отклонений временного окна;
- SDANN-i — среднеквадратичное отклонение среднего значения временного окна для выбранных интервалов RR.

Весь объем исследований и интерпретация полученных результатов ЭКГ, ХМЭКГ и КИГ, а также интерпретация результатов ДЭхо-КГ, проводимых врачом отделения функциональной диагностики, осуществлялась лично автором.

Общий объем исследований, проведенный в ходе работы, представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Объем проведенных инструментальных и лабораторных исследований

Методы исследования	Аппаратура	Общее кол-во
«Клинический» анализ крови и мочи	Гематологический анализатор Celltac α MEK-6400K (Япония) Полосочный мочевой анализатор Uriscan Pro (Испания)	493
«Рутинные» биохимические исследования крови	Автоматический биохимический анализатор Sapffire 400 (Япония). Полуавтоматический биохимический фотометр Clima MC-15 (Испания).	255
Кислотно-щелочное состояние крови	Анализатор газов и КЩС крови ABL 5 (Радиометр), Дания.	190
Исследование крови на ВУИ	Ридер для ИФА Multiscan Multisoft (Финляндия)	190
Тропонин I	Биохимический и иммуноферментный автоматический анализатор «Biochem Analette» (HTI, США).	172
НСГ	Система ультразвуковой диагностики медицинской экспертного класса LOGIQ S8 (США)	304
ЭХО-ЭС	Многооконный ультразвуковой медицинский прибор ЭХО-энцефалоскоп «СОНОМЕД 315М» ^R (Россия).	209
УЗИ ШОП	Система ультразвуковой диагностики медицинской экспертного класса LOGIQ S8 (США)	236
ЭКГ	Электрокардиограф одно\ трехканальный ЭК1Т – 1\3 – 07 «Аксион»	497
ЭХО-КГ	Ультразвуковой цифровой диагностический сканер MySono U6-RUS (Корея)	497
КИГ	Электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21\26-»Энцефалан-131-03» (Россия)	497
ХМ	Комплекс «Кардиотехника – 04 – 8М» (Россия.)	378
Всего обработано единиц информации		3.918

2.3. Методы статистической обработки материала

Обработка полученных результатов выполнена на ПВЭМ с помощью пакета статистических программ SPSS Statistic (версия 17) и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2003 для Windows XP [110]. Для удобства подготовки массива клинико-физиологических параметров детей и их матерей была разработана формализованная карта, на основании которой создана компьютерная база данных [42; 99].

Первоначально проведен анализ вида распределения изучаемых количественных признаков в каждой группе сравнения отдельно с помощью критерия Шапиро-Уилка. В том случае, когда нулевая гипотеза о соответствии распределения признака закону нормального распределения отвергалась и принималась альтернативная, для статистического анализа были использованы непараметрические методы, данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (P25 и P75).

Для суждения о достоверности различий количественных признаков в независимых группах были использованы критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. При 3-х и более повторных наблюдениях — критерий Фридмана, с последующим попарным сравнением в двух связанных или зависимых группах с помощью критерия Уилкоксона.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Сравнение групп по качественным признакам, изучаемым в динамике, проведено на основании вычисления критерия Мак Нимара. Статистически значимым и во всех случаях считались различия при $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязи клинико-лабораторных параметров использовали корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank order correlations). Оценка коэффициентов корреляции была общепринятой: 0 — связи нет, до 0,3 — слабая связь, от 0,3 до 0,7 — средняя степень связи; от 0,7 до 0,99 — высокая степень связи, 1 — полная (функциональная) связь.

Глава 3.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

3.1. Особенности анамнеза, неврологического статуса новорожденных с церебральной ишемией

Основополагающими для последующего развития ребенка являются условия внутриутробного развития плода. Функциональная система «мать—плод—новорожденный» является наиболее чувствительной к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, влияющих на уровень гинекологической и соматической заболеваемости, что ведет к нарушению течения беременности и родов [1]. Нами проанализированы данные акушерско-гинекологического анамнеза (АГА) и соматического статуса матерей, новорожденных с ЦИ. Проведено сравнение полученных сведений с таковыми у матерей детей группы контроля (здоровые дети).

Средний возраст матерей новорожденных с ЦИ составил $28 \pm 0,62$ лет, в группе сравнения — $28 \pm 0,83$ лет. Все дети были доношенными, от срочных родов.

Большинство детей с ЦИ было рождено от первой беременности (59,4%) и первых родов (68,8%), тогда как в группе контроля 50% детей — от второй беременности и вторых родов ($p=0,000$ и $p=0,004$ соответственно). Порядковый номер настоящей беременности и родов у матерей новорожденных детей в зависимости от тяжести ЦИ представлен в таблице 5.

Таблица 5 — Порядковый номер беременности и родов у матерей новорожденных детей с ЦИ различной степени тяжести

Показатель		1 под группа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение Р
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Порядковый № беременности	I	5	41,7	33	63,5	4	16,6	p2 = 0,000
	II	1	8,3	7	13,5	12	50	p2 = 0,001; p3 = 0,025
	III	4	33,3	6	11,5	2	8,4	
	IV	1	8,3	1	1,9	4	16,6	p2 = 0,025
	V и более	1	8,3	5	9,6	2	8,4	
Паритет	I	6	50,0	38	73,1	8	33	p2 = 0,002
	II	4	33,3	11	21,1	12	50	p2 = 0,016
	III	2	16,7	3	5,8	3	12,5	
	IV и более	-		-		1	4,1	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы, порядковый номер беременности и паритет у матерей пациентов с ЦИ I и II степени были аналогичны.

Срок постановки на учет по беременности для матерей новорожденных с ЦИ, вне зависимости от степени тяжести, составил $9,0 \pm 0,4$ недель, в группе контроля — $8,4 \pm 0,6$ недель.

Указания на отягощенный АГА имели место у 75% матерей пациентов с ЦИ (p=0,039), причем у каждой второй из них — в виде сочетания нескольких факторов. В группе контроля этот показатель составил 50%, а сочетание факторов имело место у 33% женщин (p=0,075). Наиболее часто у матерей новорожденных с ЦИ имел место предшествующий настоящей беременности искусственный аборт: 35,9% против 8,3% в группе сравнения (p=0,015). Данные акушерского анамнеза матерей новорожденных, в зависимости от степени тяжести ЦИ, представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Акушерский анамнез матерей новорожденных детей с ЦИ различной степени тяжести

Признак	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Самопроизвольный выкидыш	-	-	5	9,6	3	12,5	
Искусственный аборт	7	58,3	16	30,8	2	8,3	p2=0,042; p3=0,003
Рубец на матке	1	8,3	7	13,5	5	20,8	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы 6, достоверных различий по частоте регистрации отягчающих акушерский анамнез факторов у матерей новорожденных, в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ, выявлено не было.

Экстрагенитальная патология является тем неблагоприятным фоном, на котором ограничиваются возможности адаптивных механизмов организма, что приводит к возникновению осложнений как самой беременности, так и родов и послеродового периода [1]. По результатам анализа медицинской документации, 64,1% матерей новорожденных с ЦИ имели отклонения в состоянии здоровья, в контрольной группе — 58,3%. В структуре экстрагенитальной патологии (табл. 4) преобладали заболевания III класса по Международной классификации болезней (МКБ X). У матерей новорожденных с ЦИ, по сравнению с группой контроля, по структуре нозологических форм различий не было. Тем не менее, имелись различия по частоте встречаемости патологии, обозначенной в разных классах МКБ X. Так, у матерей новорожденных с ЦИ чаще, чем в группе сравнения, имели место болезни крови и кроветворных органов, представленные железодефицитной анемией легкой степени (56,3%, p=0,001) и болезни мочеполовой системы (XIV кл. по МКБ X) —

40,6%, $p=0,012$. Среди женщин, дети которых были рождены с клинико-инструментальными признаками ЦИ, патология сердца и сосудов встречалась в 4 раза чаще, по сравнению со «здоровой» группой (39,1% против 8,3%, $p=0,005$). АГ регистрировалась в 12,5% случаев. Структура экстрагенитальной патологии матерей новорожденных с ЦИ различной степени тяжести представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Структура экстрагенитальной патологии матерей новорожденных детей с ЦИ различной степени тяжести

Класс заболеваний по МКБ 10-го пересмотра (Женева, 1989 г.)	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов	8	66,6	28	53,8	3	12,5	$p_2=0,002$; $p_3=0,005$
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	3	25	8	13,5	2	8,3	
Класс IX. Болезни системы кровообращения	6	50	19	36,5	2	8,3	$p_3=0,009$
– ПМК с регургитацией	-		5	9,5	-		
– нарушения ритма	-		3	5,8	-		
– артериальная гипертензия	4	33,3	4	7,7	1	4,1	$p_1=0,035$; $p_3=0,034$
– артериальная гипотензия	1	8,3	4	7,7	2	8,3	
– варикозная болезнь нижних конечностей неосложненная	1	8,3	3	5,8	1	4,1	
Класс XI. Болезни органов пищеварения	-	-	3	5,8	5	20,8	
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	6	50	20	38,5	3	12,5	$p_2=0,031$; $p_3=0,036$

Примечание: p_1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p_2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p_3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы, частота встречаемости АГ была выше у

матерей пациентов 1-й подгруппы, чем во 2-й. Несмотря на то, что АГ может быть причиной развития ЦИ у новорожденного [1; 10; 125], по нашим данным, зависимости степени тяжести ЦИ у детей от наличия у матери АГ выявлено не было. Пролабирование створок митрального клапана (ПМК) с регургитацией и различные нарушения ритма регистрировались только у матерей пациентов 2-й подгруппы. 25% матерей 2-й подгруппы наблюдения имели несколько хронических заболеваний ($p=0,124$).

По данным «инфекционного скрининга» во время беременности у 31,3% матерей новорожденных с ЦИ выявлялись Ig G к возбудителям различных инфекций, из них 80% — к цитомегаловирусной (ЦМВ), 65% — к герпетической 1 и 2-го типов (ВПГ), 10% — к токсоплазменной. Однако методом ИФА в сыворотке крови Ig M к вышеперечисленным инфектам не определялись, методом ПЦР возбудитель обнаружен не был. Данная ситуация была расценена, как «носительство АГ», лечение не проводилось. В группе контроля уровень носительства составил 16,7%. Различий по частоте встречаемости во время беременности кольпитов, цервицитов, баквагинозов и перенесенных ОРВИ в данных группах сравнения не выявлено.

При анализе семейного анамнеза у новорожденных с ЦИ отягощенность по патологии ССС выявлена в 43,8%, а в группе контроля — в 16,7% ($p=0,024$). Эпизоды сердечно-сосудистых катастроф отмечены у 15,6% родственников новорожденных с ЦИ ($p=0,056$). Среди родственников детей контрольной группы сердечно-сосудистых катастроф отмечено не было. Не было выявлено различий отягощенности семейного анамнеза у пациентов в зависимости от тяжести перенесенной ЦИ.

При анализе патологии, на фоне которой протекала беременность у матерей новорожденных с ЦИ, обращала на себя внимание высокая частота встречаемости угрозы прерывания беременности (УПБ) на различных сроках (45,3%) и токсикоза 1-й половины беременности (32,8%), тогда как в группе контроля — эти показатели составили соответственно 20,8% ($p=0,049$) и 8,3% ($p=0,028$). Анемия у женщин основной и контрольной группы выявлялась практически с одинаковой частотой

(45,3% и 37,5% соответственно). ХФПН диагностировалась только у матерей основной группы (17,2%, $p=0,103$).

Характеристика течения настоящей беременности у матерей новорожденных, перенесших ЦИ различной степени тяжести, представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Особенности течения беременности у матерей новорожденных с ЦИ различной степени тяжести

Признак	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Преэклампсия	2	16,7	-		-	-	
Угроза прерывания беременности	5	41,7	24	46,2	5	20,8	$p_2=0,044$
Рвоты беременных	1	8,3	20	38,5	2	8,3	$p_1=0,042$ $p_2=0,007$
Анемия	5	41,7	24	46,2	9	37,5	
Тромбофилии	3	25,0	6	11,5	2	8,3	
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	1	8,3	10	19,2	-	-	$p_2=0,089$

Примечание: p_1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p_2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p_3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы, ранний токсикоз в виде рвот беременных имел место у матерей новорожденных с ЦИ II степени тяжести чаще, чем при I-й степени ($p=0,042$). Частота регистрации УПБ и ХФПН у матерей 2-й подгруппы, в отличие от 1-й, превышала аналогичные показатели группы контроля.

Патологическое течение беременности оказывает влияние не только на антенатальный период развития ребенка, но и во многом определяет особенности течения родового акта [1]. Срок гестации в группах новорожденных с ЦИ и здоровых детей не различался, составляя $39 \pm 0,2$ нед.

Осложненное течение родового акта имело место у 48,4% матерей детей с ЦИ, в группе контроля этот показатель составил 16,7% ($p=0,007$). Оперативные роды, дискоординированная родовая деятельность и преждевременное излитие

околоплодных вод имело место с одинаковой частотой у матерей новорожденных с ЦИ и в группе контроля. Данные об особенностях течения родов у матерей новорожденных с ЦИ различной степени тяжести представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Особенности течения родов у матерей новорожденных с ЦИ различной степени тяжести

Характеристика интранатального периода	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение Р
	абс	%	абс	%	абс	%	
Оперативные роды	1	8,3	21	40,4	9	37,5	p1=0,008 p3=0,038
Стремительные роды	-	-	2	3,8	-	-	
Дискоординированная родовая деятельность	1	8,3	5	9,6	1	4,1	
Роды в тазовом предлежании	-	-	3	5,8	-	-	
Преждевременное излитие околоплодных вод	2	16,7	5	9,6	3	12,5	
Безводный период более 12 часов	-	-	7	13,5	-	-	
Акушерские пособия	-	-	2	3,8	-	-	
Мекониальные воды	-	-	5	9,6	-	-	
Дистоция плечиков	-	-	2	3,8	-	-	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Как следует из данных табл. 9, у матерей, дети которых имели ЦИ II степени тяжести, оперативное родоразрешение и осложнения родового акта регистрировались чаще, чем при I степени тяжести ЦИ (84,6% против 33,3%) p=0,000. Стремительные роды, роды в тазовом предлежании, безводный период свыше 12 часов, дистоция плечиков, применение акушерских пособий (наложение акушерских щипцов и вакуумэкстракция системой kiwi), экстренное оперативное родоразрешение, проводимое, как правило, при выраженном страдании плода (3,8%), а также мекониальные воды, как показатель крайней степени гипоксии

плода, имели место только у матерей пациентов с ЦИ II степени.

Таким образом, на развитие ЦИ у новорожденных детей и степень ее тяжести оказывало влияние наличие осложнений во время родов у их матерей. Так, у детей, рожденных от патологических родов, риск возникновения ЦИ в 6,4 раза превышал риск развития таковой при физиологическом течении родового акта. При этом риск развития ЦИ II степени в процессе патологических родов в 5,2 раза превышал риск развития ЦИ I степени.

Патология пуповины в процессе родов была выявлена у 5,7% случаев в подгруппе новорожденных с ЦИ II степени тяжести, из них 3,8 % — короткая пуповина, 1,9% — истинный узел пуповины. Тугое обвитие пуповины вокруг шеи имели при рождении 16,7% новорожденных с ЦИ I степени и 19,2% — с ЦИ II степени. У 3,8% пациентов с ЦИ II степени в процессе родов была отмечена аспирация околоплодных вод.

Таким образом, анализ анамнестических данных, клинических показателей состояния здоровья матерей и уточнение особенностей течения родового акта позволили выявить возможное влияние перинатальной патологии на процессы морфофункционального созревания плода и, как следствие, нарушение процессов адаптации всех органов и систем новорожденного к условиям внеутробного существования. Так, несмотря большую частоту выявления «исходных» анемии и патологии ССС, УПБ, ХФПН у матерей основной группы наблюдения, по сравнению с группой контроля, зависимости между частотой наличия этих факторов и степенью тяжести перенесенной ЦИ у новорожденных детей выявлено не было. При этом, у матерей пациентов с ЦИ II степени, чаще чем при I-й степени, имели место ранний токсикоз в виде рвот беременных и осложненное течение родов.

Ведущим симптомом асфиксии новорожденных, как известно, является нарушение дыхания, приводящее к изменению сердечной деятельности и, как следствие, гемодинамики, а также нарушению нервно-мышечной проводимости и рефлексов [129; 175]. Степень тяжести асфиксии оценивалась по шкале Апгар.

Таблица 10 — Оценка по шкале Апгар новорожденных с ЦИ различной степени тяжести

Время	Баллы	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n = 24)		Значение Р
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1 мин.	0-3	-		1	1,9	-		
	4 - 6	-		9	17,3	-		p2=0,050
	7 и более	12	100	42	80,8	24	100	p2=0,026
5 мин.	4 - 6	-		2	3,8	-		
	7 и более	12	100	50	96,2	24	100	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Как следует из представленных в табл. 10 данных, 19,2% пациентов со II степенью тяжести ЦИ на 1-й минуте жизни имели место признаки асфиксии средней и тяжелой степени (p=0,026). На 5-й минуте жизни признаки перенесенной асфиксии сохранялись у 3,8% новорожденных этой группы.

Факторы, отягощающие течение беременности, могут вызвать различные варианты нарушения внутриутробного развития плода [1; 16]. По весоростовым показателям дети сравниваемых групп достоверно не отличались друг от друга: вес при рождении у пациентов основной группы составлял от 2.520 до 4.810 г. (Me = 3.290 г.), а контрольной величина от 2.720 до 4.300 г. (Me = 3.270 г.). Индекс массы тела детей обеих групп, независимо от факта перенесенной ЦИ, составляя 13,08 кг\м², соответствовал нормативным показателям [95].

Из операционно-родового блока 50% новорожденных с ЦИ II степени были переведены в ПИТ (p=0,000), из них 3,8% — по тяжести состояния первоначально в ОРИТ. Все новорожденные с ЦИ I степени и дети группы контроля (здоровые дети) сразу переводились в палату «мать и дитя».

На 2-3-е сутки жизни в условиях роддома всем детям проводилось лабораторное исследование, включающее общий и биохимический анализы крови. Среди всех анализируемых показателей обращал на себя внимание уровень гематокрита периферической крови (Ht), являющегося одним из основных

факторов, определяющих вязкость крови, который у пациентов с ЦИ, не выходя за пределы допустимых значений для этого возраста, был выше, чем у здоровых детей группы контроля: 56,0% (53,5–61,5) против 50,5% (47,8–53,3), $p=0,027$ [74]. Причем, у пациентов 1-й подгруппы наблюдения его величина составила 62,0% (51,5–63,0), 2-й подгруппы — 56,0% (54,2–60). Мы обратили на это внимание, так как в литературе есть сведения, что нарастание величины Ht крови у новорожденных, перенесших ЦИ, кроме всего прочего, может сопровождаться уменьшением величины ряда линейных размеров и объемных характеристик сердца, регистрируемых при Эхо-КГ [124; 184], отражая тенденцию к увеличению ригидности и снижению контрактильной способности миокарда. Достоверных различий по другим параметрам периферической крови и показателям биохимического состава крови в сравниваемых группах не получено.

Таким образом, большинство детей с ЦИ были рождены от первой беременности и первых родов. 75% матерей новорожденных с ЦИ имели отягощенный ОАГА. Наиболее частым отягощающим фактором АГА являлся искусственный аборт. При наличии различной экстрагенитальной патологии у матерей новорожденных с ЦИ, чаще диагностировались железодефицитная анемия, болезни мочеполовой системы, патология ССС. В семейном анамнезе 43,8% женщин имели место указания на отягощенность по патологии ССС, у 15,6% — на наличие у родственников сердечно-сосудистых катастроф. Беременность у 45,3% женщин протекала на фоне угрозы прерывания на различных сроках. Решающую роль играли особенности течения родового акта, в частности ПИОПВ, дискоординированная родовая деятельность, безводный период более 12 часов и другие, имевшие место у половины матерей детей с ЦИ. Нами не обнаружено зависимости тяжести проявлений ЦИ у новорожденных от наличия у матерей патологии ССС.

При первичном осмотре невролога в роддоме на 2-3-е сутки жизни у 37,5% новорожденных с диагностированной ЦИ имела место моносимптоматика, у 62,5% — сочетание различных синдромов. Ведущим клиническим проявлением ЦИ являлся синдром угнетения, который имел место у 42,2% пациентов. Несколько реже диагностировался синдром гипервозбудимости — в 28,1% случаев.

Проявления синдрома ВВН имели место у 37,5% детей, гипертензионно-гидроцефальный — у 6,3%

Выявленные изменения неврологического статуса новорожденных с различной степенью тяжести ЦИ представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Синдромы поражения ЦНС, выявленные у новорожденных детей с ЦИ различной степени тяжести при первичном осмотре невролога

Синдромы поражения ЦНС	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Значение Р
	Абс.	%	Абс.	%	
Синдром угнетения	1	8,3	26	50	p=0,009
Синдром гипервозбудимости	4	33,3	14	26,9	
Синдром вегето-висцеральных нарушений	6	50	18	34,6	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	1	8,3	3	5,8	

Примечание: р — уровень достоверности различий между 1-й и 2-й подгруппами.

Как следует из данных, представленных в таблице, синдром угнетения был диагностирован у 50% пациентов с ЦИ II степени (p=0,009), тогда как у каждого второго новорожденного с ЦИ I степени имел место СВВН (p=0,34).

За время пребывания в роддоме 52 новорожденным (81,3%) на 2-4-е сутки жизни была проведена НСГ. Признаки поражения ЦНС были выявлены в 76,9% случаев. Отсутствие признаков поражения головного мозга по данным НСГ у части новорожденных с ЦИ по-видимому закономерно в связи с тем, что в литературе имеются указания, что признаки НСГ, характеризующие острую гипоксию головного мозга, могут не развиваться в первые 2-3-е суток жизни в варианте, при котором она определялась бы эхографически [14; 168]. В целом, по данным НСГ, частота выявления патологии ЦНС была выше у пациентов с более выраженной степенью тяжести ЦИ: у 50% — с ЦИ I степени, у 83,3% — с ЦИ II степени (p=0,038).

Все дети с диагнозом «ЦИ» были переведены из роддома в неврологическое отделение. Средний возраст детей при переводе составил $6 \pm 0,4$ дней.

В неврологическом отделении ДГКБ № 8 для подтверждения диагноза ЦИ и

определения степени ее тяжести было проведено комплексное клинико-инструментальное исследование состояния ЦНС. При повторном клиническом обследовании было отмечено, что среди выявленных синдромов поражения ЦНС на 6-8-е сутки жизни у детей с ЦИ наиболее часто имели место синдром двигательных нарушений (СДН) — 93,7% и СВВН (98,1%). У всех пациентов имели место различные сочетания синдромов поражения ЦНС. Неврологический статус новорожденных с ЦИ различной степени тяжести на 6-8-е сутки жизни представлен в таблице 12.

Таблица 12 — Неврологический статус новорожденных с ЦИ различной степени тяжести в возрасте 6-8 суток

Синдромы поражения ЦНС	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Значение Р
	Абс.	%	Абс.	%	
Синдром угнетения	2	16,7	22	42,3	p=0,050
Синдром двигательных нарушений	10	83,3	47	90,4	
Синдром гипервозбудимости	2	16,7	14	26,2	
Гипертензионно - гидроцефальный синдром	5	41,7	16	30,8	
Синдром вегето - висцеральных нарушений	10	83,3	50	96,2	

Примечание: p — уровень достоверности различий между 1-й и 2-й подгруппами.

Как следует из представленных в табл. 12 данных, для большей степени тяжести ЦИ у новорожденных (2-я подгруппа) по сравнению с пациентами 1-й группы, характерно наличие сохраняющегося синдрома угнетения.

При повторном проведении НСГ в условиях неврологического отделения признаки «гипоксического» поражения головного мозга были выявлены у 95,3%.

При проведении ЭХО-ЭГ отклонения от нормы регистрировалось у 87,5% новорожденных с ЦИ: косвенные признаки внутричерепной гипертензии (ВЧГ) легкой степени были выявлены у 79,1%, а гидроцефалии — у 25%. Сочетание признаков ВЧГ и гидроцефалии имело место в у 17% детей. Достоверных различий по частоте регистрации данных отклонений в зависимости от степени тяжести ЦИ

нами не выявлено.

Таким образом, на основании комплексного клинико-инструментального обследования в роддоме и, в последующем в неврологическом отделении, у наблюдаемых нами новорожденных согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных была диагностирована ЦИ легкой и средней степени тяжести [20].

При повторном лабораторном обследовании новорожденных в условиях неврологического отделения на 2-й неделе жизни, аналогично раннему неонатальному периоду, обращал на себя внимания более высокий уровень эритроцитов, Нв и Нт периферической крови, превышающий показатели здоровых детей группы контроля (приложение 1).

Уровень КФК-мб и Тропонина I у 100% новорожденных находились в пределах нормальных значений, что свидетельствовало об отсутствии деструкции кардиомиоцитов.

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с ЦИ наиболее часто регистрировалась конъюгационная желтуха (68,75%) при уровне общего билирубина 165,5 мкмоль\л, в группе контроля — у 8,3% ($p=0,000$) при уровне общего билирубина 134,9 мкмоль\л. Дисплазия тазобедренных суставов диагностировалась с одинаковой частотой у пациентов основной и контрольной групп (4,7% и 4,2% соответственно). Гидроцеле и кавернозная гемангиома имели место только у пациентов с ЦИ (в 4,7% и 3,1% случаев соответственно).

3.2. Клинико-инструментальная характеристика сердечно-сосудистой системы новорожденных с церебральной ишемией

3.2.1. Клиническая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с церебральной ишемией

При физикальном обследовании детей с подтвержденным диагнозом ЦИ с позиций кардиолога обращалось внимание на изменение окраски кожных покровов, наличие цианоза, похолодание дистальных отделов конечностей, частоту

сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧД). При визуальном осмотре у 90,6% новорожденных с ЦИ имела место «мраморность» кожных покровов, в основе которых лежит нарушение регуляции тонуса капилляров. В группе контроля (здоровые дети) этот симптом имели менее половины детей ($p=0,000$). Усиление кожного венозного рисунка, связанное с затруднением венозного оттока по системам полых и воротной вен, отмечалось у 50% пациентов с ЦИ против 16,7% - в группе здоровых детей ($p=0,007$). У 100% детей имел место красный дермографизм, что является нормой для детей неонатального периода [91]. Сравнительные данные визуального осмотра кардиолога новорожденных с ЦИ различной степени тяжести в возрасте 10–12 суток жизни представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Данные визуального осмотра новорожденных с ЦИ различной степени тяжести в возрасте 10 — 12 суток

Выявленные признаки	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение Р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Усиление венозного рисунка	3	25	29	55,8	4	16,7	$p_2=0,002$
Мраморность кожных покровов	10	83,3	48	92,3	10	41,7	$p_2=0,000$ $p_3=0,032$
Цианоз носогубного треугольника	1	8,3	29	55,8	7	29,2	$p_1=0,003$ $p_2=0,047$
Похолодание дистальных отделов конечностей	1	8,3	26	50	-	-	$p_1=0,009$

Примечание: p_1 — различия между 1-й и 2-й группами; p_2 — различия между 2-й группой и группой сравнения; p_3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы 13, цианоз носогубного треугольника и похолодание дистальных отделов конечностей отмечались достоверно чаще у новорожденных с ЦИ II степени (2 подгруппа).

Границы относительной тупости сердца у всех осмотренных нами детей соответствовали возрастной норме, независимо от наличия ЦИ. При аускультации

у 9,3% новорожденных с ЦИ имела место эмбриокардия, в группе контроля данное явление не встречалось. Систолический шум выслушивался с равной частотой: у 40,6% детей с ЦИ и у 37,5% — в группе здоровых детей. ЧСС у новорожденных с ЦИ в возрасте 10–12 суток составила 150 уд\мин., тогда как в группе здоровых детей эта величина была меньше и составляла 140 уд\мин. ($p=0,025$), что по-видимому, связано с влиянием гипоксии на активацию симпатoadреналовой системы. ЧД у новорожденных с ЦИ составила 60\мин., в группе здоровых детей — 47\мин. ($p=0,030$). У 10,4% детей с ЦИ отмечена лабильность дыхания со склонностью к тахипноэ свыше 60 дыхательных движений в минуту. Величина ЧСС и ЧД новорожденных с различной степенью тяжести ЦИ в возрасте 10–12 суток жизни представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Величина ЧСС и ЧД у новорожденных с ЦИ различной степени тяжести

Показатель	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)	Значение Р
ЧСС, уд\мин	152,5 (134,3 - 160,0)	150,0 (140,0 - 16,0)	140,0 (135,0 - 150,0)	$p_2=0,096$ $p_3=0,184$
ЧД, в минуту	60,0 (51,0 - 62,0)	60,0 (44,0 - 60)	47,0 (42,0 - 52,0)	$p_2=0,042$ $p_3=0,017$

Примечание: p_1 — различия между 1-й и 2-й группами; p_2 — различия между 2-й группой и группой сравнения; p_3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Различий в частоте регистрации тахипноэ и лабильности дыхания в зависимости от степени тяжести ЦИ не выявлено.

Таким образом, в клинической картине новорожденных с ЦИ характерным являлось наличие «мраморности» кожных покровов, усиления венозного рисунка, похолодания дистальных отделов конечностей и большая величина ЧСС и ЧД, обусловленные по-видимому преимущественно нарушением вегетативной регуляции. При этом цианоз носогубного треугольника и похолодание дистальных отделов конечностей были типичны в бóльшей степени для пациентов с ЦИ II степени тяжести.

3.2.2. Результаты инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы новорожденных с церебральной ишемией

По данным ЭКГ при поступлении в неврологическое отделение у всех новорожденных с ЦИ зарегистрирован синусовый ритм. Величина ЧСС у пациентов с ЦИ составила 170 уд./мин. (146–185) и практически не отличалась от таковой в группе контроля — 165 уд./мин. (153–181), $p=0,951$. Полученные нами данные превышают результаты И.М. Миклашевич и др. [83], в исследовании которых показатели 50-го перцентиля для здоровых детей в возрасте 1 нед.–2 мес. составили 153 уд./мин. Синусовая тахикардия свыше 160 уд./мин. регистрировалась у 64,1% пациентов с ЦИ, а лабильность ритма за счет меняющегося тонуса симпатического отдела ВНС — у 51,6%. Эпизоды лабильности ритма (вероятно дыхательного типа) с урежением ЧСС менее 100 уд./мин была выявлена у 3 новорожденных с ЦИ (4,7%). Эта ситуация могла быть обусловлена нарушением вегетативной регуляции СУ, так как, по мнению Л.М. Макарова [77], относительная брадикардия может быть обусловлена угнетением активности симпатико-адреналовой системы и/или раздражением подкорковых ядер блуждающего нерва под влиянием перенесенной гипоксии.

Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо ($\angle \alpha =$ от $+91^\circ$ до $+120^\circ$), связанное с физиологической повышенной электрической активностью ПЖ, выявлено у 78,1% пациентов с ЦИ, а вертикальное положение ($\angle \alpha =$ от $+70^\circ$ до $+90^\circ$) — у 18,8%. В группе здоровых детей эти показатели составили соответственно 25% и 66,7% ($p=0,000$). Нормальное положение ЭОС ($\angle \alpha =$ от $+30^\circ$ до $+69^\circ$) отмечено только у 3,1% новорожденных с ЦИ, тогда как в группе здоровых детей — у 8,3%.

Временные характеристики зубцов и интервалов P-QRS-T соответствовали нормативным показателям [107; 136]. Амплитудные изменения комплекса QRS, в виде снижения вольтажа, косвенно характеризующие угнетение электрической активности желудочков, зарегистрированы только у 1,6% детей с ЦИ.

Во всех обследованных группах были выявлены нарушения проводимости. Так, ведущим по частоте встречаемости нарушением проводимости являлась

неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ), зарегистрированная у 28,1% пациентов основной группы и 29,1% здоровых детей ($p=0,9$). Замедление проведения в выходном отделе правого желудочка может быть связано с эмбриональным типом кровообращения и способно приводить к определенной диссинхронии сокращений отдельных участков миокарда.

В то же время у пациентов с ЦИ в 3,1% случаев было отмечено нарушение проведения импульса в виде САБ 2-й степени. В группе здоровых детей аналогичного нарушения функции синусового узла зарегистрировано не было, что с одной стороны может являться защитным фактором на фоне более высокого уровня ЧСС, а с другой, у служить фактическим доводом об изменении тонуса вегетативной нервной системы на фоне ЦИ.

Помимо ЭКГ покоя, всем новорожденным, поступившим из роддома в стационар проведено ХМЭКГ. Как известно, ЧСС в течение суток колеблется в зависимости от состояния организма (сон, бодрствование). По данным литературы у здоровых новорожденных диапазон ЧСС при ХМЭКГ может составлять от 80 уд\минуту во время сна до 240 уд.\мин. в активном состоянии [78; 122]. Для оценки циркадного профиля ЧСС по результатам ХМ, как известно, используется циркадный индекс, рассчитываемый как отношение средней дневной величины ЧСС к средней ночной [62; 78; 79]. Результаты ХМЭКГ наблюдаемых нами пациентов с ЦИ различной степени тяжести представлены в таблице 15. Отмечена тенденция к увеличению средней ЧСС пациентов с ЦИ в ночное время по сравнению со здоровыми детьми (139,5 уд\мин. против 133 уд.\мин., $p=0,050$). Наши данные подтверждаются имеющимися в литературе сведениями о склонности к повышению ЧСС у детей, перенесших ЦИ [71; 113; 119]. Считаем важным обратить внимание, что наибольшая разница в среднесуточной ЧСС относится именно к ночному времени. По нашему мнению, выявленные особенности могут указывать на недостаточное повышение тонуса парасимпатической НС во время сна у детей основной группы, в сравнении со здоровыми, что, в целом, может указывать на дисбаланс вегетативной регуляции на фоне ЦИ. Подтверждением этому предположению является показатель циркадного

индекса. Минимальные значения циркадного индекса у пациентов 2 подгруппы может свидетельствовать о напряжении компенсаторных механизмов автономной регуляции по мере утяжеления степени церебральной ишемии, и, по мнению некоторых авторов, являться риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [62; 78].

Таблица 15 — Величина частота сердечных сокращений и циркадного индекса, по данным ХМЭКГ, у новорожденных с ЦИ различной степени тяжести

Показатели		1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)
Средняя ЧСС	Бодрствование	158 (154,8-163,3)	155 (148,8-163)	153,5 (149-160,3)
	Сон	140 (135,5-143,5)	139 (128,8-144,3)	133 (128,5-141,3)
Min ЧСС	Бодрствование	129 (120,8-135)	122 (112-129,3)	120 (115,8-129)
	Сон	119,5 (113,5-142,5)	115,5 (107,5-122,3)	115 (105,8-121,3)
Max ЧСС	Бодрствование	193 (183,5-199,3)	195 (184-206)	196 (187-206)
	Сон	185,5 (180,5-190)	182,5 (174,5-193,3)	177 (168,8-187,5)
Циркадный индекс, %		113 (109; 115,5)	112 (110,8- 117)	114,5 (111,8-117,5)

Примечание: достоверных различий между группами не выявлено.

При суточном мониторинге ЭКГ во всех обследуемых группах пациентов были зарегистрированы нарушения ритма и проводимости. Структура выявленных нарушений ритма и проводимости у новорожденных с ЦИ различной степени тяжести в возрасте 10–14 суток жизни представлена в таблице 16.

Таблица 16 — Структура нарушений ритма и проводимости у новорожденных в возрасте 10–14 суток, по данным ХМ

Нарушения ритма и проводимости	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение Р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Экстрасистолия:							p2=0,003 p3=0,071
- суправентрикулярная	7	58,3	33	63,5	6	25	
- желудочковая	1	8,3	2	3,8	2	8,3	
- сочетанная	1	8,3	5	9,6	1	4,2	
Блокада:							
- сино-атриальная	1	8,3	3	5,8	1	8,3	
- атрио-вентрикулярная	-	-	1	1,9	-	-	
Комбинированные нарушения ритма и проводимости	1	8,3	4	9,6	4	16,7	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой сравнения; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Как следует из представленных данных, у 76,6% пациентов с ЦИ, по данным ХМ-ЭКГ, имели место различные нарушения ритма, в группе контроля — 37,5% (p=0,001). Наиболее частым нарушением ритма являлась СВЭ, которая регистрировалась у пациентов с ЦИ чаще, чем среди здоровых детей (62,5% против 25%, p=0,002). Причем, у пациентов с ЦИ 1 подгруппы она встречалась несколько реже, чем у пациентов 2 подгруппы (58,3% и 63,5% соответственно). По всей видимости, частота СВЭ возрастает пропорционально степени тяжести ЦИ. Частота встречаемости эктопической желудочковой активности, САБ 2-й степени, а также комбинированных нарушений ритма и проводимости достоверно не различалась в группах сравнения. Блокады проведения электрического импульса имели место у детей основной и контрольной групп с одинаковой частотой (7,8% и 8,3% соответственно). При этом эпизоды А-В блокады 2-й степени типа Мобиц 1, которые могут рассматриваться в качестве доказательства высокого тонуса

парасимпатической НС, регистрировались только пациентов с ЦИ II степени.

Такие изменения могут указывать на сохраненные адаптационные механизмы у пациентов группы контроля. В то же время у детей основной группы наблюдается дисбаланс вегетативной регуляции, проявляющийся в недостаточном повышении тонуса парасимпатического отдела ВНС во время сна, снижении циркадного индекса по мере повышения степени тяжести ЦИ.

Результаты ультразвукового исследования сердца

Одним из методов, позволяющих определить структурно-функциональные особенности сердца, является ДЭхо-КГ. Результаты оценки структурно-геометрических показателей сердца у новорожденных с ЦИ различной степени тяжести отражены в таблице 17.

Таблица 17 — Структурно-геометрические показатели сердца новорожденных

Показатели	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)	Значение P
КДРлж, см	1,50 (1,44- 1,63)	1,49 (1,30- 1,59)	1,64 (1,74- 1,81)	
КСРлж, см	0,96 (0,9- 1,11)	0,89 (0,82- 0,95)	1,0 (0,9- 1,07)	p1=0,021 p2=0,001
ЛП, см	0,77 (0,69- 0,89)	0,74 (0,68- 0,84)	0,82 (0,74- 0,94)	
ПЖ, см	1,01 (0,86- 1,20)	0,89 (0,77- 1,03)	1,0 (0,82- 1,20)	p2=0,031

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой сравнения; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Выявлено уменьшение размеров камер левого и правого желудочка у детей с ЦИ в сравнении с показателями группы контроля. Так, значение КДРлж в группе здоровых детей составило 1,64 см (1,74–1,81), в то время как у детей с ЦИ не только отмечено его снижение до 1,49 см (1,3–1,63), p=0,009, но и тенденция к уменьшению по мере нарастания степени тяжести ЦИ (1,50 см (1,44–1,63) в 1 подгруппе и 1,49 см (1,30–1,59) — во 2-й, p=0,12). У пациентов с ЦИ средней степени тяжести также зафиксирован наименьший показатель КСР — 0,89 см (0,82–

0,95), в то время как в группе с более легкой степенью ЦИ он составил 0,96 см (0,9–1,11), $p=0,001$, а в группе здоровых новорожденных — 1,0 см (0,9–1,07); $p=0,021$. Такие изменения могут указывать на ремоделирование левого желудочка у пациентов с ЦИ. Оценка структурно-геометрических показателей правого желудочка выявили аналогичные изменения, преобладающие у пациентов с более тяжелой ЦИ. Продольные размеры левого предсердия были минимальны в группе пациентов с более тяжелой ЦИ (0,74 см (0,68–0,84)) в сравнении не только с группой контроля (0,82 см (0,74–0,94)), но и пациентами в более легкой степени ЦИ (0,77 см (0,69–0,89)).

Основные показатели систолической функции по данным ДЭхо-КГ новорожденных с различной степенью тяжести ЦИ в возрасте 10–12 суток жизни представлены в таблице 18.

Таблица 18 — Показатели систолической функции сердца новорожденных с ЦИ различной степени тяжести

Показатели	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)
КДО _{лж} , мл	5,81 (5,21–7,17)	6,13 (4,63–7,91)	9,23 (6,92–11,54)
КСО _{лж} , мл	1,5 (1,44–1,92)	1,76 (1,25–2,20)	2,17 (2,15–2,40)
ФВ, %	73 (69–77)	74 (66–81)	73 (66–82)
КУ, %	38 (33–40)	37 (33–42)	38 (31–44)
УО, мл	2,40 (1,89–3,47)	2,92 (1,97–4,55)	3,68 (2,36–5,06)
МО, мл	365,1 (283,2–532,4)	470,8 (333,6–813,5)	641,8 (405,3–942,4)
УИ, л\м ²	10,91 (9,0–15,09)	13,27 (9,85–19,44)	17,52 (11,80–22,59)
АоV V max, м\с	0,71 (0,65–0,86)	0,67 (0,62–0,77)	0,66 (0,63–0,80)
PV V max, м\с	0,85 (0,73–0,87)	0,75 (0,67–0,84)	0,75 (0,65–0,86)

Примечание: достоверных различий между группами не выявлено.

Установлено, что снижение объемных показателей левого желудочка обеспечивается за счет изменения его геометрических характеристик. Объемные показатели были ниже у детей с ЦИ. Значения КДО и КСО в группе контроля составили 9,23 мл (6,92–11,54) и 2,17 мл (2,15–2,40), тогда как в основной группе наблюдения — 6,16 мл (4,63–7,91) и 1,70 мл (1,25–2,20) соответственно ($p=0,025$; $p=0,038$, см. приложение 2). При этом величина указанных показателей значимо не зависели от степени тяжести перенесенной ЦИ. Как следствие, такие показатели

систолической функции, как ударный объем (УО) и ударный индекс (УИ), также продемонстрировали тенденцию к снижению у пациентов с ЦИ, что свидетельствует о гипокинетическом типе кровообращения. Подтверждением чему служит показатель минутного объема кровообращения, который был на четверть ниже у пациентов с ЦИ, чем у здоровых детей контрольной группы (446,2 мл (324,8–724,7) и 641,6 мл (405,3–942,4) соответственно; $p=0,050$). При этом показатели фракции выброса, коэффициента укорочения были сопоставимы между группами сравнения и не отличались от нормативных показателей, характерных для детей данного возраста [18; 35]. Между тем тенденция к повышению показателей пикового потока на аортальном клапане и клапане легочной артерии у пациентов с ЦИ могут свидетельствовать о повышении сосудистого сопротивления.

Функционирующее овальное окно было выявлено у 12,5% детей в группе контроля и 21,9% пациентов основной группы ($p=0,36$). При этом частота встречаемости была выше во 2-й подгруппе (23,1%), косвенно указывая на более высокий уровень давления в системе МКК у пациентов большей степени тяжести ЦИ, по сравнению с пациентами, перенесшими ЦИ I степени (у 16,7%). Частота выявления аномально расположенных хорд ЛЖ была сопоставима в основной (93,8%) и контрольной (79,2%) группах.

Таким образом, в отличие от ранее представленных в литературе данных Н.В. Поповой, которой у пациентов со средней тяжестью ППЦНС был отмечен гиперкинетический тип гемодинамики [104], выявленные нами изменения могут свидетельствовать о гипокинетическом типе кровообращения на фоне достаточной сократительной способности миокарда. Представляется, что в условиях гипоксии, в том числе интранатальной, механизмами для обеспечения адекватной периферической перфузии должны стать компенсаторные изменения центральной гемодинамики, направленные на повышение сердечного выброса. К таким механизмам можно отнести симпатическую активацию, повышение ЧСС. Однако, как показывает анализ минутного объема кровообращения, наблюдаемое повышение ЧСС у пациентов с ЦИ оказывается недостаточным и на периферию сосудистого русла поступает на четверть меньший объем крови, чем у здоровых детей. Другим адаптационным механизмом, направленным на увеличение

сердечного выброса является повышение частоты дыхательных движений и создание отрицательного внутригрудного давления, что должно приводить к повышению кровенаполнения сердца. Однако тахипноэ у пациентов с ЦИ, выявленное при общем осмотре, не приводит к адекватному увеличению объемных показателей. Резюмируя, можно утверждать, что выявленные нами изменения могут указывать на снижение адаптационного диапазона регуляции центральной гемодинамики у пациентов, перенесших ЦИ. В основе выявленных нарушений могут находиться различные факторы, включая нарушения вегетативной и гуморальной регуляции сердечной деятельности.

Вариабельность сердечного ритма по данным КИГ и ХМЭКГ

Для оценки регуляторной функции ВНС всем новорожденным с ЦИ был проведен анализ ВСР путем обработки данных, полученных при КИГ (5-ти минутные записи ЭКГ) и ХМ, осуществлявшегося в течение 24-х часов. Временные характеристики ВСР по данным КИГ у новорожденных не зависели от наличия ЦИ и ее степени тяжести и не отличались от таковых у здоровых детей (приложение 3). Этот феномен, по-видимому, связан с несформированной системой регуляции сердечного ритма у новорожденных. Спектральные показатели ВСР по данным КИГ у новорожденных с различной степенью тяжести ЦИ представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Частотные характеристики variability сердечного ритма у новорожденных с ЦИ различной степени тяжести по данным КИГ

Показатели	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)	Значение P
TP, мс ²	784,5 (608,8- 2063,0)	806,5 (495,8- 1912,8)	1070,0 (626,8- 1950,0)	
%HF	5,8 (4,3- 8,8)	8,6 (4,7- 16,3)	7,9 (4,6- 14,4)	
%LF	30,6 (21,3- 43,5)	40,9 (28,4- 52,4)	43,0 (34,1- 57,0)	p1=0,050 p3=0,027
%VLF	64,3 (48,7- 74,2)	47,4 (28,9- 64,2)	51,1 (28,3- 56,6)	p1=0,034
LF\HF	5,7 (2,9- 7,8)	5,2 (2,8 - 7,5)	4,9 (3,1 - 8,3)	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой сравнения; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Как следует из представленных данных, величина общей мощности спектра (TP) продемонстрировала тенденцию к снижению у новорожденных с ЦИ и составила 784,5 мс² (608,8–2063,0) у пациентов 1 подгруппы и 806,5 (495,8–1912,8) мс² у пациентов второй подгруппы. В то время как значение TP в группе здоровых детей было в среднем на 25% выше и составило 1070,0 (626,8–1950,0) мс², что по нашему мнению свидетельствует о снижении суммарного вегетативного влияния у пациентов с ЦИ. Показатель LF/HF, который отражает соотношение симпатических и парасимпатических влияний, был наименьшим у здоровых детей (4,9 (3,1–8,3)), в то время как пациентов основной группы он был выше (5,7 (2,9–7,8) и 5,2 (2,8–7,5) в 1 и 2 подгруппах соответственно), что свидетельствует о увеличении вклада симпатического отдела ВНС в регуляцию сердечного ритма у детей с ЦИ. Полученные нами данные аналогичны представленным в литературе о преобладании в структуре общей мощности спектра у детей с ППЦНС вклада VLF при небольшой доле HF [89]. Несмотря на то, что полученные нами значения показателя %VLF во всех 3-х сравниваемых группах пациентов превышали 30%, обращает на себя внимание факт максимализации значения показателя VLF у пациентов с более легкой степенью ЦИ 64,3 (48,7–74,2)% на фоне наименьшей величины показателя %LF.

Учитывая, что VLF-колебания ВСР является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами, 2х кратное увеличение их мощности по отношению к нормативным показателям [12] с учетом исходно более низкой исходной симпатической составляющей спектра, можно трактовать как гипердаптивное состояние с переходом на более низкие, базальные уровни гуморально-метаболической регуляции. Минимальным в структуре спектра этот показатель был у пациентов с более тяжелой степенью ЦИ — 47,4% (28,9–64,2), что, с учетом данных общей мощности спектра и соотношения частот указывает на энергодефицитное состояние и позволяет судить о сужении диапазона адаптивных реакций у этой категории пациентов.

Таким образом, по данным спектрального анализа variability сердечного ритма, можно сделать вывод о переходе у пациентов с ЦИ регуляции с

рефлекторного вегетативного на сниженный гуморально-метаболический уровень. Причем более тяжелая степень ЦИ характеризуется минимальной способностью поддерживать адаптивный рефлекторный и гуморальный гомеостазис.

Интегральные и спектральные характеристики ВСР, вычисляемые при проведении ХМ, у новорожденных с ЦИ не отличались от таковых детей группы контроля и не зависели от степени тяжести ЦИ (приложения 4, 5).

Результаты комплексной оценки исходного вегетативного тонуса (ИВТ) новорожденных с различной степенью тяжести ЦИ по критериям ПАРС представлены в таблице 20.

Таблица 20 — Варианты исходного вегетативного тонуса у новорожденных с ЦИ различной степени тяжести по критериям ПАРС

Варианты ИВТ	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение Р
	абс	%	абс	%	абс	%	
Напряжение регуляторных механизмов	1	8,3	3	5,8	5	20,8	
Перенапряжение регуляторных механизмов	2	16,7	18	34,6	9	37,5	
Резко выраженное перенапряжение регуляторных механизмов	8	66,7	25	48,1	4	16,7	p2=0,011 p3=0,007
Истощение регуляторных механизмов	1	8,3	4	3,8	6	25	p2=0,064
Резкое истощение регуляторных механизмов	-	-	2	1,9	-	-	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой сравнения; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Выявлено, что состояние, близкое к вегетативному равновесию в покое, зарегистрировано только у 6,3% новорожденных с ЦИ, тогда как в группе здоровых

детей — в 20,8% ($p=0,049$). Обеспечение гомеостаза в достигается напряжением процессов вегетативной регуляции различной степени у 82,8% новорожденных с ЦИ и у 54,2% детей группы контроля ($p=0,011$). У 51,6% пациентов с ЦИ имело место резко выраженное перенапряжение регуляторных процессов (66,7% — 1-я подгруппа, 48,1% — 2-я), тогда как в группе контроля — у 16,7% ($p=0,007$). Нам представляется, что истощение регуляторных механизмов в покое у 25% детей контрольной группы может быть связано с предшествующей чрезмерной активностью ВНС. Это предположение подтверждается, на наш взгляд, наличием высоких значений показателя ТР у данных пациентов. При этом, резкое истощение регуляторных механизмов в покое отмечено только у пациентов с ЦИ 2-й степени.

Как известно, такой интегральный параметр КИГ, как $ИН_1$ (индекс напряжения в покое) может служить показателем ИВТ, а его динамика отражает вегетативную реактивность. Вегетативная реактивность организма, рассчитываемая как отношение $ИН$ после и до функциональной пробы ($ИН_2 \backslash ИН_1$), позволяет охарактеризовать процессы стрессовой адаптации организма к меняющимся внешним условиям. Закон гомеостаза об исходном уровне («начального значения», предложенный J. Wilder еще в 1935 г.) гласит, что чем выше уровень исходной активности физиологического состояния, тем меньше относительное изменение этого уровня при воздействии импульсов одной и той же интенсивности [198]. Данные оценки вегетативной реактивности у новорожденных детей ЦИ различной степени тяжести, полученные при проведении нагрузочной пробы (сосание), представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Вегетативная реактивность у новорожденных детей с ЦИ различной степени тяжести

Тип вегетативной реактивности	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальная	3	25	17	32,7	8	22,2
Симпатикотоническая	1	8,3	12	23,1	11	30,6
Гиперсимпатикотоническая	6	50	17	32,7	13	36,1
Асимпатикотоническая	2	16,7	6	11,5	4	11,1

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Как следует из представленных данных, распространенность различных типов вегетативной реактивности в группах сравнения, независимо от наличия ЦИ и ее тяжести, в нашем исследовании была одинаковой. Вероятно, это связано с тем, что ЦИ легкой и средней степени тяжести не может существенно повлиять на процессы стрессовой адаптации у детей раннего периода в силу незрелости структур головного мозга, в том числе и центров вегетативной регуляции.

Таким образом, при проведении инструментального исследования ССС у новорожденных с ЦИ нами установлены следующие особенности: более высокий уровень ЧСС и частоты встречаемости одиночной СВЭ; брадикардия с ЧСС <100 уд/мин, САБ 2-й степени, АВ-блокада 2-й степени регистрировалась только у пациентов с ЦИ и не зависела от степени тяжести гипоксии. По данным ДЭхо-КГ у новорожденных с ЦИ имеет место гипокинетический тип кровообращения. Снижение показателей сердечного выброса у детей с ЦИ отражает сужение адаптационного диапазона регуляции центральной гемодинамики.

У каждого второго новорожденного с ЦИ обеспечение гомеостаза в покое достигалось резким перенапряжением регуляторных систем, отражая энергодефицитное состояние и позволяя судить о сужении диапазона вегетативных реакций у этой категории пациентов. Состояние резкого истощения регуляторных систем являлось патогномичным для пациентов с ЦИ II степени. В основе выявленных изменений, по всей видимости, находится сдвиг регуляции с рефлекторного вегетативного на гуморально-метаболический у пациентов с ЦИ. Причем по мере прогрессирования степени тяжести ЦИ установлено истощение адаптивных возможностей поддержания рефлекторного и гуморального гомеостаза.

Глава 4.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ИШЕМИЮ, В ДИНАМИКЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Прежде, чем характеризовать функциональное состояние ССС у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни, нам представилось возможным провести анализ их соматического здоровья по доступным критериям. При проведении опроса матерей наблюдаемых нами пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни у их детей наиболее часто имели место: беспокойный сон, несколько реже — на задержку формирования двигательных навыков (поздно начинает переворачиваться, садиться, уверенно стоять, ходить, на 3-м месте - на дисфункцию ЖКТ. Так, к возрасту 1-го года особенности засыпания и тревожный сон имели место у 25% пациентов, в моторном развитии отставали от сверстников 14,1%, склонность к запорам имела место в 4,7% случаев. Структура жалоб представлена в таблице 22.

Таблица 22 — Структура жалоб матерей детей с ЦИ на протяжении первого года жизни

Жалобы	3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		1 год	
	ЦИ (n=64)	Контроль (n=24)						
Срыгивания	30–46,8%	8–33,3%	20–31,3%	4–16,7%	6–9,4%	-	-	-
Запоры	3–4,7%	4–6,3%	6–7,8%	1–4,2%	3–4,7%	1–4,2%	3–4,7%	-
Беспокойный сон	40–62,5%	10–41,7%	37–57,8%	10–41,7%	19–29,7%	6–25,0%	16–25,0%	3–12,5%
Задержка моторного развития	34–53,1%	3–12,5%	26–40,6%	1–4,2%	21–32,8%	1–4,2%	9–14,1%	-
Высыпания на коже	3–4,7%	2–8,3%	1–1,6%	1–4,2%	-	1–4,2%	-	2–8,3%
Задержка прорезывания зубов	-	-	-	-	8–12,5%	1–4,2%	1–1,6%	1–4,2%

Как следует из представленных в таблице данных, частота жалоб родителей на нарушение сна, срыгивания и склонность к запорам среди матерей пациентов, перенесших ЦИ, снижаясь на протяжении всего первого года жизни, была выше по сравнению с детьми контрольной группы. Частота предъявления жалоб на задержку формирования двигательных навыков у детей в возрасте 3-х месяцев жизни была выше среди матерей основной группы (53,1% против 4,2%, $p=0,000$).

Весоростовые показатели пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни находились в пределах нормативных значений и не отличались от показателей здоровой группы. Величина ИМТ представлена в таблице 23.

Таблица 23 — Сравнительная оценка ИМТ у детей, перенесших ЦИ, и в группе контроля на протяжении первого года жизни у пациентов с ЦИ

Возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)
3 месяца	16,66 (15,96–16,98)	16,66 (15,91–17,01)
6 месяцев	17,52 (16,86–17,92)	16,71 (15,89–17,12)
9 месяцев	17,36 (16,88–17,94)	17,96 (17,47–18,25)
1 год	17,31 (16,82–17,76)	17,78 (16,83–18,03)

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Наиболее часто у наблюдаемых нами пациентов основной группы на первом году жизни диагностировалась анемия легкой степени; несколько реже выявлялись признаки соединительнотканной дисплазии; на третьем месте — явления атопического дерматита и вторичной лактазной недостаточности. Частота встречаемости «фоновой» патологии и ее структура у пациентов, перенесших ЦИ, представлены в таблице 24.

Таблица 24 — Частота встречаемости «фоновой» патологии у пациентов, перенесших ЦИ, на первом году жизни

	3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		1 год	
	ЦИ (n=64)	Контроль (n=24)						
Атопический дерматит	3– 4,7%	2 8,3%	1– 1,6%	2– 8,3%	1– 1,6%	2– 8,3%	1– 1,6%	2– 8,3%
Дефицитная анемия	22– 34,4	9– 37,5%	14– 21,9%	8– 33,3%	11– 18,7%	4– 16,7%	11– 18,7%	3– 12,5%
Лактазная недостаточность	4– 6,2%	3– 12,5%	2– 3,1%	1– 4,2%	1– 1,6%	-	1– 1,6%	-
ДСТ	13– 20,3%	2– 8,3%	6– 9,3%	2– 8,3%	3– 4,7%	1– 4,2%	3– 4,7%	1– 4,2%
Рахит II	-	-	1– 1,6%	-	1– 1,6%	1– 4,2%	-	-

Как следует из представленных в таблице данных, в возрасте 3-х месяцев у каждого третьего ребенка, независимо от факта перенесенной ЦИ, имела место железодефицитная анемия (34,4 и 37,7% соответственно). К возрасту 1-го года на фоне проводимой терапии препаратами железа ее частота снизилась в группах сравнения до 18,7% ($p=0,042$) и 12,5% ($p=0,093$) соответственно. Признаки соединительнотканной дисплазии, включающие пупочную грыжу, дисплазию тазобедренных суставов, гемангиомы, пиелоэктазии) на протяжении всего периода наблюдения выявлялись чаще у пациентов основной группы. Проявления рахита II имели место в единичных случаях в обеих группах сравнения.

Согласно классификации последствий ППЦНС у детей первого года жизни, к последствиям церебральной гипоксии-ишемии I–II степени (транзиторной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии) отнесены 6 синдромов [5]. В возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев все дети были осмотрены неврологом с проведением инструментальных методов исследования (по показаниям).

При оценке неврологического статуса и проведении инструментальных исследований (по решению невролога о необходимости таковых) число детей, имеющих клиничко-инструментальные признаки изменений ЦНС, с возрастом уменьшалось: с 81,2% в возрасте 3-х месяцев до 25% к возрасту 1-го года ($p=0,000$).

На протяжении первых 9-ти месяцев жизни у пациентов, перенесших ЦИ наиболее часто диагностировался синдром задержки (нарушения) моторного развития (ЗМР): в 3 мес. — 53,1% → в 6 мес. — 40,6% → в 9 мес. — 32,8% → в 12 мес. — 14,1%. На втором месте по частоте регистрации был синдром ВВН (в 3 мес. — 34,4% → в 6 мес. — 25% → в 9 мес. — 35,9% → в 12 мес. — 25%), на третьем — доброкачественная ВЧГ (в 3 мес. — 14,1% → в 6 мес. — 12,5% → в 9 мес. — 12,5% → в 12 мес. — 6,3%). Такая патология, как «симптоматические судороги и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства», а также «сочетанные формы задержки развития» среди наблюдаемых нами детей, перенесших ЦИ, не встречалась.

При достижении возраста одного года у 75% пациентов, перенесших ЦИ, при осмотре невролога патологии выявлено не было. У остальных 25% пациентов основной группы наблюдения, в возрасте 1-го года наиболее часто диагностировался синдром ВВН (25%), реже — СДН (14,1%), на 3-м месте с одинаковой частотой встречались синдром гипервозбудимости и ВЧГ (по 6,3%). Динамика частоты встречаемости неврологической симптоматики у детей с различной степенью тяжести ЦИ в течение первого года жизни представлена в таблице 25.

Таблица 25 — Динамика частоты встречаемости неврологической симптоматики у детей с ЦИ различной степени тяжести в динамике первого года жизни

Синдромы	3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	1 группа (n=12)	2 группа (n=52)						
Доброкачественная внутричерепная гипертензия (G 93.2)	1– 8,3%	8– 15,4%	3– 25%	5– 9,6%	2– 16,7%	6– 11,5%	1– 8,3%	3– 5,8%
Расстройство вегетативной автономной нервной системы (G 90)	3 - 25%	19 - 36,5%	2 - 16,7%	14 - 26,9%	5 - 20,8%	18 - 34,6%	1– 8,3%	15– 28,8%
Гиперактивное поведение, гипервозбудимость (F 90)	1 - 8,3%	1 - 1,9%	1 - 8,3%	3 - 5,8%	1– 8,3%	4 - 7,7%	1– 8,3%	3– 5,8%
Нарушение (задержка) моторного развития (F 80)	8 - 66,6%	26 - 50%	5– 41,7%	21– 40,4	4– 33,3%	17– 32,7%	1– 8,3%	8– 15,4%

Примечание. Общее число наблюдений у пациентов превышает 100% из-за сочетания нескольких синдромов у одного пациента.

Как следует из данных таблицы 25, частота выявления неврологической симптоматики на протяжении первого года жизни не зависела от степени тяжести перенесенной ЦИ.

4.1. Клиническая характеристика сердечно-сосудистой системы детей, перенесших церебральную ишемию, в динамике первого года жизни

Как известно, после периода ранней постнатальной адаптации, становление гемодинамики на первом году жизни проходит стадию поздней адаптации гемодинамики (первые 3 месяца), проявляющуюся приближением показателей сосудистого сопротивления к характерным для более старшего детского возраста. Гемодинамику детей старше 3-х месячного возраста можно охарактеризовать, как стабильную. При этом в популяции детей до 6 месяцев жизни, по данным литературы [123] по сравнению с более старшим возрастом, выше частота синдрома внезапной смерти младенцев (СВС). Ряд авторов связывают реализацию кардиальных механизмов СВС с электрической нестабильностью миокарда и нарушением нейровегетативной регуляции сердца, являющимися следствием гипоксического воздействия [138; 169].

Клиническое обследование кардиолога, проводимое в грудном периоде детства согласно плану наблюдения в 3, 6, 9 и 12 месяцев, включало в себя осмотр, клиническую оценку параметров деятельности ССС. При осмотре детей с ЦИ (основная группа) частота встречаемости изменений кожных покровов, в частности, «мраморности» и похолодания дистальных отделов конечностей, уменьшалась. Так, к возрасту 3-х месяцев частота выявления «мраморности» кожных покровов снизилась 4-хкратно, составив 21,9% ($p=0,000$), в 6 месяцев - 25%, в 9 месяцев - 35,9%, в 12 месяцев - 25%. По нашему мнению нарушение тонуса периферических сосудов, проявлением которого является мраморность кожи, может быть связано с вегетативной дисрегуляцией, а именно, несбалансированным влиянием симпатического и парасимпатического отделов ВНС на сосудодвигательный центр. В группе здоровых детей распространенность этого признака, за исключением возраста 3-х месяцев, была в 2 раза меньше, а в возрасте 1-го года выявлялась только у 8,3% ($p=0,136$).

Частота встречаемости похолодания дистальных отделов конечностей с возрастом (на протяжении первого года жизни) снижалась и, начиная с 3-х месяцев, регистрировалось у отдельных пациентов и не зависела от факта перенесенной ЦИ и степени ее тяжести. В возрасте 1-го года в группе контроля данный признак не определялся ни у одного ребенка.

Частота выявления «усиления» кожного венозного рисунка, связанного, как известно, с затруднением венозного оттока по системам полых и воротной вен, встречаясь в неонатальном периоде у каждого второго пациента основной группы, к возрасту 1-го года составила 42,2%. По-видимому, «усиление» венозного рисунка в данном случае отражает сохраняющиеся нарушения регуляции сосудистого тонуса.

Сравнительные данные, полученные при визуальной оценке кожных покровов у детей, перенесших ЦИ различной степени тяжести, на протяжении первого года жизни, представлены в таблице 26.

Таблица 26 — Частота встречаемости изменений кожных покровов у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике 1-го года жизни

Признак	Возраст	1 подгруппа (n=12)		2 подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=24)		Значение Р
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Мраморность кожных покровов	Новорожденные	10	83,3	48	92,3	11	45,8	p2=0,000 p3=0,039
	3 месяца	2	16,7	12	23,1	7	29,2	
	6 месяцев	4	33,3	12	23,1	3	12,5	
	9 месяцев	5	41,7	18	34,6	5	20,8	
	12 месяцев	1	12,5	15	28,8	2	8,3	p2=0,050
Венозный рисунок	Новорожденные	3	25	29	55,8	5	20,8	p2=0,006
	3 месяца	3	16,7	13	25	3	12,5	
	6 месяцев	4	33,3	18	34,6	5	20,8	
	9 месяцев	5	41,7	20	38,5	5	20,8	
	12 месяцев	7	58,3	20	38,5	5	20,8	p3=0,049

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой контроля; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

У детей с ЦИ II степени тяжести такой признак, как «мраморность кожных покровов», определялся в возрасте 12 мес. в 3 раза чаще, чем в группе контроля ($p=0,05$).

При оценке типа дермографизма было отмечено отсутствие возрастнo-обусловленной закономерности характера кожного ответа в ответ на раздражение. Абсолютное большинство пациентов анализируемых групп в возрасте старше 3-х месяцев демонстрировало красный дермографизм. Следует заметить, что в подгруппе пациентов, перенесших ЦИ II степени тяжести, в отличие от остальных групп наблюдения, в возрасте 9 и 12 месяцев выявлялся «белый» дермографизм в 4,5% и 1,8% соответственно.

При аускультации сердца у детей, перенесших ЦИ, на протяжении 1-го года жизни был выявлен ряд отличий от здоровых детей. В частности, несмотря на физиологическую закономерность (снижение ЧСС в каждой последующей анализируемой возрастной группе по сравнению с предыдущей), величина ЧСС у детей основной группы была выше, чем в группе контроля. Так, в возрасте 3-х месяцев ЧСС у пациентов с ЦИ (основная группа наблюдения) составила 140 уд./мин (132–147,5), тогда как у «здоровых» детей 132 уд./мин. (125–136) ($p=0,049$). У детей, перенесших ЦИ, к 3-х месячному возрасту величина ЧСС уменьшилась по сравнению с неонатальным периодом ($p=0,008$). В возрасте 6 месяцев сохранялась вышеуказанная тенденция: 132 уд./мин. и 130 уд./мин. соответственно. В возрасте 9 месяцев, наоборот, ЧСС у детей группы контроля составляя 126 уд./мин. (120–136), превышала таковую у пациентов основной группы — 120 уд./мин. (120–128). Полученные результаты, на наш взгляд, могут быть связаны с неравномерным нарастанием степени парасимпатического влияния у детей с ЦИ на регуляцию сердечного ритма, являющегося чутким маркером состояния вегетативного гомеостаза. В этом отношении наши данные совпадают с результатами М.А. Школьниковой [137]. В возрасте 1-го года ЧСС, независимо от факта перенесенной ЦИ, составляла 120 уд./мин.

Величина ЧСС у детей, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике 1-го года жизни, представлена в таблице 27.

Таблица 27 — Частота сердечных сокращений у детей, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике первого года жизни

Возраст	1 подгруппа (n = 12)	2 подгруппа (n = 52)	Группа контроля (n = 24)	Значение P
Новорожденные	152,5(134-160)	150 (140-160)	140 (135 - 150)	
3 месяца	137 (133- 43)	140(131,5-151,3)	132 (125 - 136)	p2=0,013
6 месяцев	136 (120-140)	131 (123 - 140)	130 (120 - 134)	
9 месяцев	123 (119-133)	120 (120-128)	126 (120 - 136)	
12 месяцев	120 (120-120)	120 (120-123,5)	120 (117 - 120)	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой контроля; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы 27, отчетливых различий по величине ЧСС у наблюдаемых нами пациентов во все анализируемые возрастные периоды в зависимости от тяжести ЦИ, перенесенной при рождении, выявлено не было. Однако, при сравнении ЧСС в подгруппе детей, перенесших ЦИ II степени тяжести, с группой контроля, было отмечено, что в возрасте 3-х месяцев жизни величина ЧСС превышала таковую у здоровых детей.

ЧД на протяжении первого года жизни также снижалась, независимо от факта перенесенной ЦИ. При этом, у пациентов основной группы первых 3-х месяцев жизни ЧД, составляя 60→46 в минуту, превышала показатели здоровых детей (47→40 в минуту), p=0,009. Однако во втором полугодии жизни эти различия нивелировались. Различий по величине ЧД у пациентов основной группы во все анализируемые возраста в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ выявлено не было.

При анализе величины артериального давления, у детей анализируемых групп (основной и контрольной) были выявлены разнонаправленные изменения. Так, в возрасте 3-х месяцев у детей с ЦИ (основная группа наблюдения) величина систолического артериального давления (САД) была ниже, чем у «здоровых» детей: 70 мм рт. ст. (70–80) против 80 мм рт. ст. (70–85); (p=0,008). В последующем величина САД увеличилась, достигнув к возрасту 6 месяцев показателей детей

группы сравнения 80 мм рт. ст. (80–100). Во втором полугодии жизни у детей основной группы величина САД, составляя в 9 месяцев 85 мм рт. ст. (80–100), а в 12 месяцев — 100 мм рт. ст. (80–100), была выше, чем у «здоровых» детей: 80 мм рт. ст. (80–85) и 90 мм рт. ст. (80–90) соответственно. Выявленные особенности, по нашему мнению, могут быть связаны с нарушением сосудистого тонуса, обусловленным дисфункцией сосудодвигательного центра в связи с перенесенной ЦИ, так как исходная морфофункциональная незрелость ЦНС новорожденного способствует тому, что даже незначительное гипоксическое воздействие приводит к повреждениям регуляторных центров, ответственных за вегетативный контроль, как непосредственно после родов, так и в более отдаленном периоде [64]. Поскольку величина САД напрямую зависит от величины ОПСС ($САД = СВ \times ОПСС$), можно предположить, что у пациентов, перенесших ЦИ, до конца первого года жизни сохраняется более высокий уровень ОПСС. Величина САД у детей, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике 1-го года жизни, представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Величина САД у детей с ЦИ различной степени тяжести в динамике первого года жизни

Возраст	1 подгруппа (n = 12)	2 подгруппа (n = 52)	Группа контроля (n = 24)	Значение P
3 месяца	80 (70 - 90)	70 (68 - 80)	80 (70 - 85)	p2=0,002
6 месяцев	90 (80 - 100)	80 (70 - 100)	80 (70 - 90)	
9 месяцев	95 (87,5 - 100)	85 (80 - 100)	80 (80 - 85)	p3=0,030
12 месяцев	100 (100 - 100)	90 (80 - 100)	90 (80 - 90)	p3=0,018

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой контроля; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы 28, при оценке возрастной динамики САД, степень его повышения не зависела от тяжести перенесенной ЦИ.

Величина диастолического артериального давления (ДАД) составляла не более $1/2$ САД и на протяжении всего первого года жизни у детей групп сравнения

не отличалась, независимо от факта перенесенной в анамнезе ЦИ и степени ее тяжести.

Таким образом, возрастная динамика клинических признаков нарушения функции ССС, отмеченная в периоде новорожденности, у детей, перенесших ЦИ I и II степени, характеризовалась постепенным уменьшением числа детей, имеющих «мраморность» кожных покровов и похолодание конечностей. При этом, к возрасту 1-го года у 25% пациентов, перенесших ЦИ II степени тяжести, в отличие от здоровых детей, выявлялась «мраморность» кожи. Отмеченные в неонатальном периоде более высокие значения ЧСС и ЧД, регистрировались до 3-месячного возраста у пациентов с более тяжелой степенью ЦИ в анамнезе. У этой же группы детей в возрасте 3-х месяцев отмечен более низкий уровень САД при нормальных показателях ДАД.

4.2. Результаты инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших церебральную ишемию, в динамике первого года жизни

По данным инструментальных методов исследования, в течение первого года жизни со стороны ССС происходят изменения, обусловленные ростом, функциональной перестройкой и дальнейшей дифференцировкой тканей детского организма [123].

При анализе ЭКГ различий временных параметров (продолжительности интервалов PQ, QRS, QRST и зубца P) в сравниваемых группах и отличий их от нормативных показателей для детей раннего возраста [16; 90; 123] нами выявлено не было. У 100% обследованных детей на протяжении всего периода наблюдения сердечный ритм имел синусовое происхождение. Изменения ЧСС у детей с ЦИ в динамике 1-го года жизни представлены на рисунке 1.

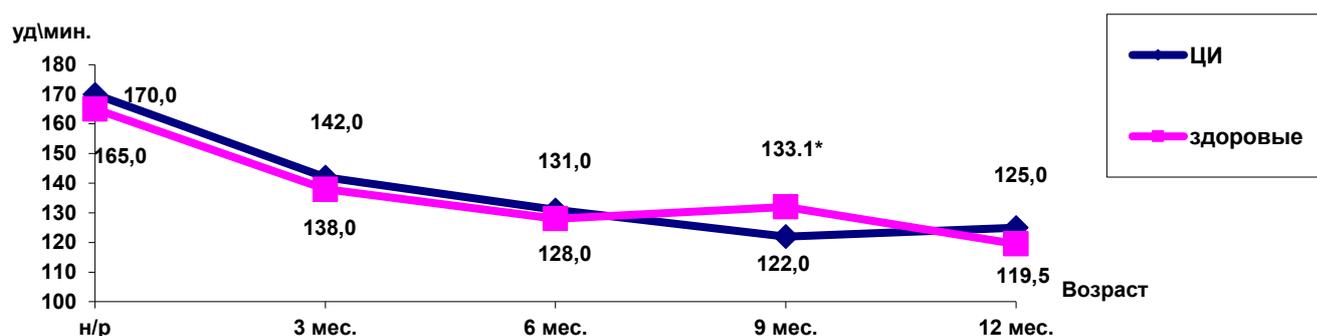


Рисунок 1 — ЧСС у детей с ЦИ в динамике 1-го года жизни по данным ЭКГ

По данным ЭКГ, у детей с ЦИ зарегистрировано уменьшение ЧСС к возрасту 3-х месяцев по сравнению с неонатальным периодом до 142,0 уд.\мин. ($p=0,048$). В возрасте 3-х и 6-ти месяцев величина ЧСС у наблюдаемых нами детей не зависела от факта перенесенной ЦИ, однако была несколько выше в основной группе (142 и 131,2 уд.\мин. против 138 и 128 уд.\мин., соответственно, в группе контроля). В возрасте 9 месяцев ЧСС у пациентов с ЦИ была ниже аналогичного показателя детей группы контроля ($p=0,045$), отражая снижение степени симпатического влияния на регуляцию сердечного ритма. В возрасте 1-го года ЧСС у пациентов основной группы, достоверно не отличаясь, вновь превышала показатели контрольной группы. Учитывая более высокие исходные значения ЧСС в периоде новорожденности, у пациентов с ЦИ, так же как и у «здоровых» детей, наиболее существенное снижение ее было отмечено нами в возрастные периоды от 0 до 3-х и от 3-х до 6-ти месяцев, определяемые в литературе, как периоды ранней и поздней адаптации системы гемодинамики и стабилизации ее параметров [123]. Изменения величины ЧСС по данным ЭКГ у детей с ЦИ различной степени тяжести в динамике первого года жизни представлены в таблице 29.

Таблица 29 — Изменения величины ЧСС по данным ЭКГ у детей с ЦИ различной степени тяжести в динамике первого года жизни

Возраст	1 подгруппа (n = 12)	2 подгруппа (n = 52)	Группа контроля (n = 24)	Значение P
Новорожденные	149 (133-179)	170 (147-186)	165 (153-181)	
3 месяца	142 (135-148)	142 (135-150)	138 (130-143)	
6 месяцев	127 (121 - 130)	132 (121-142)	128 (125-138)	
9 месяцев	130 (115-141)	121 (115-135)	132 (122-142)	p2=0,039
12 месяцев	117 (106-135)	125,5 (113-134)	119,5 (114-134)	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой контроля; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Как следует из данных таблицы 29, в возрасте 9-ти месяцев жизни величина ЧСС у пациентов, перенесших ЦИ II степени тяжести, была ниже таковой не только у здоровых (p2=0,039), но и детей 1-й подгруппы (p>0,05)

Анализируя изменения положения ЭОС на протяжении первого года жизни у наблюдаемых нами детей выявлено, что наиболее значимые «позиционные» изменения имели место в первые 3 месяца. Так, к возрасту 3-х месяцев жизни частота выявления отклонения ЭОС вправо среди пациентов основной группы, в сравнении с неонатальным периодом, снизилась в 10 раз (с 8,2% до 7,8%, p=0,000), а вертикального положения — увеличилось в 3 раза (с 12,5% до 4,7%, p=0,022). В группе контроля к возрасту эти показатели составили 25% → 8,3% и 66,7% → 50% соответственно. При этом частота «нормального» положения ЭОС выросла более, чем в 10 раз — в группе пациентов с ЦИ (с 3,1% до 7,5%, p=0,001) и в 5 раз — в контрольной (с 8,3% до 45,8%, p=0,009). Описанные изменения, по нашему мнению, отражают физиологическое снижение степени нагрузки на правые отделы сердца.

В последующем, среди детей основной группы отклонение ЭОС вправо регистрировалось только в возрасте 6 и 9 месяцев в 6,2% и 1,6% соответственно. В контрольной группе у здоровых детей старше 3-х месяцев отклонение ЭОС вправо не встречалось. Возможно, несмотря на отсутствие достоверных различий, это

может быть связано с сохранением повышенной электрической активности ПЖ у детей, перенесших ЦИ, в связи с нарушением темпов перестройки гемодинамики в МКК, в частности, сохранением повышенного сосудистого сопротивления [17; 63; 98; 125].

Отклонение ЭОС влево ($\angle \alpha =$ от 0° до -30°), связанное с увеличением гемодинамической нагрузки на левый желудочек в связи с ростом АД и ОПСС в системе большого круга кровообращения, было нами выявлено у незначительного количества пациентов, перенесших ЦИ, начиная с 6 месяцев жизни, в контрольной группе — с 9 месяцев. В возрасте 1-го года отклонение ЭОС влево регистрировалось у одинакового количества детей групп сравнения, отражая, на наш взгляд, индивидуальные особенности функционирования ССС, независимо от факта перенесенной ЦИ. При этом следует учесть, что органической патологии сердца, подтвержденной другими методами исследования (в частности, объясняющие повышение нагрузки на ЛЖ в связи с наличием ВПС и т.д.) у детей, входящих в наше исследование, как указано ранее, ни на одном из этапов наблюдения выявлено не было.

Таким образом, в нашем исследовании, начиная с возраста 3-х месяцев, нами не было выявлено значимых различий положения ЭОС у наблюдаемых нами пациентов в зависимости от факта перенесенной ЦИ в анамнезе и степени ее тяжести.

Из феноменов, выявленных нами при проведении ЭКГ, следует отметить, что аритмия дыхательного типа, на протяжении всего первого года жизни регистрировалась с большой частотой как у детей, перенесших ЦИ: 51,6% (новорожденные), 34,3% (3 мес.), 42,2% (6 мес.), 50% (9 мес.), 57,8% (12 мес.), так и в группе контроля (45,8%, 50%, 50%, 70,8%, 62,5% соответственно). Различий по частоте регистрации лабильности ритма у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ нами выявлено не было (приложение 7).

Как известно, по данным поверхностной ЭКГ покоя нижняя граница нормы ЧСС у детей до 3 лет — 100 уд./мин. [77; 83]. Брадикардия с ЧСС ниже 100 уд./мин. по результатам нашего исследования на протяжении первого года жизни

регистрировалась только у детей, перенесших ЦИ. Частота ее выявления нарастала: от 3,1% в периоде новорожденности → 4,2% (3 мес.) → 4,9% (6 мес.) → 9,1% (9 мес.) → 17,2% (1 год). Нами не было выявлено зависимости частоты встречаемости брадикардии в динамике первого года жизни от степени тяжести перенесенной ЦИ. У здоровых детей контрольной группы брадикардия не регистрировалась.

Частота синусовой брадикардии в структуре аритмий составляет 3,5% [137; 139]. Несмотря на то, что в возрасте 1-го года у пациентов основной группы наблюдения при проведении ЭКГ во время бодрствования ЧСС составила 125 уд./мин. (110–135), у 11 детей (17,2%) были зарегистрированы эпизоды урежения ЧСС менее 100 в минуту. Абсолютное большинство из них (90,9%) из них перенесли ЦИ II степени. Средняя ЧСС у этих детей составила 106 уд./мин. (104,5–108,5), тогда как у остальных 53 пациентов основной группы — 127 уд./мин. (119,5–140), $p=0,000$, а в группе здоровых детей — 119,5 уд./мин. (114,3–133,8), $p=0,048$. Мы обратили на это внимание, так как известно, что брадикардия может явиться фоном для возникновения нарушений ритма, которые первоначально могут носить замещающий характер, а за период 5-7 лет в отсутствие терапии может иметь место формирование синдрома слабости синусового узла [101; 137]. По данным литературы, брадикардия может быть обусловлена дисфункцией ВНС, а именно недостаточностью симпатических влияний на функцию СУ, вследствие в т. ч. гипоксического поражения головного мозга в перинатальном периоде [38; 50; 64; 90; 101; 139]. При анализе показателей ВСР нами были получены результаты, указывающие на исходно более высокий уровень парасимпатической активности у пациентов с брадикардией по сравнению с теми пациентами, перенесшими ЦИ, у которых ЧСС снижалась менее 15% от возрастной нормы. Так величина ВР составляла 200 мс (175–250), SDNN — 36,3 (30,1–44,8) и RMSSD — 18,8 (15,8–24,9), что превышало аналогичные показатели пациентов без брадиаритмии ($p=0,035$; 0,041 и 0,026 соответственно). При этом величина TP у детей с брадикардией составляла 2275 мс² (1507–3147,5), превышала аналогичный показатель пациентов основной группы без брадикардии (981 мс² (779,5–1755,3, $p=0,010$), свидетельствуя о «высоком уровне нейрогуморальной активности» в

покое. Показатель вегетативного баланса, составляя 2,5 (2,0–4,7), отражал меньшую степень преобладания симпатического отдела ВНС по сравнению с остальными пациентами основной группы (3,8 (2,1–5,4), $p=0,062$). О более низком уровне симпатоадреналовой активности (степени активации центральных звеньев регуляции) у пациентов с брадикардией свидетельствует также величина ИН, которая в покое составила у них 230,9 у.е. (166,9–373,9) против 385,6 у.е. (217,2–497,3, $p=0,064$). При этом нарастание степени симпатического влияния на функцию СУ в ответ на пробу с физической нагрузкой по показателю LF/HF у пациентов с брадикардией был меньше, чем у остальных пациентов основной группы (2,7 (1,5–4,4) против 4,3 (2,8–6,2), $p=0,064$). Таким образом, снижение ЧСС ниже физиологического уровня у пациентов, перенесших ЦИ, обусловлено избыточным влиянием парасимпатического отдела ВНС на функцию СУ на фоне повышенной нейрогуморальной активности. Показатели ВСР пациентов, перенесших ЦИ, у которых в возрасте 1-го года не было зарегистрировано эпизодов брадикардии, не отличались от показателей здоровых детей.

Интересно отметить тот факт, что САБ 2-й степени и синдром ранней реполяризации желудочков, который наблюдался нами у детей, перенесших ЦИ II степени тяжести, в периоде новорожденности, по данным ЭКГ повторно были диагностированы у 2-х детей этой группы в возрасте 1-го года.

Различные нарушения внутрижелудочковой проводимости встречались практически с одинаковой частотой на протяжении всего первого года жизни без каких-либо клинических проявлений (рисунок 2).

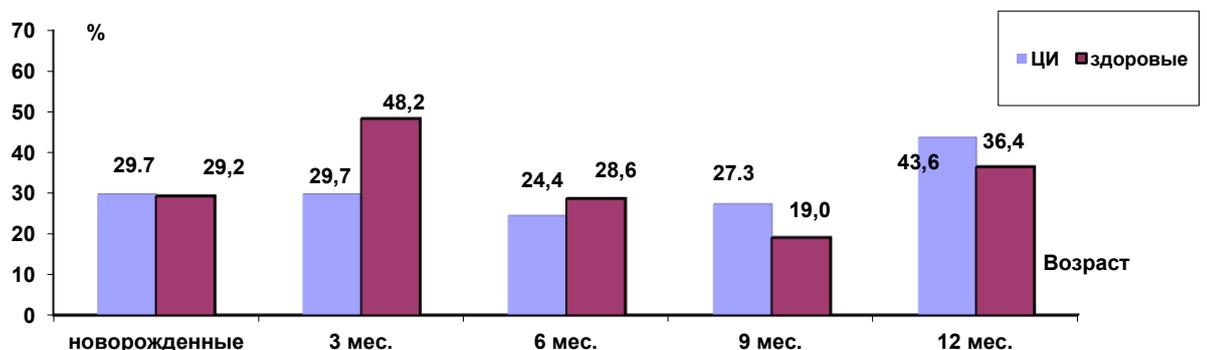


Рисунок 2 — Частота встречаемости нарушений внутрижелудочковой проводимости у пациентов, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни

Известно, что глубина нарушения проводимости по ножкам пучка Гиса зависит по данным литературы, кроме всего прочего, и от тяжести перенесенной гипоксии [123; 190]. Однако нами не было выявлено таких различий (приложение 8).

Нами также не выявлено достоверных различий по частоте встречаемости нарушений процессов реполяризации миокарда (изменения зубца Т и сегмента S-T) у пациентов, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни по сравнению с группой здоровых детей и в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ (приложение 9).

С возрастом, как известно, происходит закономерное снижение ЧСС. У здоровых детей в возрасте от одного месяца до одного года при ХМЭКГ по литературным данным граница физиологической брадикардии составляет 65 уд./мин. при величине среднесуточной ЧСС от $135,4 \pm 8$ уд./мин. в возрасте 3 месяца до $130,2 \pm 6,1$ уд./мин. в возрасте 6–12 месяцев [78]

У наблюдаемых нами детей, перенесших ЦИ (основная группа наблюдения), такие показатели как средняя, min, max ЧСС во время бодрствования на протяжении первого года жизни имели тенденцию к снижению, достоверно не отличаясь от большинства аналогичных показателей здоровых детей. Однако величина max ЧСС в возрасте 9 месяцев у пациентов, перенесших ЦИ, в нашем исследовании, составляя 166 уд./мин. (162–173), была ниже таковой у детей группы контроля 184,5 уд./мин. (174,8–195), $p=0,025$ (приложение 10), может указывая, по нашему мнению, на снижение степени превалирующего симпатического влияния на функцию синусового узла. При оценке ЧСС во время бодрствования у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, на протяжении первого года жизни в группах наблюдения значимых отличий не выявлено (приложение 11).

Анализируя разницу между max и min значением ЧСС во время бодрствования, следует отметить, что в течение всего первого года жизни этот показатель у детей с ЦИ (основная группа) достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе здоровых детей. Однако на протяжении первых 9-ти месяцев жизни разница между max и min значением ЧСС во время

бодрствования у пациентов с ЦИ была меньше, чем у детей группы контроля (приложение 10). Уменьшение разницы между *тах* и *мин* значениями ЧСС может, по нашему мнению, указывать на ригидность сердечного ритма у детей, перенесших ЦИ, вследствие большей степени симпатического влияния на функцию синусового узла. Ригидность ритма, как известно, может служить маркером, так называемой, «вегетативной денервации сердца» и является фактором риска возникновения жизнеугрожаемых аритмий [78; 123]. Полученные нами значения были существенно ниже данных, опубликованных Л.М. Макаровым, для здоровых детей аналогичного возраста [78]. Разница между *тах* и *мин* значением ЧСС во время бодрствования на протяжении первого года жизни у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести представлена на рисунке 3.

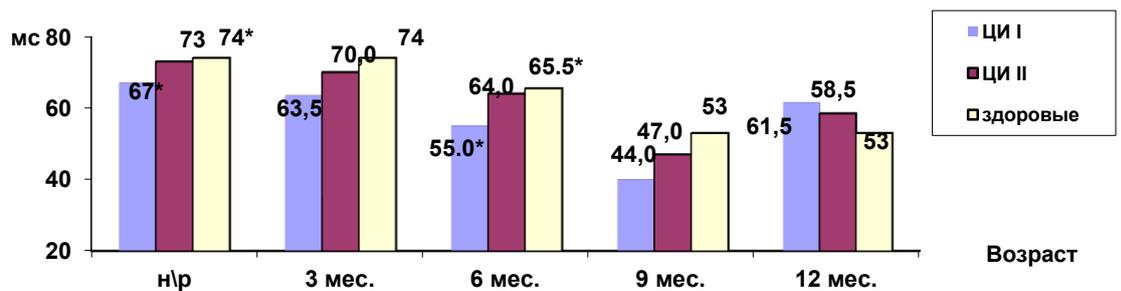


Рисунок 3 — Разница между *тах* и *мин* значением ЧСС во время бодрствования на протяжении первого года жизни у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, по данным ХМ

Как представлено графически на рисунке 3, нами не было выявлено различий величины данного показателя в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ. Обращает на себя внимание, что на протяжении первых 9-ти месяцев жизни разница между *тах* и *мин* значением ЧСС во время бодрствования у пациентов, перенесших ЦИ I степени, была меньше, чем у пациентов, перенесших ЦИ II степени, и детей группы контроля. Однако, достоверные различия были отмечены нами лишь при сравнении пациентов 1-й подгруппы (ЦИ I степени) и здоровых детей в неонатальном периоде (67,0 мс (60,3–74,5) против 73,0 мс (66,0–79,5),

$p=0,045$) и в возрасте 6 месяцев (55,0 мс (49,0–59,3) против 64,5 мс (52,3–77,8), $p=0,042$). Выявленные особенности, по нашему мнению, могут указывать на бóльшую степень симпатического участия в регуляции функции синусового узла у пациентов, перенесших ЦИ легкой степени.

При анализе динамики ЧСС во время сна у детей, перенесших ЦИ, в возрасте 6 месяцев отмечалось снижение средней ЧСС до 118 уд.\мин. (115–123), $p=0,048$, тогда как у детей в возрасте 3, 9 и 12 мес. отчетливого различия средней, min и max ЧСС по сравнению со здоровыми пациентами не выявлено. В возрасте 1-го года, величина средней, min и max ЧСС превышала показатели здоровых детей (приложение 12). Несмотря на отсутствие достоверных различий, по нашему мнению, это может указывать на сохранение большей степени симпатического влияния на функцию синусового узла у этой категории детей по сравнению со здоровыми. Также не было выявлено отчетливых различий по величине средней, max и min ЧСС во время сна у пациентов основной группы во все анализируемые возраста в зависимости от тяжести перенесенной ЦИ (приложение 13).

Полученные нами значения дисперсии ЧСС во время сна, так же, как и во время бодрствования, на протяжении всего анализируемого периода была ниже значений, описанных в литературе для здоровых детей аналогичного возраста [79; 123]. Данные о размахе колебаний ЧСС во время сна у детей с ЦИ течение первого года жизни представлены на рисунке 4.

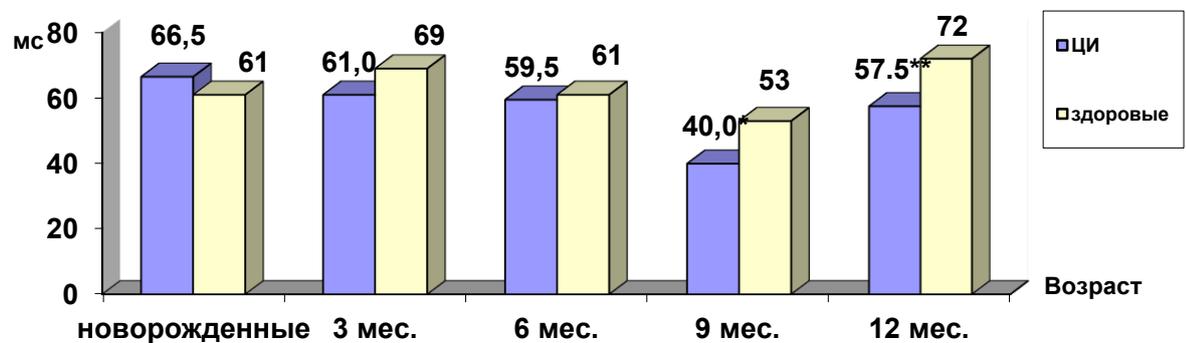


Рисунок 4 — Размах колебаний ЧСС у детей с ЦИ во время сна в динамике первого года жизни по данным ХМ

Анализ размаха колебаний ЧСС во время сна показал, что величина данного показателя в нашем исследовании у пациентов, перенесших ЦИ начиная с 3-х месячного возраста, была меньше аналогичного показателя здоровых детей с достижением значимых различий в возрасте 12 месяцев жизни ($p=0,035$ соответственно). Этот факт, по нашему мнению, может указывать на недостаточную степень нарастания парасимпатического влияния на функцию СУ во время сна и, следовательно, тенденции к повышенной ригидности ритма у детей, перенесших ЦИ, сохраняющейся до конца первого года жизни (приложение 14). Различий величины данного показателя в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ нами не выявлено.

На протяжении 1-го года жизни у пациентов основной группы величина циркадного индекса не отличалась от показателей детей группы контроля (рис. 5). При этом в возрасте 1-го года также, как и в неонатальном периоде, его величина была ниже, чем в группе здоровых детей, отражая сохраняющуюся тенденцию к повышенной ригидности сердечного ритма.

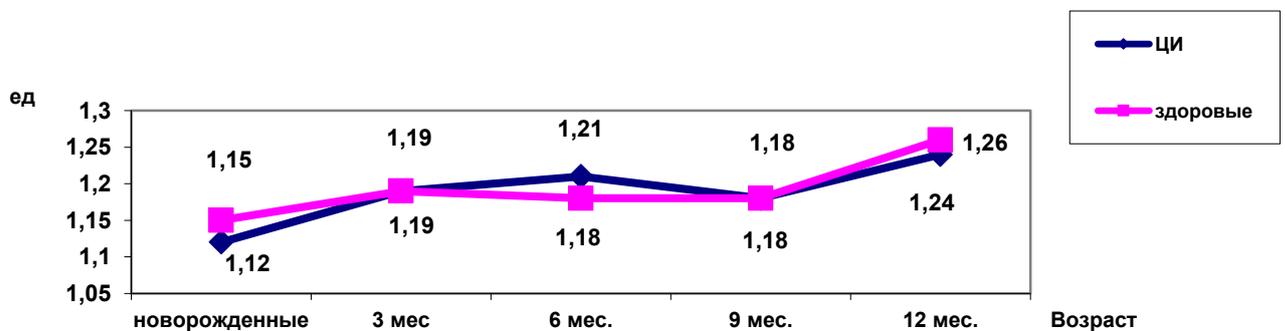


Рисунок 5 — Величина циркадного индекса у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни

Как следует из представленных на рисунке 5 данных, в возрасте 6 месяцев величина циркадного индекса у пациентов, перенесших ЦИ, составляя 121%, превышала показатели здоровых детей. Его нарастание в сочетании с описанным выше снижением средней ЧСС во время сна может указывать на большую степень влияния парасимпатического отдела ВНС на регуляцию сердечного ритма у

пациентов данного возраста, перенесших ЦИ, и по нашему мнению, отражать большую степень вегетативного дисбаланса по сравнению со здоровыми детьми.

Несмотря на то, что нами не было выявлено различий величины циркадного индекса в зависимости от степени тяжести перенесенной при рождении ЦИ (приложение 15), хотелось бы обратить внимание, что в возрасте 9-ти месяцев у пациентов со II степенью тяжести величина данного показателя составляла 115%, тогда как у здоровых и пациентов 1-й подгруппы — 118%. Известно, что уменьшение циркадного индекса ассоциируется с недостаточным уровнем вагусного влияния на сердечный ритм [123] и может, как нам представляется, указывать на влияние степени тяжести перенесенной ЦИ на выраженность ригидности сердечного ритма.

На протяжении всего периода наблюдения у пациентов, перенесших ЦИ, по данным ХМ (в отличие от данных ЭКГ) регистрировались нарушения ритма, абсолютное большинство из которых было представлено одиночной СВЭ. Количество пациентов, у которых выявлялись нарушения ритма, с возрастом уменьшалось и, начиная с 3-х месяцев, составляло 20,8% → 12,5% (6 мес.) → 5% (9 мес.) → 6,3% (12 мес.), не отличаясь от показателей здоровых детей (12,5% → 16,7% → 8,3% → 12,5% соответственно). Количество пациентов, перенесших ЦИ, у которых при ХМ были зарегистрированы эпизоды СА-блокады 2-й степени, на протяжении первого года было непостоянным: 6,3% (неонатальный период) → 17,2% (3 мес.) → 3,1% (6, 9 и 12 мес.). Возможно, увеличение частоты регистрации СА блокад в возрасте 3-х месяцев (период поздней адаптации гемодинамики) связано с более выраженным, чем в группе здоровых детей, увеличением ваготонического влияния на функцию СУ и является защитным механизмом, способствующим урежению ЧСС, исходно повышенной на фоне симпатикотонии. В группе здоровых детей СА блокада регистрировалась у 8,3% в неонатальном периоде и в 3 месяца, у 4,2% — в 6, 9 и 12 мес.

При анализе максимальных значений пауз ритма у детей первого года жизни различий в группах сравнения (между пациентами, перенесшими ЦИ и здоровыми детьми) нами выявлено не было (рисунок 7).

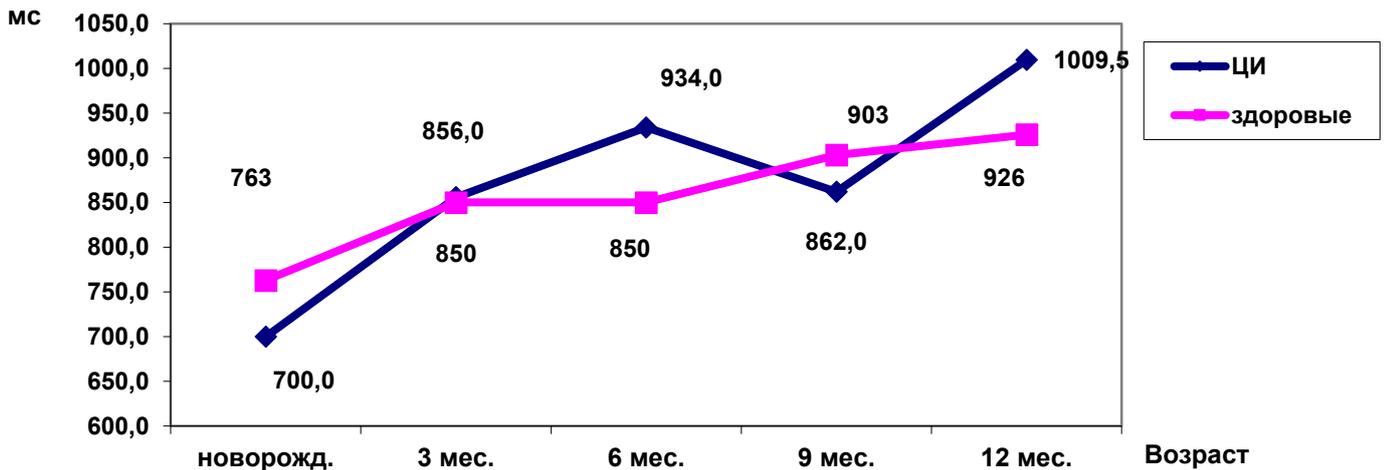


Рисунок 7 — Величина пауз ритма у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни по данным ХМ

Наибольшая длительность пауз ритма в нашем исследовании была отмечена у детей годовалого возраста и составила у пациентов основной группы наблюдения 1009,5 мс (786,5-1108,3), а у здоровых детей — 926 мс (885,5-1103,5). Полученные данные укладывались в рамки допустимых значений для здоровых детей грудного возраста [78]. Нами не было выявлено различий величины RR max в зависимости от тяжести ЦИ, перенесенной при рождении (приложение 16).

При проведении ХМЭКГ возможна наиболее полная характеристика QT-интервала. Укорочение и удлинение интервала QT (независимо от генеза) связано, как известно, с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и составляет группу риска по СВС. Известно, что на протяжении первого года жизни QTc достоверно увеличивается в возрасте 2–4 месяца, а в период 6–8 месяцев также статистически достоверно уменьшаются [123]. Значимых колебаний и различий величины Qtc max (свыше 450 мс), Qtc min (менее 330 мс), а также Qtd, у пациентов в сравниваемых нами группах на протяжении первого года жизни выявлено не было.

Таким образом, max значение ЧСС во время бодрствования у пациентов, перенесших ЦИ, по данным ХМЭКГ в возрасте 9-ти месяцев было ниже, чем у здоровых детей группы контроля. Разница между max и min значением ЧСС у пациентов, перенесших ЦИ, была меньше, чем у здоровых во время бодрствования

— на протяжении первых 9-ти месяцев, а во время сна — до конца первого года жизни.

Результаты ультразвукового исследования сердца

С увеличением весоростовых показателей, как известно, закономерно изменяются гемодинамические параметры деятельности ССС. Соответственно, и у наблюдаемых нами детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни многие характеристики сердца нарастают. Изменения размеров камер сердца, имеющие место в неонатальном периоде, у детей, перенесших ЦИ, по сравнению со здоровыми, нивелировались к возрасту 3 месяца. Во втором полугодии жизни данные показатели значимо не отличались от таковых у детей группы контроля (приложение 17). Сохранялась тенденция к снижению показателей сердечного выброса у пациентов с ЦИ до полугода, однако к возрасту 6 месяцев и взрослее они достигли значений здоровых детей и значимо не отличались от группы контроля. Данные о величине УИ у детей с ЦИ в динамике первого года жизни представлены на рисунке 8.

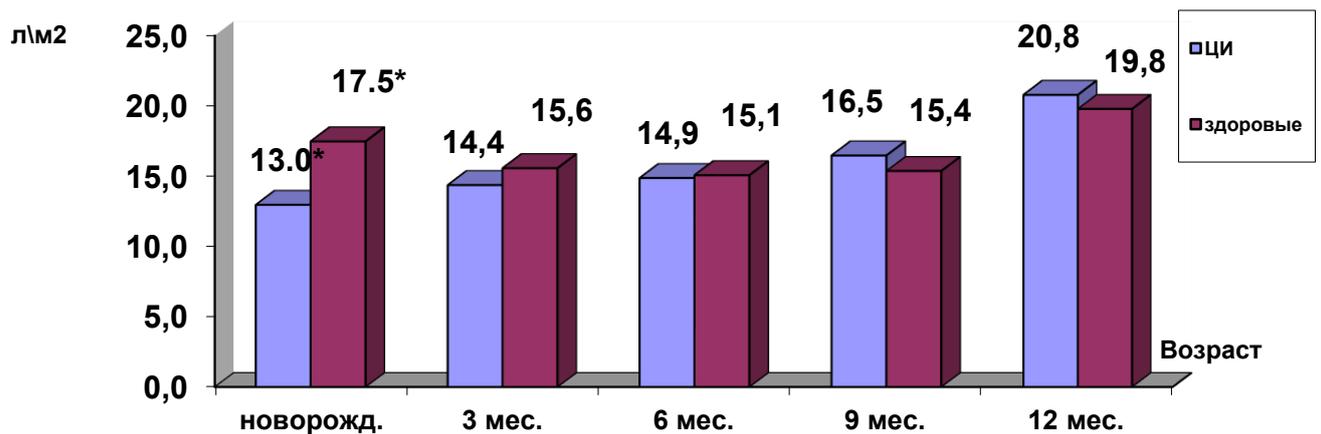


Рисунок 8 — Величина ударного индекса у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни

Полученные нами данные, в отличие от представленных ранее данных Евсюковой И.И. [46], позволяют судить сохраняющемся гипокинетическом типе кровообращения до 6 месяцев после перенесенной интранатальной ишемии и нормализации показателей сердечного выброса с формированием эукинетического типа кровообращения в более позднем возрасте.

Полученные при доплерографическом исследовании значения максимальной скорости кровотока на аортальном клапане (AoV Vmax) у детей, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни не отличались от показателей здоровых детей аналогичного возраста (примечание 18). Однако обращало на себя внимание, что в нашем исследовании величина данного показателя у пациентов, перенесших ЦИ, в возрасте 1-го года составила 0,75 м\с (0,64–0,85), тогда как в группе контроля — 0,84 м\с (0,69–0,9).

Несмотря на то, что скорость кровотока на клапане легочной артерии (PV Vmax) у пациентов, перенесших ЦИ, укладывалась в рамки нормативных показателей для детей первого года жизни [18; 35], она на протяжении первых 9 месяцев жизни несколько превышала значение AoV Vmax. Данные, характеризующие PV Vmax представлены на рисунке 9.

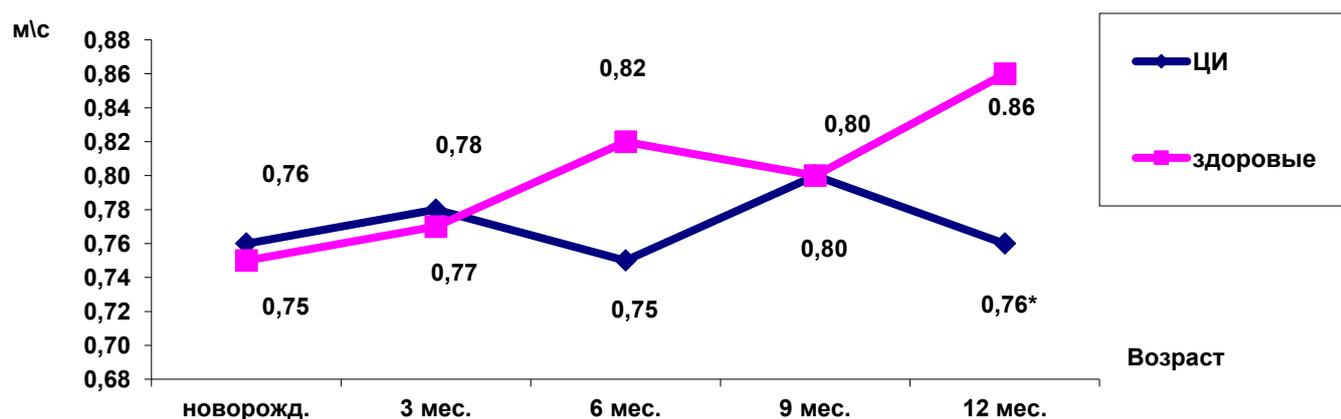


Рисунок 9 — Величина скорости кровотока на клапане легочной артерии у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни

Как следует из представленных данных, у пациентов, перенесших ЦИ, к

возрасту 1-го года величина PV Vmax была ниже, чем у здоровых детей ($p=0,048$). При анализе величины PV Vmax у пациентов с ЦИ различной степени тяжести на протяжении первого года жизни достоверных различий при нарастании тяжести ЦИ не выявлено. Однако у пациентов, перенесших ЦИ II степени, в возрасте 1-го года снижение PV Vmax, по сравнению со здоровыми детьми, было более выражено чем у пациентов, перенесших ЦИ I степени — $0,75 \text{ м\c} (0,62-0,83)$ против $0,77 \text{ м\c} (0,73-0,90)$, $p=0,004$. Более низкие значения PV Vmax могут, по нашему мнению, являться в данном случае «остаточными явлениями» гипокинетического типа гемодинамики у детей с большей степенью тяжести перенесенной в анамнезе ЦИ.

Характеристика variability сердечного ритма по данным кардиоинтервалографии и холтеровского мониторинга

Для оценки динамики функционального состояния ВНС в течение в первого года жизни у пациентов, перенесших ЦИ (основная группа), были проанализированы показатели ВСР полученные при повторном проведении КИГ и ХМ в возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев. При проведении КИГ у детей с ЦИ, также, как и у здоровых, отмечались разнонаправленные изменения величины показателей вариационной пульсометрии, характеризующих ВСР в покое: значение показателей ИВР, ВПР и ПАРП постепенно уменьшалось, а ВР и RMSSD, наоборот, увеличивалось к возрасту 1-го года по сравнению с неонатальным периодом, отражая степень влияния симпатического и парасимпатического отделов ВНС на функцию СУ. Величина таких показателей, как Амо и СКО на протяжении первого года жизни менялась незначительно. Интегральные показатели ВСР детей с ЦИ в динамике первого года жизни по данным КИГ представлены в таблице 30.

Таблица 30 — Интегральные показатели ВСР детей с ЦИ в динамике первого года жизни по данным КИГ

Показатели	Возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)	Значение Р
Амо, %	Новорожденные	59,0 (49,9-68,7)	51,1 (45,3-70,7)	
	3 месяца	60,9 (49,0-71,9)	60,8 (47,0-66,3)	
	6 месяцев	55,8 (47,9-75,5)	59,3 (48,8-69,4)	
	9 месяцев	60,0 (49,3-67,3)	66,4 (55,9-76,2)	0,000
	12 месяцев	54,8 (49,8-69,0)	50,4 (47,9-66,3)	
ВР, мс	Новорожденные	130,0 (100,0-192,5)	140,0 (117,5-187,5)	
	3 месяца	145,0 (120,0-207,5)	160,0 (130,0-200,0)	
	6 месяцев	160,0 (130,0-280,0)	160,0 (120,0-180,0)	
	9 месяцев	160,0 (120,0-242,5)	130,0 (120,0-140,0)	0,009
	12 месяцев	170,0 (130,0-210,0)	155,0 (132,5-185,0)	
ИВР, %\с	Новорожденные	477,8 (256,1-654,1)	358,4 (213,3-588,9)	
	3 месяца	423,8 (252,1-595,1)	309,9 (180,2-500,5)	
	6 месяцев	354,4 (168,0-452,2)	307,6 (288,8-583,2)	
	9 месяцев	317,0 (178,1-471,2)	500,5 (382,7-656,9)	0,008
	12 месяцев	334,1 (216,2-456,9)	339,2 (241,1-476,1)	
ВПР, 1\с	Новорожденные	17,8 (12,8-24,9)	17,4 (12,3-20,2)	
	3 месяца	15,1 (10,9-20,8)	14,0 (11,3-19,7)	
	6 месяцев	13,5 (8 -19,0)	13,9 (12,0-19,0)	
	9 месяцев	11,3 (7,7-15,6)	17,8 (16,0-20,3)	0,002
	12 месяцев	12,3 (9,3-15,5)	13,0 (10,1-15,7)	
ПАРП, %\с	Новорожденные	153,0 (113,3-176,6)	134,0 (115,4-174,0)	
	3 месяца	137,1 (110,1-173,7)	143,2 (125,3-173,4)	
	6 месяцев	125,6 (101,0-173,4)	124,9 (112,5-180,1)	
	9 месяцев	125,5 (102,5-147,3)	156,3 (125,7-173,3)	0,009
	12 месяцев	117,7 (103,2-143,2)	106,5 (95,1-136,3)	
Sdnn (СКО)	Новорожденные	25,3 (20,9-38,9)	30,6 (21,2-41,2)	
	3 месяца	28,5 (19,9-37,9)	29,3 (24,7-35,2)	
	6 месяцев	28,7 (23,2-41,7)	27,1 (23,7-34,3)	
	9 месяцев	29,8 (24,1-38,1)	22,9 (20,4-27,8)	0,010
	12 месяцев	29,1 (22,6-37,8)	28,6 (24,1-36,3)	
RMSSD	Новорожденные	9,6 (7,0-14,8)	10,7 (8,1-14,3)	
	3 месяца	11,2 (8,2-18,4)	12,7 (7,7-17,0)	
	6 месяцев	13,6 (9,1-23,7)	12,7 (9,1-15,2)	
	9 месяцев	15,9 (13,2-26,1)	10,6 (9,2-13,3)	0,008
	12 месяцев	14,2 (11,3-19,4)	15,0 (10,6-19,7)	

Примечание: р — уровень достоверности различий между группами.

Как следует из представленных в таблице 30 данных, в возрасте 9-ти месяцев была отмечена наибольшая степень различий показателей ВСР у пациентов, перенесших ЦИ, по сравнению со здоровыми детьми (контрольная группа). При этом, величина ВР, SDNN, RMMSD превышала, а Амо, ИВР, ВПР и ПАРП была достоверно меньше аналогичных показателей пациентов контрольной группы, отражая более быстрый темп нарастания «вагусного» влияния на фоне снижения степени влияния симпатического отдела ВНС на регуляцию сердечного ритма у детей, перенесших ЦИ. У детей, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни имело место более поступательное нарастание парасимпатического влияния на сердечный ритм в отличие от «здоровых» пациентов, у которых каждый из вышеописанных показателей на протяжении первого года жизни, укладываясь в общую тенденцию, в отдельные возрастные периоды менялся непоследовательно.

При проведении анализа величины показателей ВСР в зависимости от степени тяжести ЦИ, различий выявлено не было. Однако в возрасте 3-х месяцев у пациентов, перенесших ЦИ I степени, величина ИВР, составляя $530,5 \%$ (252,1-811,4), была больше, а SDNN, составляя 19,7 (18,8-26,2), была меньше аналогичных показателей здоровых детей контрольной группы ($p=0,050$), отражая большую степень симпатического влияния на функцию СУ по сравнению со здоровыми детьми. Представляет интерес, на наш взгляд, особенности ВСР у детей, перенесших ЦИ, по сравнению с группой здоровых пациентов, которые имели место в возрасте 9 месяцев, т.к. именно в этой возрастной группе были выявлены наибольшие отличия величины таких показателей как Амо, ВР, ИВР, ВПР, ПАРП, sdn, RMSSD (табл. 30). Данные ВСР у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в возрасте 9-ти месяцев жизни по данным КИГ представлены в таблице 31.

Таблица 31 — Показатели ВСР у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в возрасте 9-ти месяцев жизни по данным КИГ

Показатели	1 группа (n=12)	2 группа (n=52)	Группа контроля (n=24)	Значение P
ВР, мс	155,0 (137,5-235,0)	170,0 (120,0-242,5)	130,0 (120,0-140,0)	p2=0,022; p3=0,044
ИВР, %\с	397,7 (233,6-471,2)	300,8 (178,1-456,3)	500,5 (382,7-656,9)	p2=0,004; p3=0,015
ВПР, 1\с	13,7 (9,3-15,0)	10,7 (7,7-15,9)	17,8 (16,0-20,3)	p2=0,000; p3=0,015
ПАРП, %\с	133,8 (122,3-142,8)	120,8 (100,5-147,7)	156,3 (125,7-173,3)	p2=0,008
SDNN	27,2 (25,1-30,6)	30,7 (24,1-39,9)	22,9 (20,4-27,8)	p2=0,013
RMSSD	15,6 (13,5-21,8)	15,9 (13,0-26,8)	10,6 (9,2-13,3)	p2=0,001; p3=0,017

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой контроля; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Как следует из представленных в таблице 31 данных, отчетливых различий показателей ВСР в возрасте 9 месяцев в зависимости от тяжести ЦИ, перенесенной при рождении, выявлено не было. Однако более низкие значения таких показателей, как ИВР, ВПР, ПАРП и повышение — ВР, SDNN и RMSSD у пациентов 2-й подгруппы, указывали на бóльшую степень влияния парасимпатического отдела ВНС на функцию синусового узла у детей, перенесших ЦИ II степени по сравнению с группой контроля.

При анализе динамики показателей ВСР, полученных при проведении ХМЭКГ, у пациентов, перенесших ЦИ, аналогично здоровым детям, на протяжении первого года жизни было отмечено увеличение величины всех анализируемых показателей. Нами не было выявлено различий между пациентами, перенесшими ЦИ, и здоровыми детьми по абсолютному числу показателей (приложение 19), кроме SDNNids. Его величина у пациентов, перенесших ЦИ, в возрасте 6 месяцев, составляя 31,0 мс² (23,0–32,0), превышала таковую у здоровых детей — 23,0 мс²

(22,0-27,0) ($p=0,025$), подтверждая более выраженное влияние парасимпатического отдела ВНС на регуляцию сердечного ритма у данной группы детей. При сравнении данных ВСР у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, достоверных различий показателей выявлено не было.

Величина индекса напряжения у детей с ЦИ в динамике первого года жизни, по данным КИГ представлена на рисунке 9.

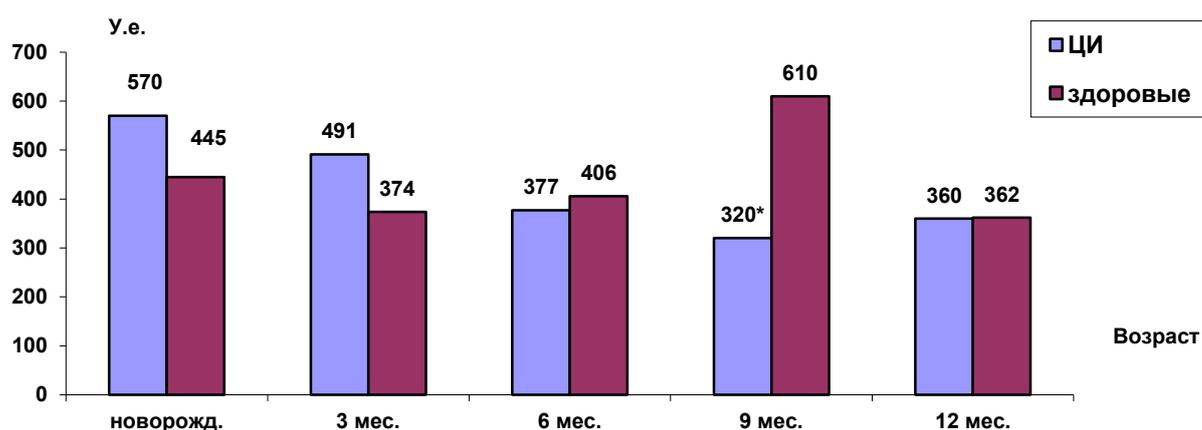


Рисунок 9 — Величина индекса напряжения (в условных единицах) у пациентов, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни по данным КИГ

На рисунке 9 наглядно показано, что на протяжении всего первого года жизни величина ИН регуляторных систем у детей, как здоровых, так и перенесших ЦИ, находясь в диапазоне от 300 до 600 у.е. отражала состояние «выраженного напряжения». При этом, у пациентов, перенесших ЦИ (основная группа), с возрастом имело место последовательное уменьшение величины ИН с достижением наименьшего значения в возрасте 9 месяцев жизни (570 у.е. → 320 у.е. $p=0,008$). Тогда как у здоровых детей величина ИН в течение первого года жизни, за исключением возраста 9 месяцев, когда степень напряжения регуляторных процессов в 2 раза превышала показатели пациентов основной группы ($p=0,009$), менялась незначительно. Данный «всплеск», отражающий увеличение степени напряжения нейрогуморальных механизмов регуляции, возможно, обусловлен у здоровых детей активной «вертикализацией», тогда как у пациентов, перенесших ЦИ, к 9-ти месяцам наступает своеобразное истощение активности механизмов

регуляции, степень напряжения которых на протяжении первых 3-х месяцев жизни была на 30% выше, чем у здоровых детей. Различий величины ИН в зависимости от тяжести перенесенной ЦИ выявлено не было (приложение 20). К возрасту 1-го года данные различия между здоровыми детьми и пациентами с ЦИ нивелировались.

При проведении спектрального анализа ВСР следует отметить, что на протяжении первого полугодия жизни показатель ТР, характеризующий общую (суммарную) силу спектра (адаптационный потенциал организма), по данным КИГ у всех наблюдаемых нами детей находился в диапазоне $700 \leq \text{ТР} < 1200 \text{ мс}^2$, отражая низкий уровень нейрогуморальной регуляции. (рисунок 10). Однако в возрасте 9 месяцев величина ТР составляла 1374 мс^2 ($834,5-2436,3$), превышала показатели здоровых детей - $805,0 \text{ мс}^2$ ($643,0-1120,0$), $p=0,009$. Возможно, рост величины ТР, отражающий увеличение диапазона адаптационных возможностей организма, у пациентов, перенесших ЦИ, можно объяснить вышеописанным уменьшением напряжения нейрогуморальных механизмов регуляции в покое. У здоровых детей нами была отмечена противоположная тенденция: снижение величины ТР на фоне нарастания величины ИН. При проведении корреляционного анализа нами установлена тесная обратная связь между показателями ИН и ТР: у пациентов, перенесших ЦИ, $r_s = -0,936$, в группе здоровых детей $r_s = -0,742$. При достижении возраста 1-го года, значение ТР, как в группе пациентов с ЦИ, так и у здоровых, можно было охарактеризовать, как «средний уровень нейрогуморальной регуляции».

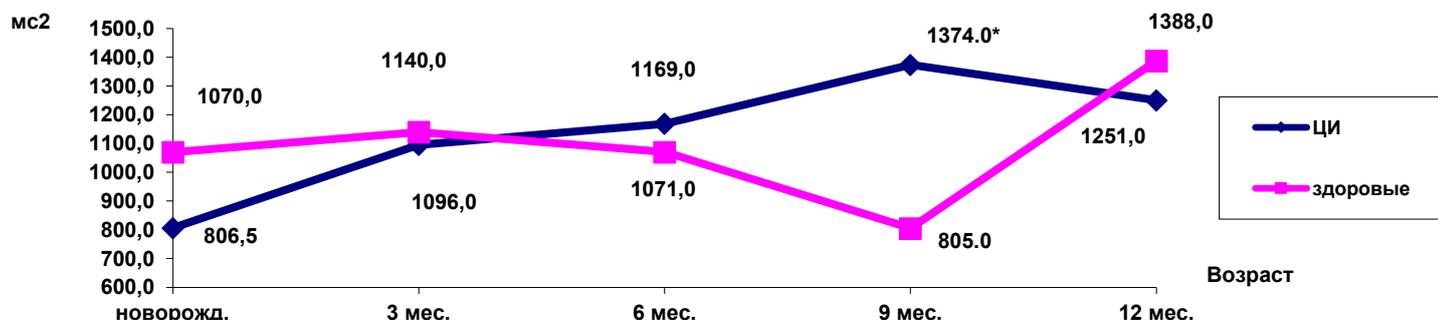


Рисунок 10 — Величина ТР у пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни по данным КИГ

При сравнении величины ТР у пациентов с различной степенью ЦИ, перенесенной при рождении, отсутствовали отчетливые различия данного показателя у пациентов, перенесших ЦИ, в зависимости от степени ее тяжести. Однако, у пациентов, перенесших при рождении ЦИ II степени тяжести, в отличие от пациентов с ЦИ I степени, величина ТР в возрасте 9 месяцев, составляя 1486,0 мс² (834,5-2513,0), превышала показатели здоровых детей ($p=0,011$). К возрасту 1-го года выявленные отличия нивелировались.

Значения ТР у пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни, полученные при проведении ХМ, представлены на рисунке 11.

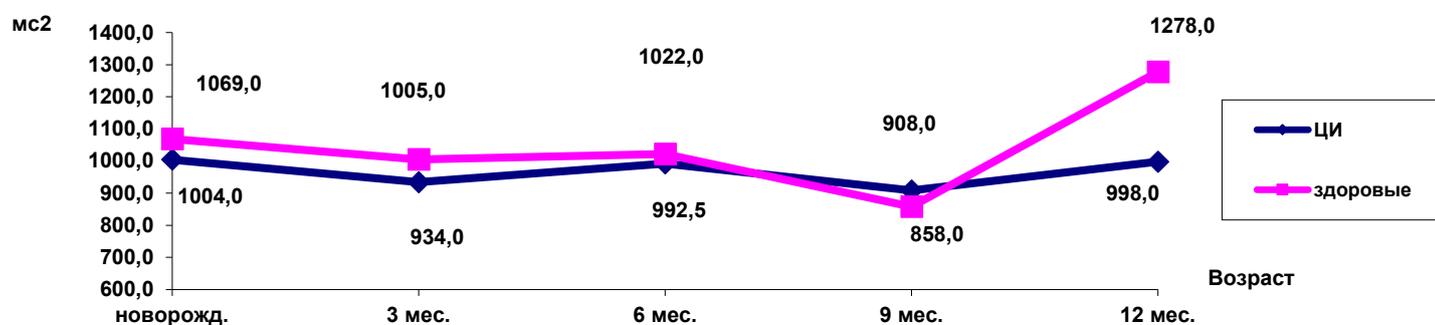


Рисунок 11 — Величина ТР у пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни по данным ХМ

В отличие от данных КИГ, значения ТР у пациентов с ЦИ при проведении ХМЭКГ достоверно не отличались от показателей здоровых детей. Несмотря на то, что при сравнении величины ТР у пациентов с ЦИ различной степени тяжести значимых различий выявлено не было, в возрасте 3-х месяцев, величина ТР у пациентов с ЦИ I степени, составляя 761,0 мс² (709,8-904,3), была меньше, чем у здоровых детей группы контроля ($p=0,050$), что указывает на сохраняющуюся депрессию суммарных вегетативных влияний преимущественно за счет снижения вклада симпатических модуляций.

Результаты спектрального анализа ВСР детей с ЦИ в динамике первого года жизни, полученные при проведении КИГ, представлены в таблице 32.

Таблица 32 — Спектральные характеристики ВСР детей с ЦИ в динамике первого года жизни по данным КИГ

Показатель	Возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)	Значение Р
%HF	Новорожденные	7,8 (4,7-14,2)	8,0 (4,6-14,4)	
	3 месяца	10,6 (7,4-16,5)	10,1 (6,5-12,2)	
	6 месяцев	10,8 (8,4-18,3)	10,3 (7,5-16,7)	
	9 месяцев	15,3 (12,3-20,9)	9,1 (6,7-15,0)	0,008
	12 месяцев	11,6 (8,5-18,3)	12,5 (8,1-20,9)	
%LF	Новорожденные	38,4 (26,2-50,2)	43,1 (34,1-57,0)	
	3 месяца	47,0 (38,9-58,2)	35,0 (27,6-52,7)	0,038
	6 месяцев	43,0 (35,7-53,2)	44,4 (35,0-53,6)	
	9 месяцев	43,95 (39,1-51,5)	45,9 (41,5-50,6)	
	12 месяцев	39,6 (33,8-49,0)	42,2 (39,2-44,3)	
%VLF	Новорожденные	50,2 (31,5-65,5)	51,1 (28,3-56,6)	
	3 месяца	39,7 (26,5-51,5)	46,0 (36,3-60,2)	0,042
	6 месяцев	41,5 (26,1-50,6)	44,5 (30,5-49,5)	
	9 месяцев	37,4 (27,6-45,0)	42,8 (29,5-49,5)	
	12 месяцев	41,8 (32,5-52,4)	42,1 (34,3-55,2)	

Примечание: р — уровень достоверности различий между группами.

Парасимпатическая активность у детей с ЦИ, напротив, имела тенденцию к возрастанию и достигла максимума к 9 месяцу жизни, превысив показатели группы контроля (15,3 (12,3–20,9) и 9,1 (6,7–15,0) соответственно, $p=0,008$). Симпатические модуляции, исходно низкие у детей с ЦИ, резко увеличились к 3 месяцу жизни и преобладали над значениями группы контроля (47,0 (38,9–58,2) и 35,0 (27,6–52,7) соответственно, $p=0,038$). В то же время вклад очень низких частот сократился к 3 месяцу и далее существенно не отличался от здоровых детей. Такие особенности указывают на оптимизацию гомеостаза, снижение вклада гуморально-метаболического влияния с одновременной активизацией рефлекторного вегетативного влияния и переход регуляторных систем на более высокий уровень адаптации. При этом процесс созревания автономной регуляции у детей с ЦИ происходит неравномерно, сначала активизируется симпатическая НС к 3 месяцу жизни, несколько позднее, к 9 месяцу увеличивается «вагусное» влияние.

Спектральные показатели ВСР пациентов, перенесших ЦИ различной

степени тяжести при рождении, представлены в таблице 33.

Таблица 33 — Спектральные показатели ВСР пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике первого года жизни по данным КИГ

Показатели	Возраст	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)	Значение Р
%HF	Новорожденные	5,8 (4,3-8,8)	8,6 (4,7-16,3)	8,0 (4,6-14,4)	
	3 месяца	8,3 (7,4-9,6)	11,7 (8,0-19,3)	10,1 (6,5-12,2)	
	6 месяцев	16,5 (10,7- 25,5)	10,1 (8,1-15,4)	10,3 (7,5-16,7)	
	9 месяцев	17,8 (12,3-22,0)	15,3 (12,3-20,5)	9,1 (6,7-15,0)	p2=0,007; p3=0,040
	12 месяцев	16,2 (9,3-22,3)	11,6 (8,4-17,4)	12,5 (8,1-20,9)	
%LF	Новорожденные	30,6 (21,3- 43,5)	40,9 (28,4- 52,4)	43,1 (34,1-57,0)	p1=0,050; p3=0,027
	3 месяца	43,4 (38,9- 49,6)	47,6 (41,0-58,4)	35,0 (27,6-52,7)	p2=0,036
	6 месяцев	46,3 (42,3-53,2)	42,8 (34,3-52,2)	44,4 (35,0-53,6)	
	9 месяцев	40,9 (38,3-51,3)	44,4 (39,1-51,5)	45,9 (41,5-50,6)	
	12 месяцев	38,7 (33,7-39,6)	43,6 (35,8-49,8)	42,2 (39,2-44,3)	
%VLF	Новорожденные	64,3 (48,7-74,2)	47,4 (28,9-64,2)	51,1 (28,3-56,6)	p1=0,034
	3 месяца	48,7 (26,5-54,5)	33,2 (25,4-49,7)	46,0 (36,3-60,2)	p2=0,022
	6 месяцев	34,6 (26,1-43,0)	44,8 (27,5-55,3)	44,5 (30,5-49,5)	
	9 месяцев	38,2 (30,5- 43,0)	37,4 (25,9-45,0)	42,8 (29,5-49,5)	
	12 месяцев	44,2 (31,3-51,0)	41,7 (33,0-52,5)	42,1 (34,3-55,2)	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й группами; p2 — различия между 2-й группой и группой контроля; p3 — различия между 1-й группой и группой контроля.

Легкая степень ЦИ способствовала более активной вовлеченности вагусного влияния в период 9-12 месяцев и активизации симпатической НС — к 6 месяцам жизни, в то время как у пациентов 2 подгруппы максимальная активность показателя LF имела место уже в 3 месяца.

Частотные характеристики ВСР, полученные при проведении ХМЭКГ, у пациентов, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни подтверждали ключевые события созревания автономной регуляции по данным КИГ (приложение 21). Как тенденцию можно отметить снижение зависимости от гуморально-метаболических влияний и увеличение активности рефлекторных вегетативных модуляций. При достижении возраста 1-го года, у всех пациентов основной группы мощность VLF, LF и HF была меньше, чем у детей группы контроля.

Доля волн высокочастотного диапазона (HF (%)) в структуре общей мощности спектра у детей с ЦИ в динамике первого года жизни по данным ХМЭКГ представлена на рисунке 12.

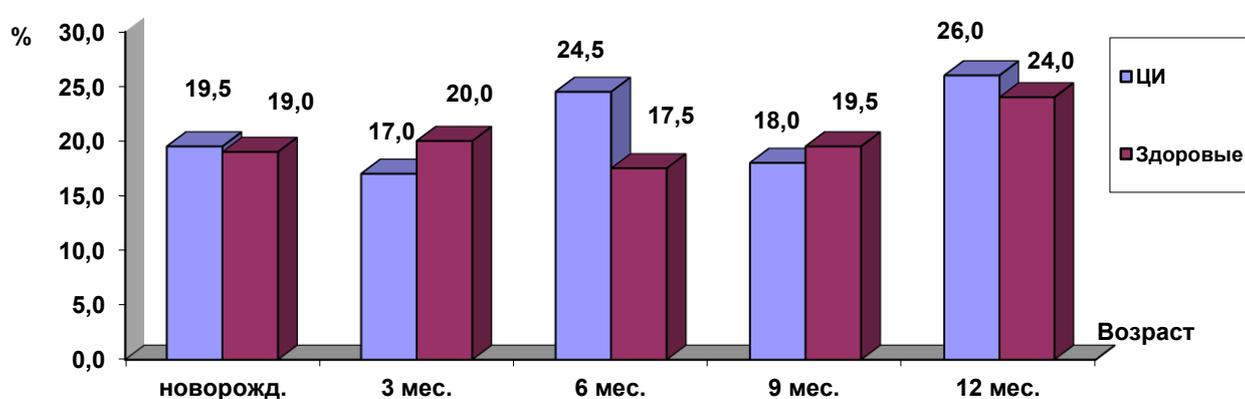


Рисунок 12 — Доля волн высокочастотного диапазона в структуре общей мощности спектра у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни по данным ХМ

Величина HF (%) у детей, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни менялась «волнообразно», достигая наибольшего значения в возрасте 6 и 12 месяцев. Не выявлено различий величины HF (%) у пациентов с различной

степенью тяжести ЦИ при рождении.

Таким образом, при проведении спектрального анализа у пациентов, перенесших ЦИ при рождении, нами было отмечено бóльшая степень напряжения деятельности подкорковых центров при снижении активности межсистемного уровня управления по сравнению со здоровыми детьми. К возрасту одного года частотные характеристики у пациентов, перенесших ЦИ, не отличались от здоровых детей.

Характеристика вегетативного баланса по отношению спектральных показателей у детей с ЦИ в динамике первого года жизни по данным КИГ и ХМЭКГ представлена на рисунках 13–14.

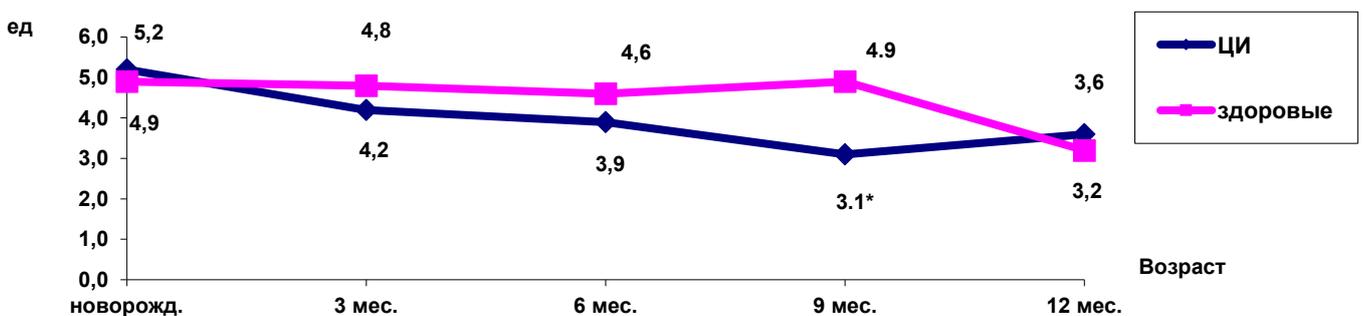


Рисунок 13 — Вегетативный баланс у детей с ЦИ в динамике первого года жизни по данным КИГ

По данным КИГ, величина показателя LF/HF на протяжении первого года жизни находилась в диапазоне от 3 до 6 ед., что соответствует зоне преобладающего влияния симпатического отдела ВНС в регуляции функции ССС (рис. 13). Наши результаты совпадают с данными О.В. Кулибиной [71], демонстрирующими наличие длительно сохраняющейся гиперфункции симпатического отдела ВНС у детей, перенесших ЦИ. В возрасте 9 месяцев у детей с ЦИ величина данного показателя, была наименьшей, в отличие от остальных анализируемых возрастных периодов и показателей здоровых детей, и составила 3,1 (2,0-4,3) ед., $p=0,009$, что может указывать на уменьшение степени симпатического влияния на функцию СУ у пациентов, перенесших ЦИ, при достижении ими возраста 6 месяцев. Однако к

возрасту одного года данные различия между пациентами основной и контрольной групп нивелировались. Так же нами не было выявлено различий величины данного показателя в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ.

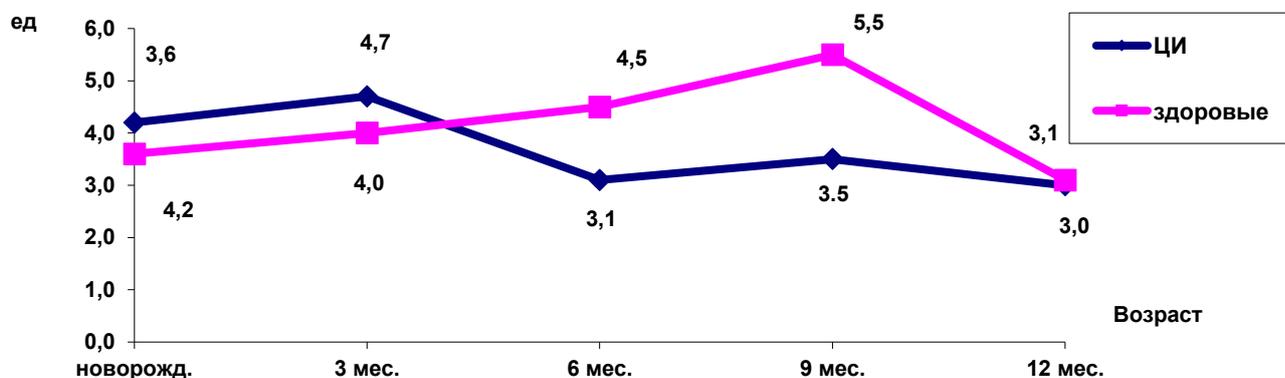


Рисунок 14 — Вегетативный баланс у детей с ЦИ в динамике первого года жизни по данным ХМ

Полученная нами динамика показателей вегетативного баланса у пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни по данным ХМ была аналогична таковой при проведении КИГ. Значимых различий величины LF\HF у наблюдаемых нами детей в зависимости от факта перенесенной ЦИ и степени ее тяжести выявлено не было.

Результаты итоговой оценки состояния регуляторных систем в покое по критериям ПАРС при проведении КИГ у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни представлены в таблице 34.

Как следует из данных таблицы 31, различий по частоте встречаемости вариантов ИВТ среди детей сравниваемых групп нами выявлено не было. Исключение составляли пациенты с ЦИ 6-ти месячного возраста, у каждого 3-го из которых состояние регуляторных механизмов в покое можно было расценить, как «резко выраженное перенапряжение» ($p=0,06$). Также следует отметить, что «истощение регуляторных механизмов» во втором полугодии жизни встречалось только у детей с ЦИ, а «резкое истощение регуляторных механизмов» у здоровых детей, в отличие от пациентов основной группы, на протяжении всего периода

наблюдения не регистрировалось.

Таблица 34 — Количество пациентов, перенесших ЦИ, с различными вариантами ИВТ в динамике первого года жизни

Варианты ИВТ	Возраст	Основная группа (n = 64)		Группа контроля (n = 24)		Значение Р
		Абс.	%	Абс.	%	
Напряжение регуляторных механизмов	Новорожденные	4	6,3	5	20,8	0,049
	3 месяца	7	10,9	1	4,2	
	6 месяцев	5	7,8	5	20,8	
	9 месяцев	16	25	2	8,3	
	12 месяцев	8	12,5	3	12,5	
Перенапряжение регуляторных механизмов	Новорожденные	20	31,3	9	37,5	
	3 месяца	27	42,2	9	37,5	
	6 месяцев	31	48,4	14	58,3	
	9 месяцев	20	31,3	9	37,5	
	12 месяцев	31	48,4	7	29,2	
Резко выраженное перенапряжение	Новорожденные	33	51,6	4	16,6	0,004
	3 месяца	19	29,7	8	33,3	
	6 месяцев	22	34,4	3	12,5	0,060
	9 месяцев	22	34,4	13	54,2	
	12 месяцев	19	29,7	11	45,8	
Истощение регуляторных механизмов	Новорожденные	5	7,8	6	25	0,060
	3 месяца	7	10,9	6	25	
	6 месяцев	2	3,1	2	8,3	
	9 месяцев	4	6,3	-	-	
	12 месяцев	5	7,8	-	-	
Резкое истощение регуляторных механизмов	Новорожденные	2	3,1	-	-	
	3 месяца	5	7,8	-	-	
	6 месяцев	5	7,8	-	-	
	9 месяцев	1	1,6	-	-	
	12 месяцев	1	1,6	-	-	

Примечание: р — достоверность различий между группами.

При проведении нагрузочной пробы по данным КИГ у детей, перенесших ЦИ, регистрировались все типы вегетативной реактивности (приложение 22). В целом, прослеживается тенденция к снижению частоты встречаемости симпатикотонического (с 20,3% до 10,9%) и гиперсимпатикотонического (с 32,8% до 7,8%) типов вегетативной реактивности при увеличении доли детей с ЦИ, имеющих «нормальную вегетативную реактивность» (с 31,3% до 62,5%), $p=0,000$.

Асимпатикотонический тип реагирования у детей сравниваемых групп на протяжении первого года встречался с одинаковой частотой. Возможно, отсутствие существенных различий в частоте встречаемости типов вегетативной реактивности в течение первого года жизни от факта перенесенной ЦИ, связано с тем, что ЦИ легкой и средней степени тяжести, имевшая место у подавляющего числа наших пациентов, не может значимо повлиять на процессы стрессовой адаптации у детей раннего возраста вследствие имеющей место незрелости структур головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В силу морфологической и функциональной незрелости органов и систем процесс постнатальной адаптации у детей с перинатальной патологией отличается от такового у здоровых новорожденных. Влияние большинства неблагоприятных факторов на организм плода и новорожденного неспецифично и связано главным образом с перинатальной гипоксией [14; 131; 197]. По литературным данным после перенесенной перинатальной гипоксии от 25 до 70% новорожденных имеют признаки поражения ССС [39; 134; 171].

Несмотря на то, что в современной литературе широко освещены вопросы постнатальной адаптации кардиоваскулярной системы здоровых и пострадавших от перинатальной гипоксии доношенных новорожденных детей [25; 115; 154], большинство авторов, уделяющих внимание данной проблеме, освещают ее с позиций гипоксического повреждения собственно миокарда с последующим развитием постгипоксических кардиопатий [40; 63; 90; 132; 144]. Известно, что следствием гипоксии плода является нарушение вегетативной регуляции, в основе нарушений сердечного ритма при цереброгенных поражениях сердца лежат дисбаланс электролитов и выброс биологически активных веществ, обусловленных дисфункцией гипоталамуса [111; 128; 187]. Изменения со стороны ССС и ВНС у части детей, перенесших ЦИ, сохраняются на протяжении первого года жизни. Установлена связь различных патологических состояний, формирующихся в более старшем возрасте, от нарушений ритма сердца и патологических типов вегетативных реакций до формирования ГКМП и СВС, с перенесенным ранее гипоксическим поражением ЦНС [4; 19; 86]. Большого практического интереса заслуживает вопрос о том, в какой мере ЦИ, перенесенная в неонатальном периоде, может повлиять на развитие патологии ССС.

Цель исследования — на основании комплексного клинико-инструментального исследования выявить особенности становления функции сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших церебральную ишемию, в

динамике первого года жизни и обосновать показания для дальнейшего наблюдения в условиях детской поликлиники.

Для достижения поставленной цели в когортное проспективное сравнительное исследование были включены 64 новорожденных с ЦИ, из них мальчиков 38 (59,4%), девочек — 26 (40,6%), которые составили основную группу наблюдения. В группу сравнения вошли 24 здоровых доношенных ребенка, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы, которым был проведен аналогичный комплекс лабораторных и клиничко-инструментальных исследований функции ЦНС и ССС. По ходу выполнения работы для выявления особенностей нарушений функции ССС у детей с различной степенью тяжести ЦИ, пациенты основной группы были подразделены на 2 подгруппы: 1-ю составили 12 детей с ЦИ I степени (18,8%), 2-ю — 52 ребенка с ЦИ II степени тяжести (81,2%).

На протяжении первого года жизни всем детям основной и контрольной групп наблюдения комплексное клиничко-инструментальное исследование функции ССС было повторно проведено в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев. Согласно клиническим рекомендациям пациенты с ЦИ получали терапию последствий перинатального поражения ЦНС [56; 57; 58; 59].

При анализе анамнестических данных выявлено, что большинство детей с ЦИ, независимо от степени ее тяжести, были рождены от первой беременности (59,4%) и первых родов (68,8%). Более, чем у половины женщин, у детей которых в последующем была диагностирована ЦИ, во время беременности имела место анемия легкой степени тяжести ($p=0,000$). Частота встречаемости болезней системы кровообращения у матерей пациентов с ЦИ 3-кратно превышала аналогичные показатели матерей группы сравнения ($p=0,005$). 25% матерей детей с ЦИ II степени тяжести (2-я подгруппа наблюдения) имели сочетания различных хронических заболеваний. При анализе семейного анамнеза у новорожденных с ЦИ, отягощенность по патологии ССС выявлена в 43,8%, а в группе контроля — в 16,7% ($p=0,024$). У 15,6% ближайших родственников детей с ЦИ в анамнезе имели место сердечно-сосудистые катастрофы, тогда как в группе здоровых новорожденных таких эпизодов не отмечалось.

Наиболее частыми осложнениями беременности у матерей новорожденных с ЦИ являлись УПБ (45,8%) и ХФПН (28,1%), которые у женщин, родивших здоровых детей, встречались в 2 раза реже ($p=0,049$). Ранний токсикоз в виде рвот беременных имел место у матерей новорожденных с ЦИ II степени тяжести чаще, чем при I-й степени ($p=0,042$). Частота регистрации УПБ и ХФПН у матерей 2-й подгруппы, в отличие от 1-й, превышала аналогичные показатели группы контроля.

Осложненное течение родового акта чаще имело место у женщин, чьи роды закончились рождением детей с ЦИ (48,4% против 16,7% — в группе контроля, $p=0,007$), причем у матерей 2-й подгруппы чаще, чем у матерей 1-й подгруппы (59,6% против 25%; $p=0,050$). Такая патология, как стремительные роды, роды в тазовом предлежании, экстренное оперативное родоразрешение, безводный период свыше 12 часов, дистоция плечиков, а также применение акушерских пособий, регистрировались только у матерей основной группы. Наличие осложнений во время родов оказывало влияние на развитие ЦИ и степень ее тяжести. Так, у детей, рожденных от патологических родов, риск возникновения ЦИ в 6,4 раза превышал риск развития таковой при физиологическом течении родового акта. При этом в основной группе наблюдения риск развития ЦИ II степени в процессе патологических родов в 5,2 раза превышал риск развития ЦИ I степени.

Патология пуповины в процессе родов была выявлена у 5,7% случаев в группе новорожденных с ЦИ II степени тяжести, из них 3,8% - короткая пуповина, 1,9% — истинный узел пуповины. Тугое обвитие пуповины вокруг шеи имели при рождении 16,7% новорожденных с ЦИ I степени и 19,2% - с ЦИ II степени. У 3,8% пациентов с ЦИ II степени в процессе родов была отмечена аспирация околоплодных вод.

По шкале Апгар на первой минуте жизни 19,2% пациентов с ЦИ II степени тяжести имели место признаки асфиксии средней и тяжелой степени ($p=0,026$). На 5-й минуте жизни признаки перенесенной асфиксии сохранялись у 3,8% новорожденных этой группы. 50% новорожденных с ЦИ II степени из операционно-родового блока были переведены в ПИТ ($p=0,000$), из них 3,8% по тяжести состояния первоначально в ОРИТ. Новорожденные с ЦИ I степени и дети

группы контроля (здоровые дети) сразу переводились в палату «мать и дитя». Антропометрические данные новорожденных с ЦИ не отличались от таковых у здоровых детей. Индекс массы тела детей обеих групп, независимо от факта перенесенной ЦИ, составляя $13,08 \text{ кг/м}^2$, соответствовал нормативным показателям.

При лабораторном обследовании новорожденных с ЦИ обращал на себя внимание уровень гематокрита (Ht) периферической крови, который не выходя за пределы допустимых значений для этого возраста, превышал показатель детей группы контроля (56% против 50,5%, $p=0,027$). Различий уровня Ht в зависимости от степени тяжести ЦИ выявлено не было.

При проведении анализа выписных эпикризов из родильных домов выяснено, что все пациенты, включенные в последующем в основную группу наблюдения, имели со стороны ЦНС характерную для ЦИ клиническую картину [21]. Ведущее место занимал синдром угнетения, который имел место у 42,2% новорожденных с ЦИ. При этом при ЦИ II степени синдром угнетения регистрировался в 50% случаев, тогда как при I-й — только в 8,3%, $p=0,009$. Вторым по частоте встречаемости, независимо от степени тяжести ЦИ, являлся синдром гипервозбудимости (28,1%). Синдром ВВН диагностировался у 37,5% детей с ЦИ, из них: среди пациентов 1-й подгруппы — в 50% случаев, 2-й подгруппы — 34,6% ($p=0,25$).

Кроме клинических проявлений, на 3-4 сутки жизни поражение головного мозга было подтверждено методом нейровизуализации посредством НСГ у 76,9% обследованных детей. Это не противоречит литературным данным, так как известно, что около 10% детей первых 3-х месяцев жизни с отклонениями в неврологическом статусе, перенесших внутриутробную и интранатальную гипоксию, имеют нормальные результаты НСГ [20; 105]. Частота выявления патологии ЦНС по данным НСГ у пациентов с различной степенью тяжести ЦИ в 1-й подгруппе составила 50%, во 2-й — 83,4 ($p=0,038$).

При повторном клиническом обследовании ЦНС в неврологическом отделении в возрасте 7–8 суток жизни у всех детей основной группы в клинической

картине имело место сочетание различных синдромов. У 93,7% пациентов диагностирован синдром двигательных нарушений (СДН) и ВВН. У 50% новорожденных с ЦИ II степени сохранялись клинические проявления синдрома угнетения ($p=0,050$).

При повторном проведении НСГ количество детей, имеющих признаки «гипоксического» поражения головного мозга составило 95,3%. Сочетание нескольких ультразвуковых признаков патологии ЦНС обнаружено только у пациентов с ЦИ II степени тяжести (15,4%). По данным ЭХО-ЭГ, 87,5% новорожденных с ЦИ имели косвенные признаки внутричерепной гипертензии или гидроцефалии.

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с ЦИ наиболее часто регистрировалась конъюгационная желтуха (68,8%), в группе контроля — у 8,3% ($p=0,000$); дисплазия тазобедренных суставов диагностировалась с одинаковой частотой у пациентов основной и контрольной групп (4,7% и 4,2% соответственно). Гидроцеле и кавернозная гемангиома имели место только у пациентов с ЦИ.

При повторном лабораторном обследовании новорожденных в условиях неврологического отделения в возрасте 9–10 суток жизни, аналогично раннему неонатальному периоду, уровень эритроцитов, Нв и Нт периферической крови, достоверно превышал показатели здоровых детей группы контроля. Данный факт, как нам представляется, может свидетельствовать об изменении реологических свойств крови, а именно повышении вязкости, что по имеющимся в литературе данным, может приводить к повышению гидродинамического сопротивления и, как следствие, повышению давления в том числе в системе легочной артерии, способствуя сохранению повышенной степени нагрузки на правые камеры сердца [17; 98].

При физикальном обследовании у всех новорожденных с ЦИ при поступлении в неврологическое отделение, выявлены признаки, свидетельствующие об изменении функции ССС. «Мраморность» кожных покровов, в основе которой как известно, лежит нарушение регуляции тонуса капилляров [17], имела место у 90,6% пациентов с ЦИ, тогда как в группе здоровых

детей — у 41,7% ($p=0,000$). Усиление выраженности венозного рисунка кожи, по-видимому, связанное с затруднением оттока по системам полых и воротной вен отмечалось у 50% пациентов с ЦИ, тогда как в группе здоровых детей — 16,7% ($p=0,007$). Цианоз носогубного треугольника, отмечался при визуальном осмотре чаще у новорожденных с ЦИ II степени тяжести ($p=0,003$) «Похолодание дистальных отделов конечностей» выявлялось у 50% новорожденных с ЦИ II степени, тогда как при ЦИ I степени тяжести — только у 8,3% пациентов ($p=0,009$). Аускультативно эмбриокардия определялась у 9,3%, а систолический шум неорганического характера выслушивался у 40,6% новорожденных с ЦИ. ЧСС у пациентов с ЦИ в возрасте 7–10 суток составляя 150 уд./мин., была выше показателей здоровых детей (140 уд./мин.), $p=0,025$. ЧД у новорожденных с ЦИ составила 60/мин, в группе здоровых детей — 47/мин. ($p=0,030$).

При анализе ЭКГ величина ЧСС у пациентов с ЦИ составила 170 (146 - 185) уд./мин., в группе контроля — 165 (153–181) уд./мин. Эпизоды учащения ЧСС свыше 160 уд./мин. имели место у 64,1% пациентов с ЦИ, а лабильность ритма за счет меняющегося тонуса симпатического отдела ВНС — у 51,6%. Эпизоды брадикардии с ЧСС менее 100 уд./мин. были отмечены у 4,7 новорожденных основной группы. В группе контроля из вышеперечисленных нарушений были отмечены: синусовая тахикардия у 20,8% детей, лабильность ритма — у 50%. Отклонение ЭОС вправо имело место у 78,1% новорожденных с ЦИ, в контрольной группе — у 25% ($p=0,001$).

Временные характеристики зубцов и интервалов P-QRS-T соответствовали нормативным показателям [112; 145]. Амплитудные изменения комплекса QRS, в виде снижения вольтажа, косвенно характеризующие снижение электрической активности желудочков, зарегистрированы только у 1,6% детей с ЦИ. У пациентов с ЦИ в 3,1% случаев было отмечено нарушение проведения импульса в виде САБ 2-й степени, что может является защитным фактором на фоне более высокого уровня ЧСС, а также показателем изменения тонуса вегетативной нервной системы на фоне ЦИ. В группе здоровых детей аналогичного нарушения функции синусового узла зарегистрировано не было.

По данным ХМ отмечена тенденция к увеличению средней ЧСС пациентов с ЦИ в ночное время по сравнению со здоровыми детьми (139,5 уд./мин. против 133 уд./мин., $p=0,050$). Наши данные подтверждаются имеющимися в литературе сведениями о склонности к повышению ЧСС у детей, перенесших ЦИ [113; 119]. Наибольшие различия в среднесуточной ЧСС были выявлены во время сна (средняя ЧСС в группе детей с ЦИ составила 140 уд./мин., в группе сравнения - 133 уд./мин.). По нашему мнению, выявленные особенности могут указывать на недостаточное повышение тонуса парасимпатической НС во время сна у детей основной группы, в сравнении со здоровыми, что, в целом, может указывать на дисбаланс вегетативной регуляции на фоне ЦИ.

При оценке суточного профиля ЧСС в зависимости от тяжести ЦИ величина циркадного индекса у пациентов с ЦИ составила в 1-й подгруппе — 113%, во 2-й — 112%. Наименьшую его величину у пациентов 2-й подгруппы в сравнении со здоровыми детьми (114,5%), можно расценить как тенденцию к повышенной ригидности сердечного ритма у новорожденных с ЦИ, так называемой «вегетативной денервации» сердца, которая по мнению многих авторов ассоциируется с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [62; 78; 79].

По данным ХМЭКГ, у 76,6% пациентов с ЦИ имели место различные нарушения ритма, в группе контроля — 37,5% ($p=0,001$). Наиболее часто регистрировалась СВЭ: у пациентов с ЦИ в 62,5% случаев, в группе здоровых пациентов — 25% ($p=0,002$). Полученные нами результаты совпадают с данными ряда авторов о высокой частоте встречаемости нарушений ритма сердца у детей, перенесших перинатальную гипоксию–ишемию [25; 45; 79]. Частота встречаемости эктопической желудочковой активности, САБ 2-й степени, а также комбинированных нарушений ритма и проводимости достоверно не различалась в группах сравнения. При этом эпизоды А-В блокады 2-й степени, которые могут рассматриваться в качестве доказательства высокого тонуса парасимпатической НС, регистрировались только пациентов, перенесших ЦИ II степени.

Такие изменения могут указывать на сохраненные адаптационные механизмы

у пациентов группы контроля. В то же время у детей основной группы наблюдается дисбаланс вегетативной регуляции, проявляющийся в недостаточном повышении тонуса парасимпатического отдела ВНС во время сна, снижении циркадного индекса по мере повышения степени тяжести ЦИ.

При Эхо-КГ в возрасте 10–12 суток жизни у новорожденных основной группы было отмечено достоверное уменьшение линейных размеров обоих желудочков и левого предсердия по сравнению со здоровыми детьми, что может указывать на тенденцию к повышенной ригидности миокарда у пациентов с ЦИ. Анализ объемных показателей выявил гипокинетический тип кровообращения у детей с ЦИ на фоне удовлетворительной сократительной способности миокарда, показатель минутного объема кровообращения, был на четверть ниже у пациентов с ЦИ, чем у здоровых детей контрольной группы.

Функционирующее овальное окно было выявлено у 21,9% пациентов основной группы и 12,5% — группы контроля. При этом частота встречаемости была выше во 2-й подгруппе (23,1% против 16,7%), косвенно указывая на более высокий уровень давления в системе МКК у пациентов с большей степенью тяжести ЦИ.

При анализе variability ритма сердца получены данные свидетельствующие о переходе регуляции с рефлекторного вегетативного на сниженный гуморально-метаболический у пациентов с ЦИ в виде снижения величины TP при уменьшении LF\HF и %VLF. Причем более тяжелая степень ЦИ характеризуется минимальной способностью поддерживать адаптивный рефлекторный и гуморальный гомеостазис.

По данным комплексной оценки исходного вегетативного тонуса (ИВТ), по критериям ПАРС было выявлено, что у 82,8% новорожденных с ЦИ обеспечение гомеостаза в покое достигается напряжением процессов вегетативной регуляции различной степени, тогда как в группе контроля — у 54,2% ($p=0,011$). При этом 51,6% пациентов с ЦИ имело место резко выраженное перенапряжение регуляторных процессов, тогда как в группе контроля — у 16,7% ($p=0,007$). Состояние, близкое к вегетативному равновесию в покое, зарегистрировано только

у 6,3% новорожденных с ЦИ, тогда как в группе здоровых детей — в 20,8% ($p=0,049$). Резкое истощение регуляторных механизмов в покое отмечено исключительно у новорожденных с ЦИ II степени.

Распространенность различных типов вегетативной реактивности, оцениваемой по пробе с физической нагрузкой в виде сосания, в группах сравнения была одинаковой. Вероятно, это связано с тем, что ЦИ легкой и средней степени тяжести, имевшая место у наблюдаемых нами детей, не может существенно повлиять на процессы стрессовой адаптации у детей неонатального периода в силу незрелости структур головного мозга.

При проведении опроса матерей наблюдаемых нами пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни у их детей наиболее часто имели место жалобы на беспокойный сон, несколько реже — задержку формирования двигательных навыков, на 3-м месте — на дисфункцию ЖКТ в виде срыгиваний и запоров. Частота предъявления жалоб на задержку формирования двигательных навыков у детей в возрасте 3-х месяцев жизни была выше среди матерей основной группы (53,1% против 4,2%; $p=0,000$). Весоростовые показатели пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни находились в пределах нормативных значений и не отличались от показателей здоровой группы. Помимо ЦИ, наиболее часто у наблюдаемых нами пациентов основной группы на первом году жизни диагностировалась анемия легкой степени; несколько реже выявлялись признаки соединительнотканной дисплазии; на третьем месте — явления атопического дерматита и вторичной лактазной недостаточности.

При оценке неврологического статуса следует отметить, что на протяжении первых 9-ти месяцев жизни у пациентов, перенесших ЦИ, наиболее часто диагностировался синдром задержки (нарушения) моторного развития (от 53,1% до 32,8%). На втором месте по частоте регистрации был синдром ВВН (34,4–35,9%), на третьем — доброкачественная ВЧГ (14,1–12,5%). К концу первого года жизни число детей с ЦИ, имеющих клинико-инструментальные признаки изменений ЦНС снизилось до 25%. Среди них наиболее часто диагностировался синдром ВВН (25%), реже — СДН (14,1%), на 3-м месте с одинаковой частотой встречались

синдром гипервозбудимости и ВЧГ (по 4,7%). Частота выявления неврологической симптоматики на протяжении первого года жизни не зависела от степени тяжести перенесенной ЦИ.

У наблюдаемых нами детей с ЦИ клинические признаки дисфункции ССС имели место на протяжении всего первого года жизни. Несмотря на то, что частота выявления «мраморности» кожных покровов у пациентов основной группы к 3-месячному возрасту снизилась 4-кратно ($p=0,000$), в возрасте 1-го года этот признак сохранялся у каждого четвертого ребенка, а у 42,2% выявлялось «усиление» венозного рисунка кожи, свидетельствующие о сохраняющемся нарушении тонуса сосудистой стенки. Отчетливых различий по частоте встречаемости изменений кожных покровов, которые регистрировались у наблюдаемых нами пациентов в неонатальном периоде и в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев, в зависимости от тяжести ЦИ, перенесенной при рождении, выявлено не было. Однако «мраморность» у детей с ЦИ II степени в возрасте 1-го года имела место в 3 раза чаще, чем в группе контроля. При оценке типов дермографизма следует заметить, что в подгруппе пациентов, перенесших ЦИ II степени тяжести, в возрасте 9 и 12 месяцев выявлялся «белый» дермографизм.

При клинической оценке выраженности изменений ЧСС у детей с ЦИ, определяемой, кроме неонатального периода, в возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев, наибольшие динамические изменения имели место в течение первых 3-х месяцев жизни ($p=0,008$). Однако несмотря на физиологическую закономерность снижения ЧСС на протяжении первого года жизни, в возрасте 3-х месяцев ЧСС у пациентов основной группы наблюдения составила 140 уд./мин. (132–147,5), тогда как у «здоровых» детей 132 уд./мин. (125–136) ($p=0,049$). В возрасте 6-ти и 12-ти месяцев значимых отличий величины ЧСС в сравниваемых группах детей нами выявлено не было. Однако, в возрасте 9 месяцев у пациентов, перенесших ЦИ, ЧСС была ниже, чем у детей группы сравнения, составляя 120 уд./мин. (120–128) против 126 уд./мин. (120–136). Полученные результаты, на наш взгляд, могут быть связаны с неравномерным нарастанием степени парасимпатического влияния на регуляцию сердечного ритма, который является чутким маркером состояния вегетативного

гомеостаза, у детей с ЦИ на фоне сохраняющейся симпатикотонии [123; 124]. Отчетливых различий по величине ЧСС у наблюдаемых нами пациентов во все анализируемые возрастные периоды в зависимости от тяжести ЦИ, перенесенной при рождении, выявлено не было. Однако, при сравнении ЧСС в возрасте 3-х месяцев жизни было отмечено, что в подгруппе детей, перенесших ЦИ II степени, величина ЧСС была выше, чем у здоровых детей.

ЧД у пациентов основной группы в первые 3 месяца жизни, составляя 60→46 в минуту, превышала показатели здоровых детей (47→40 в минуту).

Уровень САД у пациентов с ЦИ в возрасте 3-х месяцев составил 70 мм рт. ст. (70–80), что было ниже показателя детей группы сравнения (80 мм рт. ст. (70 - 85), $p=0,008$). Дальнейший мониторинг АД выявил более высокий уровень САД во втором полугодии жизни у пациентов с ЦИ, по сравнению с детьми контрольной группы. По мнению ряда авторов этот феномен можно объяснить изменением просвета периферических сосудов за счет вазоспазма, обусловленного дисфункцией сосудодвигательного центра в связи с перенесенной ЦИ., так как в литературе имеются сведения о том, что исходная морфофункциональная незрелость ЦНС новорожденного способствует тому, что даже незначительное гипоксическое воздействие приводит к повреждениям регуляторных центров, ответственных за вегетативный контроль, как непосредственно после родов, так и в более отдаленном периоде [17; 52; 66; 100]. Поскольку величина САД напрямую зависит от величины ОПСС можно предположить, что у пациентов, перенесших ЦИ, до конца первого года жизни сохраняется более высокий уровень ОПСС. При оценке возрастной динамики САД, степень его повышения не зависела от тяжести перенесенной ЦИ.

Величина ДАД у детей групп сравнения не отличалась, независимо от факта перенесенной в анамнезе ЦИ и степени ее тяжести.

Анализ данных ЭКГ у детей грудного возраста, перенесших ЦИ, выявил достоверное снижение средней ЧСС к 3-х месячному возрасту (по сравнению с неонатальным периодом) до 142 уд./мин., ($p=0,048$). При сохранении дальнейшей тенденции к снижению ЧСС, в возрасте 9 месяцев у пациентов с ЦИ ее уровень был

ниже, чем у детей группы контроля (122 уд\мин. против 133,1 уд\мин., $p=0,045$). В возрасте 1-го года ЧСС у пациентов с ЦИ вновь несколько превышала показатели детей группы сравнения (125 уд\мин. против 119,5 уд\мин.). Полученные данные, на наш взгляд, также могут отражать неравномерность нарастания степени парасимпатического влияния на регуляцию сердечного ритма у детей, перенесших ЦИ, на фоне сохраняющейся симпатикотонии [138; 143]. Различий по величине ЧСС у пациентов, перенесших ЦИ, в зависимости от степени ее тяжести выявлено не было. Однако у детей, перенесших ЦИ II степени тяжести, в возрасте 9-ти месяцев жизни величина ЧСС, была ниже таковой у здоровых детей ($p=0,039$).

К возрасту 3-х месяцев частота выявления отклонения ЭОС вправо, в сравнении с периодом новорожденности, среди пациентов основной группы снизилась в 10 раз ($78,2\% \rightarrow 7,8\%$, $p=0,000$), а частота регистрации нормального положения ЭОС выросла более, чем в 10 раз ($3,1\% \rightarrow 37,5\%$, $p=0,001$). Это отражает, на наш взгляд, физиологическое снижение степени функциональной нагрузки на правый желудочек, так как показатели ОПСС в МКК и БКК приближаются к характерным для более старшего детского возраста [123]. Сохранение у незначительного количества детей с ЦИ отклонения ЭОС вправо в возрасте 6 месяцев (6,2%) и 9 месяцев (1,6%) может быть связано с сохранением у них повышенной электрической активности ПЖ в связи с нарушением темпов перестройки гемодинамики МКК, в частности, сохранением повышенного ОПСС [17; 53; 63; 125]. В группе здоровых детей отклонение ЭОС вправо во втором полугодии жизни не регистрировалось. Начиная с 3-х месячного возраста, положение ЭОС подавляющего большинства детей с ЦИ не отличалось от здоровых детей. Не было выявлено различий положения ЭОС у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ. Начиная с 6 месяцев, увеличивается количество детей, перенесших ЦИ, имеющих основное положение ЭОС и отклонение ее влево. Это, по-видимому, связано с увеличением гемодинамической нагрузки на левый желудочек в связи с большим темпом роста АД и ОПСС в системе БКК у пациентов с ЦИ, в сравнении со здоровыми детьми. В группе контроля «левограмма» выявлялась у 8,3–12,5% детей в возрасте 9 и 12 месяцев.

Анализируя обнаруженные на ЭКГ изменения, следует отметить высокую частоту выявления (более, чем в 50% случаев) на протяжении всего первого года жизни лабильности сердечного ритма, как у пациентов основной группы, независимо от степени тяжести перенесенной ЦИ, так и среди здоровых детей. Также на протяжении всего первого года жизни нами не было выявлено различий в частоте регистрации различных нарушений внутрижелудочковой проводимости, не менее половины из которых составляла НБПНПГ, у детей сравниваемых нами групп, независимо от наличия факта ЦИ в анамнезе и степени ее тяжести.

Эпизоды брадикардии с ЧСС ниже 100 уд./мин. регистрировались на протяжении первого года жизни только у детей, перенесших ЦИ. Частота ее выявления нарастала: от 3,1% в периоде новорожденности до 17,2% в возрасте 1-го года. У здоровых детей контрольной группы эпизоды брадикардии не регистрировались. Несмотря на отсутствие достоверных различий величины ЧСС, по сравнению со здоровыми детьми, у 11-ти пациентов, перенесших ЦИ (17,2%), регистрировались эпизоды брадикардии с ЧСС 93 уд./мин. (92–97). Причем, снижение ЧСС в подавляющем большинстве случаев регистрировалось у детей, перенесших ЦИ II степени тяжести (90,9%). Средняя ЧСС у этих пациентов составляла 106 уд./мин. (104,5–108,5).

По данным Л.М. Поляковой, при наличии брадикардии в случае отсутствия лечения в течение последующих 5–7 лет могут регистрироваться признаки слабости синусового узла [101]. Снижение ЧСС может быть обусловлено дисфункцией ВНС, вследствие в т. ч. и гипоксии в перинатальном периоде [50; 89; 90; 139]. При анализе ВСР величина временных, интегральных и спектральных показателей у пациентов, перенесших ЦИ, и имевших в возрасте 1-го года брадикардию превышала таковые у детей без урежения ЧСС, а именно: величина ВР, составляла 200 мс (175–250), тогда как в группе сравнения (без брадикардии) - 160 мс (120 – 210), $p=0,035$. Значения показателей SDNN и RMSSD, составляя 36,3 (30,1–44,8) и 18,8 (15,8–24,9), также были выше, чем у детей, у которых брадикардия не регистрировалась, 26,9 (21,9–37,3) и 13,7 (10,2–17,5), $p=0,041$ и 0,026 соответственно. Величина TP у детей с брадикардией составляя 2275 мс²

(1507–3147,5), превышала аналогичный показатель пациентов без брадикардии (981 мс² (779,5–1755,3, $p=0,010$), свидетельствуя о «высоком уровне нейрогуморальной активности» в покое.

Показатель вегетативного баланса у пациентов с брадикардией, составляя 2,5 (2,0–4,7), отражал меньшую степень превалирующего влияния симпатического отдела ВНС на функцию синусового узла по сравнению с пациентами, у которых брадикардия не регистрировалась ($p=0,062$). О более низком уровне симпатoadреналовой активности у пациентов с брадикардией свидетельствует также величина ИН, которая в покое составила 230,9 у.е. (166,9–373,9) против 385,6 у.е. (217,2–497,3) — у пациентов без брадикардии ($p=0,064$). При этом нарастание степени симпатического влияния на функцию СУ в ответ на физическую нагрузку (ортостаз) по показателю LF\HF у пациентов с брадикардией было в 1,6 раза меньше, чем у остальных пациентов основной группы (2,7 (1,5–4,4) против 4,3 (2,8–6,2), $p=0,064$).

Анализируя данные ХМЭКГ у детей первого года жизни, перенесших ЦИ, при отчетливой тенденции к снижению величины средней, min и max ЧСС во время бодрствования значимо не отличались от показателей здоровых детей. Уровня достоверных различий из вышеперечисленных показателей достигала только величина max ЧСС в возрасте 9 месяцев, которая составляя 166 уд.\мин. (162–173), независимо от степени тяжести ЦИ, была ниже таковой у детей группы контроля 184,5 (174,8-195) уд.\мин. ($p=0,025$). Значения средней, min и max ЧСС по время сна у детей с ЦИ, полученные нами, во все анализируемые возрастные периоды были выше, чем у здоровых детей, не достигая при этом уровня достоверности. Однако в возрасте 6 месяцев у пациентов, перенесших ЦИ, отмечалось снижение средней ЧСС до 118 уд.\мин. (115-123), $p=0,048$, тогда как у детей в возрасте 3, 9 и 12 мес. отчетливого различия средней, min и max ЧСС по сравнению со здоровыми пациентами не выявлено. Отчетливых различий по величине ЧСС у наблюдаемых нами пациентов на протяжении первого года в зависимости от тяжести ЦИ, перенесенной при рождении, выявлено не было. Однако в возрасте 1-го года величина средней ЧСС во время сна у пациентов, перенесших ЦИ I степени, была

выше аналогичного показателя пациентов, перенесших ЦИ II степени и здоровых детей ($p=0,043$).

Разница между \max и \min значением ЧСС у детей с ЦИ во время бодрствования на протяжении всего периода наблюдения значимо не отличалась от аналогичного показателя здоровых детей. При этом, разница между \max и \min значением ЧСС во время сна на протяжении всего первого года жизни была меньше показателей здоровых детей, достигая достоверных различий в 12 месяцев (57,5 уд\мин против 72 уд\мин, $p=0,035$). Это может, по нашему мнению, указывать на повышенную степень ригидности сердечного ритма, являющуюся фактором риска возникновения жизнеугрожающих аритмий и сохраняющуюся у детей, перенесших ЦИ, до конца первого года жизни и [147]. Не было выявлено достоверных различий величины «дисперсии» ЧСС во время сна и бодрствования в зависимости от степени тяжести ЦИ, перенесенной при рождении. Однако в возрасте 6 месяцев жизни разница между ЧСС \max и ЧСС \min во время бодрствования у пациентов с ЦИ I степени тяжести была меньше, чем у детей группы контроля (55 мс и 65,5 мс, $p=0,042$). Полученные нами значения разницы между ЧСС \max и ЧСС \min во время сна и бодрствования у пациентов, перенесших ЦИ, на протяжении всего анализируемого периода была ниже значений, описанных в литературе для здоровых детей аналогичного возраста [78].

По данным ХМЭКГ, в отличие от ЭКГ, на протяжении всего периода наблюдения у пациентов, перенесших ЦИ, регистрировались нарушения ритма, абсолютное большинство из которых было представлено одиночной наджелудочковой экстрасистолией. Количество пациентов с ЦИ, у которых выявлялись нарушения ритма, с возрастом уменьшалось и было сопоставимо с количеством здоровых детей. Количество пациентов, перенесших ЦИ, у которых при ХМЭКГ были зарегистрированы эпизоды СА-блокады 2-й степени, на протяжении первого года было непостоянным с наибольшей встречаемостью в возрасте 3-х месяцев (период поздней адаптации гемодинамики), что, возможно, связано с более выраженным, чем в группе здоровых детей, увеличением ваготонического влияния на функцию СУ и является защитным механизмом,

способствующим урежению ЧСС, исходно повышенной на фоне симпатикотонии.

Наибольшая длительность пауз ритма в нашем исследовании была отмечена у детей годовалого возраста. На протяжении всего периода наблюдения, не выходя за пределы допустимых значений [78], нами не было отмечено достоверных различий величины данного показателя в зависимости от факта перенесенной ЦИ и степени ее тяжести.

Несмотря на то, что нами не было выявлено достоверных различий величины циркадного индекса в зависимости от наличия и степени тяжести перенесенной при рождении ЦИ, в возрасте 9-ти месяцев у пациентов со II степенью тяжести величина циркадного индекса составляла 115%, тогда как у здоровых и пациентов 1-й подгруппы — 118%. Снижение циркадного индекса ассоциируется с недостаточным уровнем вагусного влияния на сердечный ритм и может, как нам представляется, указывать на влияние степени тяжести перенесенной ЦИ на выраженность ригидности сердечного ритма.

Значимых колебаний и различий величины $Q_{tc} \max$ (свыше 450 мс), $Q_{tc} \min$ (менее 330 мс), а также Q_{td} , у пациентов сравниваемых групп на протяжении первого года жизни выявлено не было.

Анализируя параметры Эхо-КГ на протяжении первого года жизни можно сделать вывод о сохраняющемся гипокинетическом типе кровообращения у детей, перенесших ЦИ, до достижения ими возраста 6 месяцев и нормализации показателей сердечного выброса с формированием эукинетического типа кровообращения только во втором полугодии жизни. При этом, полученные при доплерографическом исследовании значения пиковой скорости кровотока на легочном и аортальном клапанах ($AoV V_{\max}$ и $PV V_{\max}$), укладываясь в рамки нормативных показателей детей первого года жизни, у пациентов с ЦИ в возрасте 1-го года были меньше показателей здоровых детей. При анализе величины $PV V_{\max}$ у пациентов с ЦИ различной степени тяжести на протяжении первого года жизни достоверных различий с нарастанием тяжести ЦИ не выявлено. Однако, в возрасте 1го года у пациентов, перенесших ЦИ II степени, снижение $PV V_{\max}$, по сравнению со здоровыми детьми, было более выражено, чем у пациентов,

перенесших ЦИ I степени (0,75 (0,62–0,83) м\с против 0,77 (0,73–0,90) м\с, $p=0,004$).

При анализе возрастной динамики показателей ВСР в течение первого года жизни у детей, перенесших ЦИ, по данным КИГ было выявлено нарастание парасимпатического вклада в регуляцию сердечного ритма, что отражает общую физиологическую закономерность растущего организма и созвучно данным, представленным в литературе [12; 31; 120].

Изменение величины отдельных показателей на протяжении первого года было разнонаправленными. Данное положение подтверждалось в наших исследованиях постепенным уменьшением таких показателей, как ИВР, ВПР и ПАРП. При этом в возрасте 9 месяцев их величины у пациентов, перенесших ЦИ, были ниже показателей здоровых детей группы контроля ($p=0,008$; $0,002$ и $p=0,009$ соответственно). Величина таких показателей, как ВР, RMSSD и Sdnn, т. н. «парасимпатических» показателей, наоборот, увеличивалась на протяжении всего первого года жизни. В возрасте 9 месяцев их величина у пациентов, перенесших ЦИ, превышала показатели здоровых детей ($p=0,008$; $p=0,009$ и $p=0,010$ соответственно).

В целом, полученные нами изменения показателей ВСР отражали более быстрый темп нарастание парасимпатического влияния и уменьшение степени влияния симпатического отдела ВНС на функцию СУ у пациентов, перенесших ЦИ, с достижением наибольших значений в возрасте 9 месяцев жизни. У здоровых детей, в отличие от пациентов с ЦИ, нарастание влияния парасимпатического отдела ВНС на функцию СУ происходило более равномерно на протяжении всего первого года жизни. К возрасту 1-го года показатели ВСР у пациентов, перенесших ЦИ, не отличались от показателей здоровых детей, отражая одинаковую степень «вагусного» влияния, независимо от факта перенесенной ишемии.

При проведении анализа величины показателей ВСР в зависимости от степени тяжести ЦИ, различий выявлено не было. Однако, в возрасте 3-х месяцев у пациентов, перенесших ЦИ I степени, величина ИВР, составляя 530,5)\с, была больше, а SDNN, составляя 19,7, была меньше аналогичных показателей здоровых детей контрольной группы ($p=0,050$), отражая большую степень симпатического

влияния на функцию синусового узла по сравнению со здоровыми детьми. В возрасте 9 месяцев меньшая величина ИВР, ВПР, ПАРП и большая — ВР, SDNN и RMSSD у пациентов с ЦИ II степени, указывали на большую степень влияния парасимпатического отдела ВНС на сердечный ритм у этой категории детей по сравнению со здоровыми.

Величина ИН, показателя, характеризующего степень напряжения нейрогуморальных механизмов регуляции, у детей, перенесших ЦИ, последовательно уменьшалась в течение первого года жизни. В возрасте 9 месяцев его величина составила 320 у.е., в группе контроля — 610 у.е. ($p=0,009$). При этом у пациентов, перенесших ЦИ (основная группа), с возрастом имело место последовательное уменьшение величины ИН с достижением наименьшего значения в возрасте 9 месяцев жизни ($p=0,008$). Тогда как у здоровых детей величина ИН в течение первого года жизни, за исключением возраста 9 месяцев, когда степень напряжения регуляторных процессов в 2 раза превышала показатели пациентов основной группы ($p=0,009$), менялась незначительно. Данный «всплеск», отражающий увеличение степени напряжения нейрогуморальных механизмов регуляции, возможно, обусловлен у здоровых детей активной «вертикализацией». Тогда как у пациентов, перенесших ЦИ, к 9-ти месяцам наступает своеобразное истощение механизмов регуляции, степень напряжения которых на протяжении первых 3-х месяцев жизни была на 30% выше, чем у здоровых детей. К возрасту одного года эти различия нивелировались. Нами не было выявлено различий значений ИН в зависимости от степени тяжести ЦИ, перенесенной при рождении.

При анализе динамики временных показателей ВСР, полученных при проведении ХМЭКГ, нами не было выявлено различий между пациентами, перенесшими ЦИ, и здоровыми детьми по абсолютному числу показателей, кроме SDNNids. Его величина у пациентов, перенесших ЦИ, в возрасте 6 месяцев, составляя 31,0 мс (23,0–32,0), превышала таковую у здоровых детей — 23,0 (22,0–27,0) мс² ($p=0,025$), отражая большую степень парасимпатического влияния на регуляцию сердечного ритма. Достоверных различий показателей ВСР у пациентов

в зависимости от степени тяжести перенесенной ЦИ выявлено не было.

При проведении спектрального анализа ВСР было отмечено, что на протяжении первого полугодия жизни показатель ТР, характеризующий адаптационный потенциал организма, по данным КИГ у всех наблюдаемых нами детей, независимо от наличия ЦИ в анамнезе, находился в диапазоне $700 \leq \text{ТР} < 1200$ мс², отражая низкий уровень нейрогуморальной регуляции. В возрасте 9 месяцев величина ТР у пациентов с ЦИ, составляя 1374 мс² (834,5–2436,3), превышала показатели здоровых детей — 805,0 мс² (643,0–1120,0), $p=0,009$. Возможно, рост величины ТР, отражающий увеличение диапазона адаптационных возможностей организма, у пациентов, перенесших ЦИ, можно объяснить вышеописанным уменьшением напряжения нейрогуморальных механизмов регуляции в покое. У здоровых детей нами была отмечена противоположная тенденция: снижение величины ТР на фоне нарастания величины ИН. При проведении корреляционного анализа нами установлена тесная обратная связь между показателями ИН и ТР: у пациентов, перенесших ЦИ, $r_s = -0,936$, в группе здоровых детей $r_s = -0,742$. При достижении возраста 1-го года, значение ТР, как в основной группе наблюдения, так и у здоровых детей, можно было охарактеризовать, как «средний уровень нейрогуморальной регуляции».

Величина показателя % HF, характеризующего парасимпатическую активность у детей с ЦИ имела тенденцию к возрастанию и достигла максимума к 9 месяцу жизни, превысив показатели группы контроля (15,3 и 9,1 соответственно, $p=0,008$). Симпатические модуляции, исходно низкие у детей с ЦИ, резко увеличились к 3 месяцу жизни и преобладали над значениями группа контроля (47,0 и 35,0 соответственно, $p=0,038$). Легкая степень ЦИ способствовала активизации симпатической НС — к 6 месяцам жизни, а парасимпатической - в период 9-12 месяцев, в то время как у пациентов 2 подгруппы максимальная активность показателя LF имела место уже в 3 месяца. В то же время вклад очень низких частот сократился к 3 месяцу и далее существенно не отличался от здоровых детей. Такие особенности указывают на оптимизацию гомеостаза, снижение вклада гуморально-метаболического влияния с одновременной активизацией

рефлекторного вегетативного влияния и переход регуляторных систем на более высокий уровень адаптации. При этом процесс созревания автономной регуляции у детей с ЦИ происходит неравномерно, сначала активизируется симпатическая НС к 3 месяцу жизни, несколько позднее, к 9 месяцу увеличивается «вагусное» влияние.

В возрасте 3-х месяцев жизни значение %LF у детей, перенесших ЦИ, превышало его величину у «здоровых» детей ($p=0,038$), а величина %VLF, была меньше аналогичного показателя детей группы контроля ($p=0,042$). В возрасте 9 месяцев показатель у пациентов, перенесших ЦИ, %HF достигал наибольших значений на первом году жизни по сравнению с периодом новорожденности ($p=0,002$) и превышал показатели здоровых детей ($p=0,008$). Как нам представляется, это может свидетельствовать о более активном включении в активную регуляторную деятельность подкорковых центров ЦНС у детей с ЦИ на фоне низкой степени активности межсистемного уровня управления. Наибольшая степень отличий %LF и %VLF пациентов основной группы от здоровых детей была отмечена при нарастании степени тяжести ЦИ.

Частотные характеристики ВСР, полученные при проведении ХМЭКГ, у пациентов, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни подтверждали ключевые события созревания автономной регуляции по данным КИГ. Как тенденцию можно отметить снижение зависимости от гуморально-метаболических влияний и увеличение активности рефлекторных вегетативных модуляций. При достижении возраста 1-го года, у всех пациентов основной группы мощность VLF, LF и HF была меньше, чем у детей группы контроля.

Значение «вегетативного баланса» (LF\HF) на протяжении первого года жизни у детей, перенесших ЦИ, находилось в диапазоне от 3 до 6 ед., что соответствует зоне преобладания влияния симпатического отдела ВНС. В возрасте 9 месяцев у детей с ЦИ величина LF\HF, была наименьшей, в отличие от остальных анализируемых возрастных периодов и показателей здоровых детей, и составила 3,1 ед (2,0-4,3), $p=0,009$, что может указывать на уменьшение степени симпатического влияния на функцию СУ. Данный уровень можно оценить как

«умеренное преобладание симпатического отдела ВНС». В остальные анализируемые периоды, в том числе в возрасте 1-го года, значение данного показателя колебалось от 3,6 до 4,9 ед., что отражало «выраженное преобладание симпатического отдела ВНС» в регуляции функции ССС. Наши результаты совпадают с данными О.В. Кулибиной [71] о наличии длительно сохраняющейся гиперфункции симпатического отдела ВНС у детей, перенесших ЦИ.

При оценке состояния регуляторных систем в покое по критериям ПАРС при проведении КИГ различий по частоте встречаемости вариантов ИВТ среди детей сравниваемых групп нами выявлено не было. Исключение составляли пациенты с ЦИ 6-ти месячного возраста, у каждого 3-го из которых состояние регуляторных механизмов в покое можно было расценить, как «резко выраженное перенапряжение» ($p=0,06$). «Истощение регуляторных механизмов» во втором полугодии жизни встречалось только у детей с ЦИ, а «резкое истощение регуляторных механизмов» у здоровых детей, в отличие от пациентов основной группы, на протяжении всего периода наблюдения не регистрировалось.

При анализе вегетативной реактивности, определяемой при проведении пробы с физической нагрузкой следует отметить, что в группах сравнения имели место все 4 типа ее, с уменьшением в их структуре гиперсимпатикотонического и симпатикотонического типов и увеличении количества детей с «нормальной» реакцией ($p=0,000$). Возможно, отсутствие существенных различий в частоте встречаемости типов вегетативной реактивности в течение первого года жизни независимо от факта перенесенной ЦИ, связано с тем, что ЦИ легкой и средней степени тяжести, имевшая место у наших пациентов, не может значимо повлиять на процессы стрессовой адаптации у детей раннего возраста вследствие имеющей место незрелости структур головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. У детей, перенесших ЦИ, имеют место особенности становления функции ССС в течение всего первого года жизни, что подтверждается результатами комплексного клинико-инструментального исследования, включающего ЭКГ, Эхо-КГ, ХМЭКГ и КИГ.

2. При анализе анамнестических данных матерей, дети которых родились с клинико-инструментальными признаками ЦИ, с высокой частотой выявляются отягощенность акушерского анамнеза (75%), осложненное течение беременности и родов (48,4%). Наиболее выраженные изменения функции ССС у детей с ЦИ регистрируются в периоде новорожденности, отражая степень тяжести перенесенной ЦИ, и характеризуются «мраморностью» кожных покровов (90,6%), «похолоданием» дистальных отделов конечностей (50%), усилением венозного рисунка (50%), склонностью к тахикардии и тахипноэ. Частота одиночной суправентрикулярной экстрасистолии по данным ХМ не зависит от степени тяжести перенесенной гипоксии.

3. Для новорожденных, перенесших ЦИ, характерно формирование гипокинетического типа центрального кровообращения, связанного со снижением адаптационного диапазона гемодинамики, сохраняющегося до 6 месяцев жизни, с последующим переходом к эукинетическому типу кровообращения в более позднем возрасте, что подтверждается результатами ЭХО-КГ.

4. У 82,8% новорожденных с ЦИ по данным КИГ обеспечение гомеостаза достигается по критериям ПАРС резким перенапряжением регуляторных систем, отражая ограничение адаптационных возможностей ССС. Состояние резкого истощения регуляторных систем характерно для пациентов с ЦИ II степени тяжести. Для новорожденных с ЦИ типичен переход регуляции сердечного ритма с рефлекторного вегетативного на базальный гуморально-метаболический уровень.

5. У 38,5% детей, перенесших ЦИ, на протяжении первого года жизни по данным ЭКГ регистрируется брадикардия с ЧСС менее 100 уд\мин., что отражает превалирующее влияние парасимпатического отдела ВНС на регуляцию деятельности ССС. Сохранение у 17,2% детей, перенесших ЦИ, брадикардии при достижении возраста одного года может расцениваться как риск развития синдрома слабости синусового узла и требует дальнейшего инструментального контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с выявленными клинико-инструментальными особенностями функции ССС, новорожденным с ЦИ средней степени тяжести, поступившим из роддомов в неврологические отделения, показан осмотр детского кардиолога с проведением ЭКГ и КИГ с оценкой ВСР. При выявлении нарушений сердечного ритма и проводимости для уточнения характера патологии необходимо проведение ХМ-ЭКГ. При подтверждении наличия нарушений ритма, проводимости, изменений параметров ВСР по выписке из стационара показано наблюдение детского кардиолога в условиях поликлиники в течение первого года жизни с целью оценки параметров функционального состояния ССС и своевременного проведения корригирующей терапии. Кратность осмотров — 1 раз в 3 месяца.

2. Новорожденным с ЦИ, поступившим под наблюдение детской поликлиники по выписке из роддома, кроме осмотра невролога, показан осмотр детского кардиолога с проведением ЭКГ. При выявлении при клиническом осмотре мраморности кожных покровов, похолодания конечностей, усиления венозного рисунка, тахикардии и\или тахипноэ, по данным ЭКГ, нарушения ритма и проводимости, колебаний длительности QT-интервала показано проведение КИГ и\или ХМ-ЭКГ для определения дальнейшей тактики наблюдения.

3. Всем детям, перенесшим ЦИ, в возрасте одного года после проведения ЭКГ (согласно приказа № 514 н от 10.08.17) в случае выявления брадикардии с ЧСС менее 100 уд\мин. показан осмотр детского кардиолога. Данные дети должны находиться на диспансерном учете кардиолога, как группа риска по формированию синдрома слабости синусового узла с кратностью осмотра и повторным проведением ЭКГ не реже 1 раза в 6 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВБ	атрио-вентрикулярная блокада
Амо	амплитуда моды
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
БКК	большой круг кровообращения
ВР	вариационный размах
ВПр	вегетативный показатель ритма
ВНС	вегетативная нервная система
ВВН	вегето-висцеральные нарушения
ВПС	врожденный порок сердца
ВЧГ	внутричерепная гипертензия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЗМР	задержка моторного развития
ИВР	индекс вегетативного равновесия
ИМТ	индекс массы тела
ИН	индекс напряжения
ИФА	иммуноферментный анализ
КДО	конечно-диастолический объем
КИГ	кардиоинтервалография
КСР	конечно-диастолический размер
КФК	креатинфосфокиназа
ЛЖ	левый желудочек
Мах	максимальный
Min	минимальный
Мин.	минута
МКК	малый круг кровообращения
НБПНПГ	неполная блокада правой ножки пучка Гиса
ОАК	общий анализ крови

ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПЖ	правый желудочек
ППЦНС	перинатальное поражение ЦНС
ПАРП	показатель адекватности процессов регуляции
ПАРС	показатель адекватности регуляторных систем
САБ	сино-атриальная блокада
САД	систолическое артериальное давление
СВС	синдром внезапной смерти
СВЭ	суправентрикулярная экстрасистолия
СДН	синдром двигательных нарушений
ССС	сердечно-сосудистая система
УИ	ударный индекс
УО	ударный объем сердца
УПБ	угроза прерывания беременности
ХМ-ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ЦИ	церебральная ишемия
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография
ЭОС	электрическая ось сердца
ЭХО-КГ	ЭХО-кардиография
Нв	гемоглобин
НF	мощность дыхательных волн
НL	мощность медленных волн первого порядка
QTmax	наибольшее значение QT-интервала
QTd	дисперсия интервала QT
RMSSD	среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых R-R интервалов
Sdnn	среднее квадратичное отклонение R-R интервалов
SDNNind	среднее значение среднеквадратичных отклонений
TP (Total Power)	показатель суммарной мощности спектра
VLF	мощность медленных волн второго порядка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В.В. Беременность и роды высокого риска / В.В. Абрамченко. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. – 400 с.
2. Агеева, М.И. Характер изменения внутрисердечной гемодинамики у плодов с нарушением функционального состояния различной степени тяжести / М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – №4. – С. 21-34.
3. Акжамалов, С.И. Цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста (дифференциальная диагностика) / С.И. Акжамалов, В.В. Белопасов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 5. – С. 26-29.
4. Аксенова, А.М. Перинатальное поражение центральной нервной системы и его последствия / А.М. Аксенова // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2010. – №9. – С. 50-60.
5. Александрова, В.А. Перинатальные поражения ЦНС и их последствия в практике педиатра : пособие для врачей / В.А. Александрова, Е.А. Братова. – Санкт-Петербург, 2010. – 72 с.
6. Алиева, Л.Б. Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей / Л.Б. Алиева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2011. – №5. – С. 19-24.
7. Андреева, А.А. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию / А.А. Андреева, И.И. Евсюкова, Т.И. Опарина [и др.] // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 18-22.
8. Амадеева, Э.Н. Последствия церебральной ишемии у детей раннего возраста / Э.Н. Ахмадеева, А.Я. Валиуллиная, О.А. Брюханова // Рос. педиатрический. журн. – 2008. – №6. – С. 50-53.
9. Ахмина, Н.И. Антенатальное формирование здоровья ребенка / Н.И.

Ахмина. – Москва : МЕДпресс-информ, 2005. – 208с.

10. Бадалян, Л.О. Детская неврология / Л.О. Бадалян. – Москва : Медицина, 1984. – 576 с.

11. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – Москва: Медицина, 1997. – 235 с.

12. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №3. – С. 108-126.

13. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 9-14.

14. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – Москва : Триада-Х, 2001. – 640 с.

15. Батман, Ю.А. Особенности нарушений сердечного ритма у новорожденных с перинатальной гипоксией / Ю.А. Батман // Вестн. Харьковского нац. ун-та им. В.Н. Каразина. – 2006. – №12 (720). – С. 17-20. – (Серия «Медицина»).

16. Бахарев, В.А. Социальные и медицинские аспекты профилактики врожденной и наследственной патологии / В.А. Бахарев, Н.Д. Фанченко // Здравоохранение и мед. техника. – 2005. – №9. – С. 54-57.

17. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. – Москва : МЕД пресс-информ, 2004. – 600 с.

18. Белозеров, Ю.М. Нормативы эхометрических показателей сердца у детей : пособие для врачей / Ю.М. Белозеров, Ф. Гнусаев. – Москва : Медицина, 2006. – 26 с.

19. Белоконь, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей : в 2 т. / Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер. – Москва : Медицина, 1987. – Т. 2. – 480 с.

20. Белоусова, Т.В. Перинатальные поражения ЦНС у новорожденных: метод. рекомендации / Т.В. Белоусова, Л.А. Ряжина. – Санкт-Петербург: ООО «ИПК «КОСТА», 2010. – 96 с.

21. Беляева, И.А. Алгоритм терапии функциональных нарушений

желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию / И.А. Беляева, Г.В. Яцык, И.В. Дворяковский [и др.] // Рос. педиатрический журн. – 2007. – № 3. – С. 38-41.

22. Бережанская, С.Б. Состояние щитовидной железы у детей раннего возраста, перенесших церебральную гипоксию-ишемию / С.Б. Бережанская, З.И. Малиненко // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2011. – №5. – С. 51-55.

23. Бережанская, С.Б. Биогенные амины в оценке адаптационных возможностей новорожденных с церебральной ишемией / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, Е.А. Каушанская [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №1. – С. 7-12.

24. Бережанская, С.Б. Динамика морфофункциональных нарушений печени у детей, перенесших перинатальную гипоксию, на протяжении первого года жизни / С.Б. Бережанская, Е.В. Ищенко, Е.Я. Каушанская [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №2. – С. 52-56.

25. Бокерия, Е.А. Нарушения ритма сердца у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии / Е.А. Бокерия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2001. – №1. – С. 19-21.

26. Буштырева, И.О. К вопросу этиопатогенеза постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных / И.О. Буштырева, А.А. Дюжиков, Н.Н. Можаяев [и др.] // VII Российский форум «Мать и дитя». – Москва, 2005. – С. 561-562.

27. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестн. аритмологии. – 1999. – №11. – С. 53-78.

28. Вахитова, Л.Ф. Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, и методы коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Ф. Вахитова. – Казань, 2004. – 21 с.

29. Ващенко, Л.В. Ритм сердечной деятельности в структуре кардиальной патологии / Л.В. Ващенко, М.А. Школьникова, Н.И. Абатурова [и др.] // XIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы

педиатрии». – Москва, 2010. – 147.

30. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. – Москва : Мед. информ. агентство, 2003. – 752 с.

31. Веденина, Ю.А. Комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста, перенесших церебральную ишемию в периоде новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Веденина. – Екатеринбург, 2009. – 23 с.

32. Ветчинкина, Ю.В. Современное состояние проблемы диагностики церебральных гипоксий у новорожденных: обзор литературы / Ю.В. Ветчинкина, А.П. Скоромец // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2013. – №1. – С. 69-74.

33. Власюк, В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения / В.В. Власюк. – Санкт-Петербург : Нестор-История, 2009. – 251 с.

34. Володин, Н.Н. Комплексная оценка психомоторного развития недоношенных детей на первом году жизни / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, М.Г. Дегтярева // Вопр. акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2005. – Т. 4, №5-6. – С. 7-11.

35. Воробьев, А.С. Амбулаторная эхо-кардиография у детей: руководство для врачей / А.С. Воробьев. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. – 543 с.

36. Галактионова, М.Ю. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия: подходы к терапии / М.Ю. Галактионова, Е.А. Осадциева // Вопр. практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, №2. – С. 23-29.

37. Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.

38. Гладкова А.Б. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Б. Гладкова. - СПб. 2008. - 22 с.

39. Гнусаев, С.Ф. Роль функциональных методов исследования и определения кардиоспецифического тропонина Т сыворотки крови в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шибяев,

О.Б. Федерякина [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2005. – №1. – С. 28-33.

40. Гнусаев, С.Ф. Диагностическое значение Холтеровского мониторирования в выявлении нарушений сердечного ритма и вегетативной дисрегуляции у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шибяев // Вестн. аритмологии. – 2006. – №43. – С. 48-52.

41. Гончарова, О.В. Последствия перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у детей и методы их медикаментозной коррекции / О.В. Гончарова // Педиатрия. – 2009. – №3. – С. 101-105. – прил. к журн. Consilium medicum.

42. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 288 с.

43. Громада, Н.Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов и оптимизация лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Е. Громада. – Екатеринбург, 2009. – 61 с.

44. Дмитриева, О.В. Вегетативный статус у детей 3-4 лет с легким перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в анамнезе / О.В. Дмитриева, Е.Н. Дьяконова, Л.В. Лобанова // Вестн. новых мед. технологий. – 2009. – Т. 16, №3. – С. 92-93.

45. Домарева, Т.А. Нарушение сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / Т.А. Домарева, Г.В. Яцык // Вопр. современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, №1. – С. 29-33.

46. Евсюкова, И.И. Особенности кардиоинтервалограммы и состояние центральной гемодинамики у новорожденных детей, перенесших острую гипоксию / И.И. Евсюкова, М.В. Федорова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2003. – № 4. – С. 44-48.

47. Егорская, Л.Е. Становление кровообращения у новорожденных детей различного гестационного возраста с перинатальной гипоксией и респираторным дистресс-синдромом / Л.Е. Егорская, А.В. Прахов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №2.

– С. 150-155.

48. Ефимова, А.А. К вопросу о диагностике перинатальных поражений ЦНС и связанных с ними лекарственных нагрузках / А.А. Ефимова // Вопр. современной педиатрии. – 2002. – №1. – С. 9-12.

49. Жданова, Л.А. Роль врача-педиатра в диспансеризации детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы / Л.А. Жданова, М.Н. Салова, О.С. Рунова // Заместитель главного врача. – 2011. – №8. – С. 39-46.

50. Желев, А.В. Особенности вегетативного гомеостаза у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы / А.В. Желев, Г.П. Филиппов, Д.В. Черкашин [и др.] // Бюл. Сибирской медицины. – 2004. – №1. – С. 91-98.

51. Зайниддинова, Р.С. Динамика неврологических проявлений церебральной ишемии у детей 1-го года жизни зависит от тяжести ишемических повреждений центральной нервной системы / Р.С. Зайниддинова, И.Е. Смирнов, А.А. Степанов [и др.] // Рос. педиатрический журн. – 2012. – №3. – С. 7- 14.

52. Zubov, E.V. Возможности терапевтической коррекции вегетативной дисфункции синусового узла у детей / E.V. Zubov, O.A. Ershova, E.V. Lobanova [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, №3. – С. 57-60.

53. Иванов, Д.О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных (клиника, диагностика, лечение): старое и новое / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, М.А. Цейтлин // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №2. – С. 141-150.

54. Исаева, Л.А. Вегетовисцеральные нарушения при перинатальной энцефалопатии / Л.А. Исаева, Л.К. Баженова, Е.И. Капранова // Вестн. АМН СССР. – 1990. – №7. – С. 49-51.

55. Исаков, Ю.Ф. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным / Ю.Ф. Исаков, В.И. Кулаков, Ю.И. Кучеров // Вопр. современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 15-17.

56. Клинические рекомендации. Последствия перинатального поражения

центральной нервной системы с синдромом гипервозбудимости [Электронный ресурс] : МКБ 10: P91.0/ P91.2/ 91.2/ P91.5/ P91.8/ P52/ F90.1/ G90.9. – Режим доступа : http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_gvns.pdf (дата обращения : 22.08.2018).

57. Клинические рекомендации. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом мышечного гипотонуса [Электронный ресурс] : МКБ 10: P91.0/ P91.1/ P91.2/ P91.5/ P91.8/ P52/ G81.0/ G82.0/ G82.3. – Режим доступа : https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/posledstviya-perinatalnogo-porazheniya-s-sindromom-myshechnogo-gipotonusa_14194/ (дата обращения : 22.08.2018).

58. Клинические рекомендации. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромами [Электронный ресурс] : МКБ 10: J38.0/ G51.0/ G51.8/ G90.9/ G91.0/ G91.1/ G91.2/ G91.8/ G93.2. – Режим доступа : http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_ggs.pdf (дата обращения : 22.08.2018).

59. Клинические рекомендации. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом мышечного гипертонуса [Электронный ресурс] : МКБ 10: P91.0/ P91.1/ P91.2/ P91.5/ P91.8/ P52/ G80.0/ G80.1/G80.2/ G80.3/ G80.4/ G80.8/ G80.9/ G81. – Режим доступа : http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_smg.pdf (дата обращения : 22.08.2018).

60. Козлова, Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.М. Козлова. – Нижний Новгород, 2009. – 42 с.

61. Копцева, А.В. Характеристика функции сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А.В. Копцева, О.В. Иванова, А.Ф. Виноградов // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – №3. – С. 213-214.

62. Кораблева, Н.Н. Циркадная динамика ритма сердца и интервал QT у здоровых новорожденных по данным суточного мониторирования ЭКГ / Н.Н. Кораблева, Л.М. Макаров // Практическая медицина. – 2015. – №3. – С. 28-32.

63. Котлукова, Н.П. Кардиоваскулярная патология у детей раннего возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.П. Котлукова. – Москва, 2001. – 57 с.
64. Кочерова, О.Ю. Особенности состояния здоровья, мозговой гемодинамики, биоэлектрической активности мозга и вегетативной регуляции у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в возрасте одного года / О.Ю. Кочерова, О.М. Филькина, Е.Н. Курбанова // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – №1. – С. 62-64.
65. Кравцова, Л.А. Критерии риска и профилактика синдрома внезапной смерти у детей первого года жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Кравцова. – Москва, 2000. – 24 с.
66. Кравцова, Л.А. Сравнительный анализ влияний гипоксии на характеристики ЭКГ у детей первых месяцев жизни и экспериментальных животных / Л.А. Кравцова, М.А. Школьников, П.В. Балан [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2000. – №18. – С. 45-48.
67. Кравцова, Л.А. Структура сна и сердечного ритма у детей первого года жизни по данным Холтеровского мониторирования / Л.А. Кравцова, Л.М. Макаров, М.А. Школьников // Вестн. аритмологии. – 2000. – №18. – С. 44-45.
68. Краева О.А. Некоторые патогенетические аспекты формирования функциональных нарушений сердца у новорожденных детей / О.А. Краева, О.П. Ковтун, В.В. Ковалев [и др.] // Вестн. уральской мед. академ. Науки. - 2009. - № 4 (27). - С. 33–36.
69. Крутова, А.В. Особенности течения и прогноз нарушений сердечного ритма и проводимости у детей первого года жизни / А.В. Крутова, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т.94, №2. – С. 13-18.
70. Кривкина, Н.Н. Психомоторное развитие и показатели здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Кривкина. – Самара, 2015. - 24 с.
71. Кулибина, О.В. Адаптация недоношенных новорожденных детей при церебральной ишемии (клинико-функциональное и морфологическое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Кулибина. – Москва, 2010. –

24 с.

72. Лебедева, Т.Ю. Дисфункция синусового узла по данным холтеровского мониторирования у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Т.Ю. Лебедева, А.Н. Шибяев, С.Ф. Гнусаев [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2013. – №73. – С. 43-48.

73. Ледяйкина, Л.В. Липидный спектр крови при церебральной ишемии у детей раннего неонатального периода / Л.В. Ледяйкина, А.П. Власов, А.В. Герасименко // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №1. – С. 17-20.

74. Ледяйкина, Л.В. Структурно-функциональные свойства гемоглобина при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных детей и возможности их коррекции / Л.В. Ледяйкина, Л.А. Балыкова, А.П. Власов [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, №1. – С. 24-30.

75. Леонтьева И.В. Лекции по детской кардиологии / И.В. Леонтьева. - Москва : Медпрактика-М, 2005. - 535.

76. Лучанинова, В.Н. Оценка уровня адаптационных возможностей детей с использованием современной автоматизированной технологии / В.Н. Лучанинова, Е.А. Транковская, Е.А. Косницкая // Вопр. современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, №5. – С. 6-10.

77. Макаров, Л.М. ЭКГ в педиатрии / Л.М. Макаров. – Москва : Медпрактика-М, 2013. – 696 с.

78. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – Москва : Медпрактика, 2006. – 350 с.

79. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование у здоровых детей первых дней жизни / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, С.В. Зевальд // Кардиология. – 2009. – №10. – С. 27-30.

80. Малахова, Ж.Л. Особенности физического и нервно-психического развития детей 3-12 лет, имевших в анамнезе перинатальное поражение Центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж.Л. Малахова. – Екатеринбург, 1999. – 24 с.

81. Малинина, Е.И. Клиническая и прогностическая значимость

обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и новорожденного / Е.И. Малинина, Т.В. Чернышова, О.А. Рычкова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т.59, №6. – С. 12-17.

82. Медведев, М.М. Возможности холтеровского мониторирования электрокардиограммы в обследовании больных с тахикардиями / М.М. Медведев, А.Е. Ривин, М.М. Берман [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2014. – №77. – С. 67-72.

83. Миклашевич, И.М. Нормальные значения временных параметров ЭКГ у детей по результатам клинко-эпидемиологического исследования «ЭКГ скрининг детей и подростков Российской Федерации» / И.М. Миклашевич, М.А. Школьников, Л.А. Калинин [и др.] // Кардиология. – 2009. – №10. – С. 47-54.

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

85. Михеева, И.Г. Микрососудистые нарушения у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И.Г. Михеева, П.А. Лопанчук, Ю.А. Кузнецова [и др.] // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, №1. – С. 10-15.

86. Моргун, А.В. Способы экспериментального моделирования перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга *in vivo* / А.В. Моргун, Н.В. Кувачева, Т.Е. Таранушенко [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №5. – С. 31-36.

87. Мороцкая, М.Е. Кардиогемодинамика в периоде новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Е. Мороцкая. – Архангельск, 2005. –18 с

88. Налобина, А.А. Характеристика корреляционных связей у детей 1-го года жизни с перинатальным поражением ЦНС / А.А. Налобина, А.Г. Патюков // Омский науч. вестн. – 2013. – №1(118). – С. 109-112.

89. Налобина, А.Н. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у детей первого года жизни, перенесших церебральную ишемию – гипоксию I-II степени / А.Н. Налобина // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012. – №5. – С. 13 -17.

90. Нароган, М.В. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / М.В. Нароган, Л.К. Баженова, Е.И. Капранова [и др.] // *Вопр. современной педиатрии*. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 42-46.
91. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
92. Овсянникова, Е.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при бронхиальной обструкции у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.М. Овсянникова. – Москва, 2010. – 48 с.
93. Олейчук, Е.Д. Электрофизиологические особенности суправентрикулярных тахикардий у детей с коротким интервалом PQ / Е.Д. Олейчук, Т.К. Кручина, Д.Ф. Егоров // *Вестник аритмологии*. – 2013. – №73. – С. 30-33.
94. Осколкова, М.К. Электрокардиография у детей / М.К. Осколкова, О.О. Куприянова. – Москва : МЕДПРЕСС, 2004. – 352 с.
95. Оценка физического развития детей и подростков: метод. рек. / Российская ассоциация эндокринологов; авт.-сост.: В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева. – Москва, 2017. – 93 с.
96. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – 288 с.
97. Париков С.Л. Дифференциальная диагностика родовых и постнатальных повреждений у новорожденных детей в судебно-медицинской практике / С. Л. Париков, В.И. Чикун, А.И. Зорькин и др. // *Информ. письмо РЦСМЭ*, исх. № 1253/01-07. – М., 2003. – 9 с.
98. Пермякова, Ю.А. Синдром транзиторной легочной гипертензии и особенности состояния центральной гемодинамики у недоношенных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Пермякова. – Екатеринбург, 2013. – 24 с.
99. Плавинский, С.Л. Введение в биостатистику для медиков / С.Л. Плавинский. – Москва, 2011. – 584 с.
100. Подлевских, Т.С. Функциональные показатели сердечно-сосудистой

системы у детей раннего возраста с различным уровнем адаптации / Т.С. Подлевских, И.В. Попова, В.А. Беляков // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №1. – С. 54-57.

101. Полякова, Е.Б. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте / Е.Б. Полякова, М.А. Школьникова, Л.А. Калинин // Вестник аритмологии. - 2008. - N 52. - С. 5 — 13.

102. Попов, В.Г. Цереброкардиальный синдром / В.Г. Попов, Г.А. Аксенова, В.А. Воронин [и др.] // Терапевт. арх. – 1984. – Т. 56, №10. – С. 58-61.

103. Попов, С.В. Состояние церебрального кровотока и его взаимосвязь с некоторыми показателями внутрисердечной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / С.В. Попов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2003. – №2. – С. 51-52.

104. Попова, Н.В. Клинико-эхокардиографическая характеристика состояния сердца у новорожденных детей при перинатальной энцефалопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Попова. – Москва, 1991. – 21 с.

105. Постнова, Е.Н. Нарушения адаптации и особенности раннего нервно-психического развития у доношенных новорожденных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Постнова. – Москва, 2005. – 26 с.

106. Прахов, А.В. Функциональное состояние миокарда левого желудочка у новорожденных с гипербилирубинемией / А.В. Прахов, Ю.Д. Гиршович // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 23-28.

107. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. – Нижний Новгород : Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2008. – 388 с.

108. Пренатальная эхография / под ред. М.В. Медведева. – Москва : Реальное время, 2005. – 560 с.

109. Ратнер, А.Ю. Неврология новорожденных / А.Ю. Ратнер. – 2-е изд. – Москва : Бином, 2005. – 368 с.

110. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных.

Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

111. Ройтман, А.П. Лабораторные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Значение в оценке эффективности терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.П. Ройтман. – Москва, 2011. – 48 с.

112. Самсонова, Т.В. Психомоторное развитие детей первых трех месяцев жизни, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС / Т.В. Самсонова, Е.А. Боброва // Первый Балтийский конгресс по детской неврологии : материалы конгр. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 133-134.

113. Свинцова, Л.И. Особенности этиологии, клиники и лечения тахикардий у плодов и детей раннего возраста / Л.И. Свинцова, И.А. Ковалев, О.Ю. Мурзина [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №1. – С. 139-142.

114. Сенаторова, О.В. Клинико-патогенетические особенности дисфункции синусового узла у детей при различных клинических вариантах / О.В. Сенаторова, Е.Б. Храмова, В.П. Сорогин [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2013. – №73. – С. 25-29.

115. Симонова, Л.В. Постгипоксическая дизадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, Н.В. Гайдукова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2001. – №2. – С. 8-12.

116. Скачкова, М.А. Применение скрининговых методов в оценке функционального состояния кардиореспираторной системы у детей и подростков г. Оренбурга и Оренбургской области / М.А. Скачкова, А.В. Абубакирова, Н.Ф. Тарасенко [и др.] // Мед. альманах. – 2014. – №5 (35). – С. 186-189.

117. Степанов, А.А. Церебральная ишемия у детей первых месяцев жизни : современные критерии диагностики и принципы лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Степанов. – Москва, 2007. – 45 с.

118. Тишина, С.Э. Факторы риска развития перинатальных поражений центральной нервной системы у детей с внутриутробной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Э. Тишина. – Санкт-Петербург, 2008. – 24 с.

119. Тумаева, Т.С. Новорожденные группы высокого риска и

электрофизиологическая активность сердца в период ранней адаптации / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова // *Вопр. современной педиатрии.* – 2014. – Т. 13, №1. – С. 141-146.

120. Тюкова, Н.В. Клинико-электрокардиографические особенности нарушений сердечного ритма у новорожденных с перинатальной гипоксией / Н.В. Тюкова, Л.И. Меньшикова, В.И. Макарова // *Вестн. аритмологии.* – 2007. – №19. – С. 61-63.

121. Урсу, Т.Н. Характеристика моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта у новорожденных детей с гипоксически- ишемическим поражением центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Урсу. – Иваново, 2013. – 22 с.

122. Федорова, М.В. Особенности кардиоинтервалограммы у здоровых доношенных детей в 1-е сутки жизни / М.В. Федорова // *Физиология человека.* – 1999. – Т.25, №5. – С. 46-49.

123. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – Москва : Медпрактика-М, 2002. – 160 с.

124. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и практические вопросы) : практ. рук. в 2-х т. Т 1. / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.

125. Фомичев, М.В. Персистирующая легочная гипертензия / М.В. Фомичев // *Вестн. интенсивной терапии.* – 2006. – №2. – С. 43-46.

126. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных : пер. с нем. / К. Фризе, В. Кахель. – Москва : Медицина, 2003. – 424с.

127. Халецкая, О.В. Современный подход к диагностике перинатальных гипоксических поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / О.В. Халецкая, О.Г. Соколова, Р.Х. Довиденко // *Клиническая медицина.* – 2009. – №2. – С. 46-52.

128. Харламова, Н.В. Показатели функционального состояния вегетативной нервной системы и вегетативной регуляции у новорожденных детей в зависимости

от лечения перинатального поражения ЦНС / Н.В. Харламова, Т.В. Чаша, О.И. Климова [и др.] // Бюл. восточно-сибирского науч. центра СО РАМН. – 2007. – №3. – С. 121-122.

129. Хетагурова, Ю.Ю. Состояние здоровья детей младенческого возраста с постгипоксическим поражением нервной системы / Ю.Ю. Хетагурова, И.В. Хубаева // Фундаментальные исследования. – 2011. – №10. – С. 565- 569.

130. Чутко, Л.С. Школьная дезадаптация в клинической практике детского невролога / Л.С. Чутко. – Санкт-Петербург, 2005. – 56 с.

131. Шабалов, Н.П. Перинатальная неврология / Н.П. Шабалов, А.А. Савельева-Васильева. – Казань : Изд-во Казанского ун-та, 1983. – 233 с.

132. Шилко, В.И. Кардиомаркер Тропонин I в ранней диагностике и определении тяжести постгипоксических повреждений миокарда у маловесных новорожденных детей / В.И. Шилко, Н.В. Галышева, Е.В. Николина // Уральский мед. журн. – 2007. – №7. – С. 103-107.

133. Широгорова, А.В. Клинические варианты синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС / А.В. Широгорова, С.Ю. Захарова // Материалы VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». – Москва, 2003. – С. 416.

134. Шишмакова, М.Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы и оптимизация их лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Шишмакова. – Екатеринбург, 2008. – 26 с.

135. Школьников М.А. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков в Российской Федерации /М.А. Школьников, Г.Г. Осокина, С.Ю. Никитина // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2008. - №4. - С. 4–14.

136. Школьников, А.М. Анализ электрокардиограмм в популяционных исследованиях у детей : метод. пособие / А.М. Школьников, Л.М. Макаров, С.А. Шальнова. – Москва : Медпрактика-М, 2004. – 84 с.

137. Школьников, М.А. Суправентрикулярные аритмии. Желудочковые аритмии / М.А. Школьников, В.В. Березницкая // Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. – Москва : Ассоциация детских кардиологов России, 2011. – С. 108-160.

138. Школьников, М.А. Тахикардии у детей первого года жизни / М.А. Школьников, Л.А. Кравцова, В.В. Березницкая // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 90-99.

139. Школьников, М.А. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей : учебное пособие /М.А. Школьников, Д.Ф. Егоров. Спб.: Человек, 2012. - 432 с.

140. Якунин, Ю.А. Пренатальные и перинатальные поражения нервной системы / Ю.А. Якунин, Э.И. Ямпольская // Клиническая невропатология детского возраста / под ред. М.Б. Цукер. – Москва : Медицина, 1986. – С. 223-254.

141. Adamcová, M. Troponins in children and neonates / M. Adamcová // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 92, №12. – P. 1373-1375.

142. Algra, S.O. Cerebral ischemia initiates an immediate innate immune response in neonates during cardiac surgery / S.O. Algra, K.M. Groeneveld, A.W. Schadenberg [et al.] // J Neuroinflammation. – 2013. – Vol. 10. – P. 24.

143. Aliefendioğlu, D. Heart Rate Variability in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy / D. Aliefendioğlu, T. Dođru, M. Albayrak [et al.] // Indian J Pediatr. – 2012. – Vol.79, №11. – P. 1468-1472.

144. Almeida, C.M. Biochemical markers of neonatal myocardial dysfunction / C.M. Almeida, M.R.G. Carrapato, F. Pinto [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2011. – Vol. 24, №4. – P. 568-573.

145. Alp, H. Comparison of left and right ventricular pulsed and tissue Doppler myocardial performance index values using Z-score in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy / H. Alp, S. Karaaslan, T. Baysal [et al.] // Anadolu Kardiyol Derg. – 2011. – №11. – P. 719-725.

146. Bethune, M. Time to reconsider our approach to echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts / M. Bethune // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 48. – P. 137-141.

147. Brouns, R. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke / R. Brouns, P.P. De Deyn // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2009. – Vol.111. – P. 483-485.
148. Buonocore, G. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life / G. Buonocore, S. Perrone, M. Longini [et al.] // *Pediatr Res.* – 2002. – Vol. 52, №1. – P. 46-49.
149. Cavalli, C. How much and for how long does the neonatal myocardium suffer from mild perinatal asphyxia? / C. Cavalli, R.M. Dorizzi, L.Lanzoni [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2005. – Vol. 17, №1. – P. 85-86.
150. Charon, V. Comparison of early and late MRI in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy using three assessment methods / V. Charon, M. Proisy, J.-C. Ferré [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 1988-2000.
151. Dambinova, S.A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke / S.A. Dambinova, G.A. Khounteev, G.A. Izykenova [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 1752-1762.
152. Degraeuwe, P.L.J. Magnetic resonance spectroscopy as a prognostic marker in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a study protocol for an individual patient data meta-analysis / P.L.J. Degraeuwe, G.J. Jaspers, N.J. Robertson [et al.] // *Syst Rev.* – 2013. – Vol.2. – P. 96.
153. Del Río, R. Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review / R. Del Río, C. Ochoa, A. Alarcon [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11, №11. – P. e0165744.
154. Douglas-Escobar, M. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician / M. Douglas-Escobar, M.D. Weiss // *JAMA Pediatrics.* – 2015. – Vol.169, №4. – P. 397.
155. El-Khuffash, A. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage / A. El-Khuffash, D. Barry, K. Walsh [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2008. – Vol. 93, №6. – P. F407-412.
156. EL-Khuffash, A. Cardiac troponin T and N-terminal- pro-B type natriuretic

peptide reflect myocardial function in preterm infants / A. EL-Khuffash, P.G. Davis, K. Walsh [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2008. – Vol. 28. – P. 482-486.

157. Fischer, R.L. Influence of Fetal Heart Orientation on the Sonographic Identification of an Echogenic Intracardiac Focus in the Left Ventricle / R.L. Fischer, G.L. Sveinbjornsson // *JDMS*. – 2006. – Vol. 22. – P. 48-52.

158. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1413-1430.

159. Gussak, I. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT intervals / I. Gussak, P. Brugada, J. Brugada [et al.] // *Cardiac Electrophysiology Review*. – 2002. – Vol. 6, №1-2. – P. 49-53.

160. Gutierrez, L.G. CT and MR in non-neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations / L.G. Gutierrez, À. Rovira, L.A. Pezzi Portela [et al.] // *Neuroradiology*. – 2010. – Vol.52. – P. 949-976.

161. Huhta, J.C. The ontogeny of biochemical markers of cardiac dysfunction / J.C. Huhta, A. Asante-Korang, M. Serrano [et al.] // *Curr Opin Pediatr*. – 2005. – Vol. 17, №5. – P. 563-567.

162. Irribarra, V. Endothelial dysfunction as a primary disorder in vascular diseases / V. Irribarra, A. Germain, A. Cuevas [et al.] // *Rev. med. Chil*. – 2000. – Vol. 128, №6. – P. 659-670.

163. Julkunen¹, M.K. Obstetric parameters and Doppler findings in cerebral circulation as predictors of 1 year neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants / M.K. Julkunen¹, J. Uotila, K. Eriksson [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2012. – Vol. 32. – P. 631-638.

164. Kalueff, A.V. Intranasal administration of human IL6 increases the severity of chemically induced seizures in rats / A.V. Kalueff, K.A. Lehtimaki, A. Ylinen [et al.] // *Neurosci. Lett*. – 2004. – Vol. 365. – P. 106-110.

165. Kinney, H.C. Hypoxic- ischemic brain injury in infants with congenital heart disease dying after cardiac surgery / H.C. Kinney, A. Panigrahy, J.W. Newburger [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2005. – Vol. 110. – P. 563-578.

166. Kocylowski, R.D. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood / R.D. Kocylowski, M. Dubiel, S. Gudmundsson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, №3. – P. 273.e1-273.e25.
167. Kozar-Barany, A. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: a prospective follow-up study / A. Kozar-Barany, E. Jokinen, M. Saraste [et al.] // *J. Pediatr.* – 2001. – №4. – P. 539.
168. Krishnan, P. Neuroimaging in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy / P. Krishnan, M. Shroff // *Indian J Pediatr.* – 2016. – Vol.83, №9. – P. 995-1002.
169. Kumar, S. Obstetric aspects of hypoxic ischemic encephalopathy / S. Kumar, S. Paterson-Brown // *Early Hum Dev.* – 2010. – Vol. 86, №6. – P. 339-344.
170. Lai, W.W. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography / W.W. Lai, T. Geva, G.S. Shirali // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2006. – Vol.19, №12. – P. 1413-1430.
171. Lapointe, A. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn / A. Lapointe, K.J. Barrington // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol.158, Suppl. 2. – P. 19-24.
172. Leistner, H. Heart rate pattern during sleep in an infant with congenital prolongation of the QT interval (Romano-Word syndrome) / H. Leistner, G. Haddad, T. Lai [et al.] // *Chest.* – 1983. – Vol.84. – P. 191-194.
173. Lopez, L. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council / L. Lopez, S.D. Colan, P.C. Frommelt [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol.23, №5. – P. 465-495.
174. Martinez-Biarge, M. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Martinez-Biarge, J. Diez-Sebastian, C.J. Wusthoff [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol.132, №4. – P. e952-959.
175. Massaro, A.N. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group / A.N. Massaro, K. Murthy, I. Zaniletti [et al.] // *Journal of Perinatology.* – 2015. – Vol. 35. – P. 290-296.

176. Massin, M.M. Circadian rhythm of heart rate and rate variability / M.M. Massin, K. Maeyns, N. Withofs // *Arch. Dis. Childhood.* – 2000. – Vol. 83. – P. 179-182.
177. Mesle, F. Mortality in Europe: the Divergence Between East and West / F. Mesle, J. Vallin // *Population – E.* – 2002. – Vol.57, №1. – P. 157-198.
178. Moss, A. The long Q-T interval syndrome / A. Moss // *Am J Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 17-19.
179. Murray, D.M. Fetal heart rate patterns in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: relationship with early cerebral activity and neurodevelopmental outcome / D.M. Murray // *Am J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 26, №8. – P. 605-612.
180. Nelson, K.B. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? / K.B. Nelson, A. Leviton // *Am. J. Child.* – 1991. – Vol. 145, №11. – P. 1325-1331.
181. Ophir, E. Newborns of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero / E. Ophir, G. Dourleshter, Y. Hirsh [et al.] // *Acta Obstetricia et Gynecologica.* – 2006. – Vol. 85. – P. 1172-1178.
182. Paul, S.P. Management of Hypoxic-ischemic Encephalopathy / S.P. Paul, H. Abdelrhim, A. Heep // *Indian J Pediatr.* – 2015. – Vol. 82, №6. – P. 493-496.
183. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95 (для ЭХО-КС)
184. Physiology of blood : a monographic study. – Belgorod : Izd-vo BelGU, 2007. – 324p.
185. Reiterer, F. Диагностика и лечение апноэ / F. Reiterer // *Интенсивная терапия.* – 2006. – спец. вып. – С. 10-18.
186. Russell, N.E. Troponin T and pro-B-type natriuretic Peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers / N.E. Russell, M.F. Higgins, M. Amaruso [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, №11. – P. 2050-2055.
187. Saengen, A.K. Stroke Biomarkers : Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation and Treatment / A.K. Saengen, R.H. Christenson // *Clin. Chem.* – 2010. – Vol. 56, №1. – P. 21-23.

188. Sarnat, H.B. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study / H.B. Sarnat, M.S. Sarnat // *Arch. Neurol.* – 1976. – Vol. 33, № 10. – P. 696-705.
189. Schechtman, V.L. Developmental patterns of heart rate and variability in infants with persistent apnea of infancy / V.L. Schechtman, J.A. Henlsee, R.M. Harper // *Early Hum. Dev.* – 1998. – Vol. 50, №3. – P. 167-181.
190. Schifrin, B.S. Fetal hypoxic and ischemic injuries / B.S. Schifrin, S. Ater // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol.18, №2. – P. 112-122.
191. Smith, S.E. Heart rate variability in healthy sybjects measured with a bedside computer based technique / S.E. Smith, S.A. Smith // *Clin. Sci.* –1981. – Vol. 61. – P. 379.
192. Smith-Bindman, R. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome / R. Smith-Bindman, P. Chu, J.D. Goldberg // *Prenat Diagn.* – 2007. – Vol.27, №6. – P. 535-544.
193. Steven, H. Persistent Pulmonary Hypertension in Newborn : Pathophysiology and Treatment / H. Steven // *Adv. Hypert.* – 2006. – Vol.5, №2. – P. 104-112.
194. Tissot, C. Basics of Functional Echocardiography in Children and Neonates / C. Tissot, V. Muehlethaler, N. Sekarski // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol.5. – P. 235.
195. Vallin, J. Trend in mortality in Europe since 1950 : age-, sex- and cause-specific mortality, in: Trend in mortality and differential mortality / J. Vallin, F. Mesle. – Strasbourg : Council of Europe Publishing, 2001. – 334 p.
196. Volpe, J.J. Neurology of the newborn / J.J. Volpe. – 4th ed. – Philadelphia : Saunders, 2001. – 912 p.
197. Wang, Y.J. Types of acute hypoxic-ischemic brain injury due to perinatal sentinel events in neonates / Y.J. Wang, J. Mao // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol. 16, №6. – P. 589-595.
198. Wilder, J. Basimetric approach (law of initial value) to biological rhythms / J. Wilder // *Ann N Y Acad Sci.* – 1962. – Vol. 98. – P. 1211-1220.
199. Willinger, M. Changing concepts of Sudden Infant Death Syndrome: implications for infant sleeping environment and sleep position (RE9946) / M. Willinger, N.J. Scheers // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 105, №3. – P. 650-656.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Показатели анализа периферической крови новорожденных
с ЦИ различной степени в позднем неонатальном периоде

показатель	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)	Значение P
Эритроциты, 10 ¹²	4,81 (4,30; 5,20)	4,51 (4,19; 5,00)	4,11 (3,90; 4,32)	p2=0,048; p3=0,036
Гемоглобин, г\л	169 (150; 185)	159 (150; 180)	128 (122; 159)	p2=0,007; p3=0,015
Гематокрит, %	51,3 (40,7; 53,9)	48,4 (44,2; 52,0)	35,8 (33,4; 42,2)	p2=0,000; p3=0,041

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Приложение 2

Основные показатели ЭХО-КГ новорожденных с ЦИ

Основные показатели	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)	Значение P
ФВ, %	73 (66 - 76)	73 (66 - 82)	
КДРлж, см	1,49 (1,3 - 1,63)	1,64 (1,47 - 1,81)	0,009
КДОлж, мл	6,16 (4,63 - 7,91)	9,23 (6,92 - 11,54)	0,025
КСРлж, см	0,9 (0,83 - 0,97)	1,0 (0,9 - 1,07)	0,042
КСОлж, мл	1,7 (1,25 - 1,92)	2,17 (2,15 - 2,2)	0,048
ФУ, %	37 (33 - 41)	38 (31 - 44)	
УО, мл	2,81 (1,91 - 4,5)	3,68 (2,36 - 5,06)	
УИ, л\м2	13,0 (9,32 - 19,48)	17,52 (11,8 - 22,59)	0,050
ЛП, см	0,74 (0,68 - 0,79)	0,82 (0,74 - 0,94)	0,009
КДРпж, см	0,9 (0,77 - 1,2)	1,0 (0,82 - 1,2)	0,042
АоV V max, м\с	0,68 (0,62-0,78)	0,66 (0,63-0,8)	
PV V max, м\с	0,76 (0,68-0,86)	0,75 (0,65-0,86)	

Примечание: p — уровень достоверности различий между группами.

Интегральные характеристики ВСР новорожденных с различной степенью тяжести ЦИ по данным КИГ

Показатели	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)
Амо, %	55,2 (47,1-65,1)	59,8 (50,5- 68,7)	51,1 (45,3- 70,7)
ВР, мс	125,0 (97,5- 192,5)	135,0 (100,0- 192,5)	140,0 (117,5- 187,5)
ИН, у.е.	648,3 (264,0- 769,5)	567,3 (337,1- 834,3)	444,9 (267,5- 709,0)
ИВР, %\с	491,6 (228,9- 632,5)	473,8 (262,5- 665,8)	358,4 (213,3- 588,9)
ВПР, 1\с	19,9 (13,0- 26,2)	17,7 (12,8- 22,6)	17,4 (12,3- 20,2)
ПАРП, %\с	148,8 (122,3- 164,0)	152,9 (113,3- 178,8)	133,9 (115,5- 174,0)
Sdnn	28,8 (22,3- 43,5)	25,3 (20,9- 38,0)	30,6 (21,2 — 41,2)
RMSSD	8,2 (6,5- 13,2)	10,9 (7,3- 14,8)	10,8 (8,1- 14,3)

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Интегральные показатели ВСР у новорожденных с ЦИ различной степени тяжести по данным ХМ

Показатели	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)
VAR, ms	457 (370 - 627)	502 (408,3 - 800,8)	519,5 (439 - 1448,3)
SDNN, ms	47,0 (39,0 - 55,0)	50,5 (39,0 - 58,0)	51,0 (46,0 - 55,0)
rMSSD, ms	12,0 (8,0 - 17,5)	12,0 (8,0 - 15,5)	8 (8,0 - 12,5)
SDNNids	21,0 (18,8 - 20,0)	23,5 (19,0 - 35,0)	23 (23, 0 - 27,0)
SDANN	32,5 (30,0 - 36,8)	36,0 (28,5 - 43,0)	39,0 (31,0 - 44,0)

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Частотные показатели ВСР у новорожденных детей с ЦИ различной степени тяжести по данным ХМ

Основные показатели	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)
VLFF (мс ²)	443,5	586,2	538,0
LF (мс ²)	229	329,5	362,5
HF (мс ²)	61	77,5	108
%HF	19,5	19	19
TP (мс ²)	704,5	1075	1069,5
LF\ HF	4,2	4,2	3,6

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Частота регистрации синусовой аритмии у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике 1-го года жизни по данным ЭКГ

возраст	1 подгруппа (n = 12)		2 подгруппа (n = 52)		Группа контроля (n = 24)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
новорожденные	9	75	24	46,2	11	45,8
3 месяца	2	16,7	20	38,5	12	50
6 месяцев	5	41,2	22	42,3	12	50
9 месяцев	5	41,2	27	51,9	17	70,8
12 месяцев	5	41,2	32	61,5	15	62,5

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Частота регистрации нарушений внутрижелудочковой проводимости у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике 1-го года жизни по данным ЭКГ

возраст	1 подгруппа (n = 12)		2 подгруппа (n = 52)		Группа контроля (n = 24)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
новорожденные	5\2	41,7	14\13	26,9	7\2	29,2
3 месяца	4\2	33,3	13\4	25	9\4	37,5
6 месяцев	4\2	33,3	6\2	11,2	6\2	25
9 месяцев	4\3	33,3	8\2	15,4	4\1	16,7
12 месяцев	5\3	41,7	19\5	36,5	7\1	29,2

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Частота регистрации нарушений процессов реполяризации у пациентов, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике 1-го года жизни по данным ЭКГ

возраст	1 подгруппа (n = 12)		2 подгруппа (n = 52)		Группа контроля (n = 24)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
новорожденные	2	16,7	3	5,8	1	4,2
3 месяца	-	-	6	11,5	4	16,7
6 месяцев	1	8,3	5	9,6	3	12,5
9 месяцев	-	-	6	11,5	1	4,2
12 месяцев	-	-	5	9,6	2	8,3

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Динамика ЧСС во время бодрствования у детей, перенесших ЦИ, в течение 1-го года жизни по данным ХМ (уд.\мин.)

ЧСС	возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)	Р
Средняя	новорожденные	155,5	153,5	
	3 месяца	145,5	148	
	6 месяцев	142	148	
	9 месяцев	139	148,5	
	12 месяцев	135,5	130	
Минимальная	новорожденные	123,5	120,5	
	3 месяца	114	113	
	6 месяцев	110	112	
	9 месяцев	106	113	
	12 месяцев	107,5	97	
Максимальная	новорожденные	194	196	
	3 месяца	181	186	
	6 месяцев	176	182,5	
	9 месяцев	166	184,5	0,025
	12 месяцев	166	169	

Примечание: р — уровень достоверности различий между группами.

Динамика ЧСС во время бодрствования у пациентов с ЦИ различной степени тяжести на протяжении первого года жизни (уд\минуту)

ЧСС	возраст	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)	Р
Средняя	новорожденные	158 (154,8-163,3)	155 (148,8-163)	153,5 (149- 160,3)	
	3 месяца	146,5 (142,0-152,5)	145,5 (142,0-152,3)	148,0 (143,0-152,0)	
	6 месяцев	143,0 (142,5-143,3)	142,0 (136,8-143,0)	148,0 (143,8-155,0)	
	9 месяцев	134,0 (133,5 137,0)	139,0 (135,3 140,5)	148,5 (139,8-152,0)	
	12 месяцев	138,0	131,0	130,0	

		(134,8-146,8)	(124,8-135,8)	(122,5-136,5)	
Мини мальн ая	новорожденные	129 (120,8-135)	122 (112-129,3)	120,5 (115,8- 129)	
	3 месяца	119,5 (109,0-126,3)	113,5 (108,8-117,0)	113,0 (110,0-119,0)	
	6 месяцев	117,0 (114,5-122,3)	110,5 (107,5-116,0)	112,0 (108,8-118,0)	
	9 месяцев	106,0 (104,0-106,5)	107,5 (101,0-120,8)	113,0 (105,3-123,0)	
	12 месяцев	112,5 (110,5-116,5)	105,5 (99,5-107,8)	97,0 (93,5-105,5)	
Мак- симал ьная	новорожденные	193 (183,5-199,3)	195 (184-206)	196 (187- 206)	
	3 месяца	176,0 (173,0-181,3)	183,0 (174,5-198,0)	186,0 (179,0-203,0)	
	6 месяцев	166,0 (164,5-175,5)	178,0 (162,0-187,0)	182,5 (173,8-195,8)	
	9 месяцев	162,0 (161,5-168,5)	166,0 (163,0-171,3)	184,5 (174,8-195,0)	p2=0,014 p3=0,041
	12 месяцев	178,0 (166,5-191,8)	162,5 (161,0-169,3)	169,0 (168,0-176,0)	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Приложение 12

Динамика ЧСС во время сна у детей, перенесших ЦИ, в течение 1-го года жизни по данным ХМ (уд\мин.)

ЧСС	возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)	P
Средняя	новорожденные	139,5	133	
	3 месяца	124	122	
	6 месяцев	118	125	0,048
	9 месяцев	113	128	
	12 месяцев	108	105	
Минималь- ная	новорожденные	115	116	
	3 месяца	106	106	
	6 месяцев	100	105	
	9 месяцев	98	108	
	12 месяцев	90	85	

Максимальная	новорожденные	184,5	177	
	3 месяца	169	169	
	6 месяцев	156,5	164	
	9 месяцев	156	160,5	
	12 месяцев	148	136	

Примечание: p — уровень достоверности различий между группами.

Приложение 13

Динамика ЧСС во время сна у детей, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в течение 1-го года жизни по данным ХМ (уд\мин)

ЧСС	возраст	1 подгруппа (n=12)	2 подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=24)	P
Средняя	новорожденные	140	139	133	
	3 месяца	126,5	124	122	
	6 месяцев	115	119	125	
	9 месяцев	112	114	128	
	12 месяцев	112	103	105	p3=0,043
Минимальная	новорожденные	119,5	115	115	
	3 месяца	109	106	106	
	6 месяцев	99	100	105	
	9 месяцев	100	96	108	
	12 месяцев	93,5	85	85	
Максимальная	новорожденные	185,5	182,5	177	
	3 месяца	162,5	169	169	
	6 месяцев	157	156	164	
	9 месяцев	140	156	160	
	12 месяцев	156	142,5	136	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Размах колебаний ЧСС во время сна у детей с ЦИ различной степени тяжести в динамике первого года жизни по данным ХМ (уд\мин)

возраст	1 подгруппа (n = 12)	2 подгруппа (n = 52)	Группа контроля (n = 24)
новорожденные	66,5	66,5	61,0
3 месяца	57,0	62,5	69,0
6 месяцев	46,0	55,5	61,0
9 месяцев	40,0	47,0	53,0
12 месяцев	65,5	57,5	72,0

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Величина циркадного индекса у пациентов с ЦИ различной степени тяжести в динамике первого года жизни (%)

возраст	1 подгруппа (n = 12)	2 подгруппа (n = 52)	Группа контроля (n = 24)
новорожденные	113	112	114,5
3 месяца	115	120	119
6 месяцев	121	120	118
9 месяцев	118	115	118
12 месяцев	123,5	124,5	126

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Величина пауз ритма у детей, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике первого года жизни

возраст	1 подгруппа (n = 12)	2 подгруппа (n = 52)	Группа контроля (n = 24)	Значение P
новорожденные	565	706	763	p3=0,050
3 месяца	862	850	850	
6 месяцев	926	906	850	
9 месяцев	957	852	903	
12 месяцев	958,5	1009,5	926	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 — различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Ультразвуковые характеристики сердца детей с ЦИ
в динамике первого года жизни

Показатели	возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)	Значение Р
КДРлж, см	новорожденные	1,49 (1,44-1,63)	1,64 (1,74-1,8)	0,009
	3 месяца	1,8 (1,7-2,0)	1,8 (1,6-1,9)	
	6 месяцев	2,0 (1,8-2,2)	2,0 (1,8-2,1)	
	9 месяцев	2,06 (1,8-2,2)	2,0 (1,9-2,3)	
	12 месяцев	2,22 (2,1-2,5)	2,2 (2,0- 2,4)	
КСРлж, см	новорожденные	0,1 (0,9-1,11)	1,0 (0,9-1,07)	0,038
	3 месяца	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	
	6 месяцев	1,2 (1,1-1,2)	1,1 (1,1-1,2)	
	9 месяцев	1,2 (1,1-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	
	12 месяцев	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,2-1,6)	
ЛП, см	новорожденные	0,77 (0,69-0,89)	0,82 (0,74- 0,94)	0,009
	3 месяца	0,9 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,0)	
	6 месяцев	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	
	9 месяцев	1,02 (1,0-1,1)	1,0 (0,9-1,1)	
	12 месяцев	1,02 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,2)	
КДРпж, см	новорожденные	1,01 (0,86-1,2)	1,0 (0,82- 1,2)	0,042
	3 месяца	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	
	6 месяцев	1,2 (1,2-1,5)	1,2 (1,0-1,3)	
	9 месяцев	1,3 (1,2-1,5)	1,3 (1,2 -1,5)	
	12 месяцев	1,43 (1,2-1,5)	1,4 (1,2 -1,6)	
Фракция выброса, %	новорожденные	73 (66-79)	73 (66-82)	
	3 месяца	74,0 (66,0-81,5)	76,0 (71,0-84,0)	
	6 месяцев	77,0 (69,0-82,0)	75,0 (70,0-82,0)	
	9 месяцев	79,0 (70,8- 82,0)	75,0 (72,0-81,0)	
	12 месяцев	77,0 (71,0-82,0)	77,0 (71,3-82,5)	
Фракция укорочения, %	новорожденные	37 (33-41)	38 (31- 44)	
	3 месяца	37,0 (34,0-41,8)	37,0 (34,0-42,0)	
	6 месяцев	39,0 (35,0-42,0)	37,0 (36,0-44,0)	
	9 месяцев	41,0 (33,8-46,0)	40,0 (36,0-46,0)	
	12 месяцев	39,0 (34,0-45,5)	40,0 (36,3- 43,5)	
Ударный объем, мл	новорожденные	2,8 (1,9-4,5)	3,7 (2,4- 5,1)	0,05
	3 месяца	4,6 (3,2-6,0)	5,0 (3,3-7,5)	
	6 месяцев	5,8 (4,8-7,9)	5,6 (4,8-7,7)	
	9 месяцев	6,9 (4,8-10,5)	6,3 (4,8-11,0)	
	12 месяцев	9,5 (7,2-13,7)	9,1 (7,3-14,3)	

Примечание: р — достоверность различий сравниваемых групп.

Величина пиковой скорости на аортальном клапане у детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни (м\с)

Возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)
новорожденные	0,68 (0,62 — 0,78)	0,66 (0,63 — 0,80)
3 месяца	0,72 (0,66 — 0,84)	0,71 (0,66 — 0,80)
6 месяцев	0,67 (0,6 — 0,82)	0,68 (0,64 — 0,88)
9 месяцев	0,78 (0,62 — 0,88)	0,75 (0,66 — 0,81)
1 год	0,75 (0,64 — 0,85)	0,84 (0,69 — 0,90)

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Интегральные показатели ВСР у детей с ЦИ по данным ХМ в динамике первого года жизни

показатели	возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)	P
VAR, ms	новорожденные	496,0 (405,0-793,5)	519,5 (439,0-1448,3)	
	3 месяца	549,0 (485,0-955,0)	549,0 (490,0-946,0)	
	6 месяцев	764,5 (587,3-1436,8)	1243,0 (568,0-4311,3)	
	9 месяцев	541,0 (486,0-786,0)	998,0 (574,3-3490,3)	
	12 месяцев	650,0 (626,0-712,0)	661,0 (584,0- 869,5)	
SDNN, ms	новорожденные	48,5 (39,0 - 58,0)	51,0 (46,0 - 55,0)	
	3 месяца	56,5 (51,0 - 66,0)	58,0 (51,0 - 66,0)	
	6 месяцев	66,0 (54,0 - 70,0)	60,0 (54,0 - 66,0)	
	9 месяцев	58,0 (54,0 - 62,0)	62,0 (56,3 - 67,0)	
	12 месяцев	66,0 (62,0 - 82,0)	82,0 (70,0 - 84,0)	
pNN50 %	новорожденные	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	
	3 месяца	0,0 (0,0 - 1,0)	1,0 (0,0 - 1,0)	
	6 месяцев	2,0 (0,8 - 4,0)	0,0 (0,0 - 1,0)	
	9 месяцев	1,0 (0,0 - 2,0)	0,0 (0,0 - 3,0)	
	12 месяцев	3,0 (0,0 - 5,0)	5,0 (1,5 - 6,5)	
rMSSD ms	новорожденные	12,0 (8,0 - 15,3)	8,0 (8,0 - 12,0)	
	3 месяца	16,0 (12,0 - 16,0)	16,0 (12,0 - 16,0)	
	6 месяцев	19,0 (18,3 - 35,0)	16,0 (15,0 - 23,0)	
	9 месяцев	16,0 (12,0 - 19,0)	23,0 (15,0 - 32,0)	
	12 месяцев	23,0 (12,0 - 23,0)	23,0 (17,5 - 27,0)	
SDNNi	новорожденные	23,0 (19,0 - 32,0)	23,0 (23,0 - 27,0)	

ds, ms	3 месяца	27,0 (23,0 - 31,0)	27,0 (23,0 - 31,0)	
	6 месяцев	31,0 (23,0 - 32,0)	23,0 (22,0 - 27,0)	0,025
	9 месяцев	27,0 (23,0 - 31,0)	25,0 (22,0 - 30,0)	
	12 месяцев	31,0 (23,0 - 31,0)	31,0 (27,0 - 41,0)	
SDAN N, ms	новорожденные	35,0 (28,5 - 43,0)	39,0 (31,0 - 44,0)	
	3 месяца	47,0 (39,0 - 54,0)	51,0 (43,0 - 58,0)	
	6 месяцев	52,5 (43,0 - 58,0)	47,0 (43,0 - 51,8)	
	9 месяцев	51,0 (39,0 - 58,0)	49,0 (41,0 - 51,8)	
	12 месяцев	58,0 (54,0 - 74,0)	66,0 (62,0 - 72,0)	

Примечание: p — уровень достоверности различий между группами.

Приложение 20

Величина ИН у детей, перенесших ЦИ различной степени тяжести, в динамике первого года жизни по данным КИГ (у.е.)

возраст	1 подгруппа (n = 12)	2 подгруппа (n = 52)	Группа контроля (n = 24)	Значение P
новорожденные	648,4 (264,0-769,5)	567,3 (337,1-834,3)	444,9 (267,5-709,0)	
3 месяца	669,3 (286,0-982,8)	446,0 (250,3-662,0)	374,2 (212,0-632,1)	p3=0,050
6 месяцев	345,7 (225,8-566,6)	377,7 (172,7-493,6)	406,1 (319,0-628,1)	
9 месяцев	418,64 (225,9-496,0)	304,8 (183,7-533,9)	609,8 (450,3-772,9)	p2=0,001; p3=0,036
12 месяцев	312,3 (89,6-443,6)	371,1 (217,6-466,7)	362,5 (232,5-501,1)	

Примечание: p1 — различия между 1-й и 2-й подгруппами; p2 — различия между 2-й подгруппой и группой контроля; p3 - различия между 1-й подгруппой и группой контроля.

Примечание 21

Частотные показатели ВСР детей, перенесших ЦИ, в динамике первого года жизни по данным ХМ, выраженные в абс. единицах

показатели	возраст	Основная группа (n=64)	Группа контроля (n=24)
VLF (мс ²)	новорожденные	572,0 (333,3-980,8)	538,0 (437,8-684,0)
	3 месяца	477,0 (374,5-651,0)	512,0 (400,0-617,0)
	6 месяцев	479,0 (392,3-753,0)	594,0 (353,0-857,0)
	9 месяцев	487,0 (350,0-632,0)	584,5 (419,8-795,5)

	12 месяцев	518,0 (344,0-595,0)	781,0 (466,5-822,0)
LF (мс ²)	новорожденные	322,5 (150,0-542,3)	362,5 (267,5-655,8)
	3 месяца	365,0 (264,8-502,5)	370,0 (328,0-434,0)
	6 месяцев	333,0 (274,5 - 477,5)	381,5 (350,0-567,0)
	9 месяцев	324,0 (182,0 - 498,0)	263,5 (211,5-724,3)
	12 месяцев	361,0 (250,0 - 392,0)	422,0 (290,5-633,5)
HF (мс ²)	новорожденные	77,5 (35,8 - 175,3)	108,0 (52,8 - 382,8)
	3 месяца	75,5 (53,8 - 115,0)	88,0 (72,0 - 108,0)
	6 месяцев	101,0 (75,3 - 158,0)	87,5 (77,5 - 165,3)
	9 месяцев	70,0 (48,0 - 111,0)	93,5 (51,3 - 137,5)
	12 месяцев	114,0 (86,0 - 169,0)	134,0 (103,5-240,5)_

Примечание: достоверных различий между группами нет.

Приложение 22

Частота распространенности различных типов вегетативной реактивности у детей с ЦИ в динамике первого года жизни

Тип ВР	возраст	Основная группа (n=64)		Группа контроля (n=24)	
		Абс.	%	Абс.	%
Нормальная	новорожденные	20	31,3	5	20,8
	3 месяца	21	32,8	8	33,3
	6 месяцев	33	51,6	13	54,2
	9 месяцев	28	43,8	13	54,2
	12 месяцев	40	62,5	14	58,3
Симпатико-тоническая	новорожденные	13	20,3	7	29,2
	3 месяца	14	21,9	3	12,5
	6 месяцев	13	20,3	5	20,8
	9 месяцев	12	18,8	6	25
	12 месяцев	7	10,9	5	20,8
Гиперсимпатикотоническая	новорожденные	21	32,8	9	37,5
	3 месяца	22	34,4	11	45,8
	6 месяцев	16	25	7	29,2
	9 месяцев	11	17,2	1	4,2
	12 месяцев	5	7,8	1	4,2
Асимпатикотоническая	новорожденные	10	15,7	3	12,5
	3 месяца	7	10,9	2	8,3
	6 месяцев	3	4,9	-	-
	9 месяцев	8	12,5	4	16,7
	12 месяцев	12	18,8	5	20,8

Примечание: достоверных различий между группами нет.