

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

На правах рукописи

УДК 616-071+616-037:616-008.1-053.31

ГАФАРОВА Феруза Муратходжаевна

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КРИТЕРИИ
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЯ У
НОВОРОЖДЕННЫХ

14.00.25- Клинико-лабораторная и функциональная диагностика
14.00.09 - Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора (DSc) медицинских наук

Научные консультанты: доктор медицинских наук, проф. Арипов А. Н.
доктор медицинских наук, проф. Шамсиев Ф.С.

Ташкент – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ	15
§1.1. Современные представления о физиологии младенца в анте- и неонатальном периоде. Предпосылки к развитию дисфункциональных нарушений в ближайшем послеродовом периоде	15
§1.2. Дисфункциональные состояния у новорожденных – определение понятия, их роль и место как детерминанта состояния здоровья младенца.....	22
§1.3. Особенности становления функционально-метаболической активности эндотелиальной системы у новорожденных	30
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
§2.1. Общая характеристика обследованных новорожденных и их матерей	37
§2.2. Методы проведенных исследований	44
Глава 3. ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	51
§3.1. Осведомлённость врачей первичного звена о развитии функциональных нарушений у новорожденных.....	51
§3.2. Определение значимости, частоты встречаемости функциональных нарушений у новорожденных.....	55
§3.3. Оценка течения дисфункционального состояния у новорожденных в неонатальном периоде	58

Глава 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО И АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	92
§4.1. Ретроспективный анализ течения беременности у матерей обследованных детей	92
§4.2. Прогнозирование развития дисфункционального состояния новорожденных	98
§4.3. Функционально-метаболическая активность эндотелиальной системы у новорожденных	108
§4.4. Интерфероновая система у новорожденных в период постнатальной адаптации	116
Глава 5. ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КАТАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	167
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	170
ПРИЛОЖЕНИЕ	172
ЛИТЕРАТУРА	178

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлТ	-	аланинаминотрансфераза
АсТ	-	аспартатаминотрансфераза
ГПО	-	глутатионпероксидаза
ДФС	-	дисфункциональное состояние
ЖДА	-	железодефицитная анемия
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	-	задержка внутриутробного развития
ИФН	-	интерферон
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ИН	-	ишемическая нефропатия
КТИ	-	кардиоторакальный индекс
КФК	-	креатинфосфокиназа
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
МКАТ	-	моноклональные антитела
НР	-	нитратредуктаза
NH_2O^-	-	гидроксиламин
ONOO^-	-	пероксинитрит
ОРВИ	-	острая респираторно-вирусная инфекция
ПГ	-	перинатальная гипоксия
ПР	-	перинатальный риск
РДС	-	респираторный дистресс-синдром
ССС	-	сердечно-сосудистая система
СОД	-	супероксиддисмутаза
TORCH	-	Toxoplasmos other (другие), rubella, cytomegalovirus, herpes ит.д.
ХВГ	-	хроническая внутриутробная гипоксия
ЧСС	-	число сердечных сокращений
ЭГП	-	экстрагенитальная патология
ЦМВ	-	цитомегаловирус
ЦНС	-	центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одним из актуальных вопросов неонатологии является верификация пограничных состояний новорожденного и определение границ между внешне сходными физиологическими и патологическими феноменами этого периода. Характеристика транзиторных состояний четко очерчена, но для дисфункциональных состояний (ДФС) эти границы не определены. Установление истинных клинико-биохимических механизмов в развитии ДФС, поможет глубже понять природу перинатальной патологии и необходимость научного определения факторов риска, развития функциональных нарушений у новорожденных. Это, в свою очередь, является предпосылкой для предоставления услуг «... первый контакт» - первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), правильного определения их прогностической ценности и своевременного проведения соответствующих мер медицинской реабилитации, а также оптимальных условий для здорового роста и развития. »¹ играет важную роль в создании. Поэтому ранняя диагностика дисфункциональных состояний, предотвращение перехода в патологическое состояние, своевременно разработать комплекс мероприятий по снижению отрицательного влияния вредных факторов на различных этапах неонатального периода, является актуальной проблемой современной медицины.

В глобальном масштабе особое внимание уделяется распространенности дисфункциональных состояний у младенцев, стабильности клинических и биохимических изменений, раннему выявлению основных симптомов этого состояния, изучению и коррекции механизмов развития. Это подтверждается, в частности, результатами проведенного в ходе Международной коллегии педиатрии (США, 2016г.) анкетирования врачей общей практики ряда стран по вопросам стратегии и тактики ухода за ново-

¹ Giorgio Tamburlini, Anduena Alushaj. Центр здоровья детей некоммерческой организации Должен ли педиатр знать больше о раннем развитии ребенка. //Педиатрическая фармакология 2016. Т. 13. №5.С499-501.

рожденными, а также оказанием помощи². Хотя в развитых странах мира, включая США, Россию, отмечается увеличение частоты выявления ДФС (диспепсии, конъюгационная желтуха, транзиторная ишемия миокарда, респираторный дистресс-синдром, формирование нефропатии), ассоциированных с ранней выпиской новорожденных из акушерских стационаров и недостаточно тщательной организацией медицинского наблюдения за ними на дому³. В частности, не установлены основные факторы нарушения адаптации детей, а также клиничко-параклинические характеристики детей и их матерей, служащие дополнительными маркерами дисфункции.

В нашей стране последовательно принимаются меры по профилактике, лечению и контролю заболеваний детей до одного года и факторов их риска, снижению преждевременной смертности и заболеваемости детей. С целью уменьшения его осложнений путем ранней диагностики, клиничко-биохимических особенностей развития дисфункциональных процессов у новорожденных, поставлена задача «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажа и диспансера, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний ... »⁴. В эти задачи входит устранение факторов, приводящих к адаптационным нарушениям у детей в раннем неонатальном периоде, выявление клиничко-биохимических механизмов дисфункционального развития, поднятие уровня современных медицинских услуг по ранней диагностике на новый уровень, за счет сокращения использования современных технологий в каче-

² Фанарофф Д. М., Ж.-М. Гаско, Хансен Т.В.Р. соавт. Этические и практические аспекты неонатологии при пограничной жизнеспособности: международные тенденции // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 16-27.

³ Байбарина Е. Н., Дегтярев Д. Н. Перинатальная медицина: от теории к практике // Росс.вест. перин. и педиатрии. – 2013. - №5. - С. 4-8..

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5590-сонли фармони. www.lex.uz.

ственной медицинской помощи для снижения инвалидности и смертности в результате осложнений заболевания.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени выполнению задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵. Научно-исследовательские работы, направленные для пересмотра ранее принятых протоколов по профилактике, диагностике нарушений функцией органов и систем у новорожденных проводились в обзорах исследований Кохрановской группы по эффективной клинической практике и организации медицинской помощи (ЕРОС), Ассоциацией неонатологов - на <http://neonatology.pro/>; American Academy of Pediatrics (AAP), Педиатрической академическим обществом (PAS), International Pediatric association (IPA), European Pediatric Association (EPA/UNEPSA), специалистами неонатального центра и медицинского института последипломного образования и научных исследований Чандигарха, Индия.

⁵ <http://neonatology-nmo.geotar.ru/>; <http://neonatology.pro/>; <http://clinicaltrials.gov/>; <http://controlled-trials.com/>

Значимые научные результаты, направленные на изучение дисфункциональных состояний у новорожденных единичны, несмотря на большую частоту их встречаемости. Из функциональных нарушений рассмотрено лишь дисфункциональное состояние ЖКТ: в 2006 г. оно было одобрено Международным консенсусом и получило название Римских критериев III, в которых впервые был выделен раздел «функциональные расстройства ЖКТ». Международное общество социальной педиатрии и детского здоровья (ISSOP), «Европейская конфедерация педиатров первичной медицинской помощи» (ЕСРСР), Европейская педиатрическая ассоциация (ЕРА), Союз европейских педиатрических обществ (UNEPSA), Фонд охраны здоровья матери и ребенка (FUNDASAMIN) отметили, что факторы, приводящие к нарушениям адаптации у детей в раннем неонатальном периоде, и механизм их развития не выявлены^{6,7}. В дисфункциональных состояниях у новорожденных процессы, посредством которых защитный механизм молекулы оксида азота изменяется в неблагоприятном направлении, остаются неизвестными.

Для достижения высокой эффективности в оценке прогностической значимости клиничко-биохимических аспектов развития дисфункционального статуса у детей раннего возраста проводится ряд исследований, включающих следующие научные результаты: Швейцарские ученые показали, что в несколько раз повышается риск развития колик у детей, чьи матери во время беременности занимались «умственным трудом»; исследователи Российского научно-практического центра педиатрии и детской хирургии отметили высокую частоту кишечных коликов у младенцев, рожденных с гипоксией, а так же установлено, что изменения микробиоценоза кишечника происходят задолго до клинических проявлений и являются предвестником изменения клиничко-физиологического состояния организма ребенка (Россия); установлено, что

⁶ JulijeMestrovic, PaoloManzoni. Врожденные пороки сердца. //Педиатрическая фармакология 2016. Т. 13. №5.С.502-503.

⁷ ВаппСМ, WallanderЛ, 00 В. et al. Home-based early intervention and the influence of family resources on cognitive development. Pediatrics.2016; 137 (4).

респираторное нарушение, раннем неонатальном периоде новорожденных, позволяет прогнозировать развитие аллергических процессов у детей (Испания); исследования Международного общества нефрологов пришли к выводу, что нарушение функции почек в неонатальном периоде может быть вызвано случайными функциональными нарушениями регуляторной системы, а не нарушением ее способности разбавлять или концентрировать.

Степень изученности проблемы. Несмотря на большую распространенность дисфункциональных состояний у новорожденных во всем мире им посвящены единичные исследования (Nelson R.M., 2012; Н.П. Котлукова, 2014; Барашнева Ю.И., 2016; Яцыка Г.В., 2019); по опубликованным данным, в Испании около 20% всех обращений к педиатру вызваны детской коликой у новорожденных (Perez Solis D. et al., 2013); исследователи Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ выявили, что частота детских колик у новорожденных в России составляет 30 - 70% (Бердникова Е.К., Кешишян Е.С., 2017); в родильном отделении Ulleval University Hospital (Испания) установили, что нарушение дыхания после рождения позволяет прогнозировать развитием астмы в возрасте старше 3 лет (Lodrup Carlsen K.C., et al., 2016); по данным Patisson N., Mc Cowan L. (2014), распространенность синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у доношенных новорожденных составляет 12-60%; у новорождённых, находящихся в критическом состоянии, нарушение функции почек развивается почти в 100% случаев. Ишемическая нефропатия ухудшает течение соматоневрологической патологии и может привести к различным осложнениям (Чугунова О.Л. 2016).

Изучено влияние многих факторов и патологических состояний на исход беременности и степень развития плода, прослежена взаимосвязь состояния здоровья матери, плода и новорожденного (Таболин В.А. 2015; Чугунова О.Л., 2018). Однако в современной литературе исследования по изучению искажающих (конкретных) факторов дисфункциональных состояний у новорожденных единичны.

В современной литературе мало исследований о механизме развития конкретных дисфункциональных состояний у младенцев, очень мало. Невозможно диагностировать дисфункциональное состояние у новорожденных в период ранней адаптации, без определения их клинико-биохимических критериев, так как такие отклонения являются основой формирования функциональных нарушений и заболеваний.

Одной из важных задач системы здравоохранения является разработка и внедрение диагностической оценки уровня профилактики ДФС и клинико-лабораторных изменений у младенцев в первичном звене медицинской помощи.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры Педиатрии, Ташкентского института усовершенствования врачей по теме «Медицинские и социальные аспекты педиатрии и репродуктивного здоровья женщин» (2015-2020).

Цель исследования комплексный анализ клинико-биохимических механизмов развития и разработки критериев диагностики дисфункциональных состояний у новорожденных.

Задачи исследования:

на основании изучения распространенности и особенностей клинической картины ДФС у новорожденных, разработать критерии их ранней диагностики;

изучить клинико-биохимическую и инструментально-диагностическую картину дисфункциональных состояний новорожденных и выявить закономерности трансформации пограничных состояний в ДФС;

определить механизм развития дисфункциональных состояний у новорожденных по динамике клинико-биохимических показателей;

определить ведущие факторы риска, степень их влияния на развитие дисфункциональных состояний новорожденных в период ранней постнатальной адаптации (на основе ретроспективного и проспективного анализа) и оценить их прогностическую ценность;

проанализировать исходы перенесенных дисфункциональных состояний у детей в последующие 3 года жизни;

разработать алгоритм ранней диагностики дисфункциональных состояний в первичном звене здравоохранения и оптимизировать методы профилактики.

Объект исследования. 663 новорождённых гестационного возраста 29-40 недель и 278 их матерей; 70 врачей-курсантов.

Предмет исследования. 100 выкопированных амбулаторных карт, случайно выбранных СП и СВП, а также сыворотка и плазма крови, моча, меконий, кал, срыгиваемая масса.

Методы исследования. Используются общеклинические, биохимические, микробиологические, инструментальные, математические и статистические методы исследования.

Научная новизна:

впервые раскрыты клинические особенности закономерностей трансформации пограничных состояний в дисфункциональные и перехода через них в патологические состояния;

основаны на биохимических механизмах возможности перехода к конкретному клинико-патологическому процессу развития дисфункционального состояния;

особенности клинико-биохимических показателей при определении критериев перехода транзиторного состояния в дисфункциональное, из него в патологическое состояние;

повышенный синтез оксида азота в неонатальном периоде оказался компенсаторно-приспособительным фактором, направленным на поддержа-

ние гемодинамических процессов в микроциркуляции в органах и системах новорожденных;

определены ведущие факторы риска у матери, соотношение шансов, повышающих вероятность ДФС новорожденных по стандартам Good Clinical Practice;

у новорожденных с дисфункциональным состоянием впервые, в последующие 3 года жизни наблюдались частая заболеваемость, вегетативно-висцеральная и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, тубулоинтерстициальный нефрит, запоры.

Практические результаты исследования: комплекс мероприятий по ранней диагностике и прогнозу дисфункциональных состояний у новорожденных позволит обеспечить дифференцированный подход к организации патронажа новорожденного в первичном звене здравоохранения;

алгоритм диагностики позволит с высокой достоверностью выявлять развитие ранней неонатальной дизадаптации новорожденных, оценить степень тяжести функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде;

выделены факторы риска, показана степень их влияния на развитие ДФС в период адаптации, оценена прогностическая ценность;

доказана необходимость повышения информированности специалистов ПЗ (врачей общей практики, педиатров) о важности раннего выявления ДФС, обеспечения динамического контроля за его течением и своевременного проведения консервативной и оперативной профилактики.

Достоверность полученных результатов основывается на результатах объективных клинических, лабораторно-инструментальных, биохимических, бактериологических, иммуноферментных и статистических методов исследования, а также на опросах ВОП и результатах ретроспективного (случай-контроль) исследования (расчет соотношения шансов и относительного риска развития заболевания).

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные раскрывают патогенетические механизмы развития ДФС у новорожденных.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят достичь оптимизации патронажа, ведения/лечения новорожденных в ПЗ для совершенствования эффективности, соблюдения этапности оказания медицинской помощи новорожденным. Разработан алгоритм ранней диагностики ДФС новорожденных и клинический протокол по проведению первичного патронажа новорожденного ребенка.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования клинко-биохимических механизмов развития дисфункционального статуса у новорожденных и критериев ранней диагностики:

Разработаны и утверждены методические рекомендации «Дисфункциональное состояние печени у новорожденных и их коррекция» (Заключение МЗ РУз № 8Н-д/36 от 29.12.2014 года). Данные методические рекомендации позволяют выявить основные факторы, приводящие к развитию дисфункционального состояния и повысить эффективность диагностики у новорожденных. Внедрение результатов исследования позволило определить основу дисфункциональных состояний в процессе адаптации у новорожденных, помочь, предотвратить функциональное нарушение печени и профилактика.

Разработаны и утверждены (Заключение МЗ РУз № 8Н-д/36 от 29.12.2014 года) методические рекомендации «Интерфероновая система у новорожденных в период постнатальной адаптации». Разработанная рекомендация специфична для неонатального периода системы интерферона у новорожденных детей, ранней диагностики воспалительных состояний, повторные ОРЗ и позволили уменьшить их осложнение, а также их продолжительность.

Полученные научные результаты были внедрены в систему здравоохранения в деятельность Республиканского специализированного научно-практического педиатрического центра, детских многопрофильных медицинских центров г. Алмалыка, Сырдарьинской и Наманганской областей (Заключение МЗ РУз № 8Н-з/158 от 19.11.2020 года). Введенные результаты позволили на ранней стадии диагностировать дисфункциональные состояния у новорожденных детей, исключить развитие патологических процессов с помощью лечебно-профилактических мероприятий, снизить рецидивы в 2-3 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях и конгрессах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из них 19 журнальных статей, в том числе 14 в республиканских и 5 в международных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, а также 10 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 170 страниц.

Глава I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ
И ПРОФИЛАКТИКИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. Современные представления о физиологии младенца в анте- и неонатальном периоде. Предпосылки к развитию дисфункциональных нарушений в ближайшем послеродовом периоде.

Стремление улучшить состояние системы охраны здоровья матери и ребенка приводит к необходимости детального анализа репродуктивной функции, вычленения наиболее актуальных проблем, критического пересмотра сформировавшихся ранее представлений и поиска новых эффективных решений. Период новорожденности, и прежде всего ранний неонатальный период, является стартовым, определяющим потенциал здоровья человека на все последующие годы жизни. В этом плане повышение точности прогнозирования срыва адаптации является одной из важных задач неонатологии, решение которой позволит не только объективно оценить риск развития патологических состояний у новорожденного в раннем неонатальном периоде, но и разработать комплекс мер по снижению ранней неонатальной и, как следствие, младенческой смертности [96, с. 21; 111, с. 44].

Установление истинных патогенетических механизмов основных осложнений беременности поможет глубже понять природу перинатальной патологии и обусловит необходимость научного определения факторов риска развития функциональных нарушений у новорожденных, которое позволит своевременно разработать комплекс мероприятий по снижению отрицательного влияния вредных факторов на различных этапах

неонатального периода, становится актуальным исследованием в области педиатрии.

Формирование патологии в перинатальном периоде в 99,5% случаев связано с состояниями, возникающими до начала родов, в период родов и появляющимися к моменту рождения ребенка, и только в 0,5 % случаев это происходит в течение первой недели жизни [29, с. 25; 97, с. 19; 106, с. 252; 115, с. 19; 168, с. 101; 235, с. 12; 253, с. 1861; 330, с. 243]. В связи с этим главным объектом изучения остается состояние здоровья матери – основной источник спонтанных аборт, мертворождений, рождения маловесных, дефектных и ослабленных детей [106, с. 252; 130, с. 51; 172, с. 20; 179, с. 5; 323, с. 245].

Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной экстрагенитальной патологии (ЭГП), очагов инфекции является фактором риска развития различных патологических состояний плода и новорожденного [29, с. 24; 97, с. 19; 115, с. 18; 235, с. 12; 253, с. 1861; 330, с. 243]. В связи с этим главным объектом изучения остается состояние здоровья матери – основной источник спонтанных аборт, мертворождений, рождения маловесных, дефектных и ослабленных детей [106, с. 252; 130, с. 51; 172, с. 20; 179, с. 5; 323, с. 245].

Экстрагенитальная патология, сопутствующая беременности, выделяет данный контингент женщин в особую группу высокого риска, т.к. является источником акушерской и перинатальной патологии, а иногда материнской и детской смертности [59, с. 93; 181, с. 95; 195, с. 19; 236, с. 67; 250, с. 235; 317, с. 544]. Выявление наиболее значимых факторов акушерского и перинатального риска и правильная врачебная тактика помогают предотвратить до 35-65% случаев материнской и детской заболеваемости и смертности [138, с. 26; 149, с. 25; 180, с. 15; 226, с. 99; 248, с. 15; 316, с. 1683].

При этом характер ранней неонатальной адаптации в значительной мере зависит от степени зрелости и соматического статуса новорожденного, которые определяются многими факторами и, прежде всего, состоянием здоровья

матери, особенностями течения беременности и родов, наличием у ребенка перинатальной патологии [26, с. 7; 203, с. 40; 242, с. 43; 275, с. 202; 307, с. 6; 369, с. 226; 388, с. 177]. Среди факторов, определяющих беременность высокого риска, исследователи единодушно выделяют демографические, социально-экономические, материнские, плодно-материнские, плацентарные, родовые и неонатальные [24, с. 5; 178, с. 26; 202, с. 12; 290, с. 900; 318, с. 12]. Достаточно много работ, посвященных перинатальной патологии, развившейся на фоне экстрагенитальной патологии (ЭГП) у их матерей [219, с. 39; 227, с. 346; 254, с. 55; 267, с. 346; 287, с. 302; 293, с. 206; 296, с. 49; 364, с. 492]. По степени их значимости, авторы предлагают выделить 5 групп факторов: отягощенный акушерский анамнез, неблагоприятное состояние беременной (возраст, ожирение, иммунологическая несовместимость крови, вредные привычки), патология беременности, экстрагенитальные заболевания, патология родов. Система баллов позволяет выделить беременности низкого, среднего и высокого риска. При этом оказывается, что перинатальная смертность при беременностях высокого риска в 34 раза выше, а количество родившихся в асфиксии в 13 раз больше, чем при отсутствии риска или его незначительности [113, с. 197; 222, с. 14; 251, с. 346; 268, с. 770; 291, с. 375; 294, с. 1903; 300, с. 865].

Одним из таких факторов является анемия у беременных - негативно влияет на плод и, в конечном итоге, постнатальными расстройствами, связанными с хронической внутриутробной гипоксией [88, с. 16]. Анемия у беременных приводит к нарушению адаптации и снижению уровня здоровья детей.

Преэклампсия как одна из самых опасных в акушерской практике осложнений и относится к ведущим причинам материнской и перинатальной заболеваемости (гипотрофия 25,5%, гипоксические поражения ЦНС 15,3%, дыхательные расстройства 9%, врожденные пороки развития 0,8%) во всем мире [198, с. 5; 246, с. 165]. По данным ВОЗ (2012), у детей, родившихся от мате-

рей преэклампсией, наблюдаются нарушения физического и психоэмоционального развития, значительно выше заболеваемость и смертность в младенческом и раннем детском возрасте [337, с. 511]. Является полисистемным синдромом, который отражает неспособность адаптационных механизмов матери потребности развивающегося плода.

Исследования последних лет, проведенные экспертами ВОЗ, показывают, что каждая пятая женщина в Европе страдает различной патологией желудочно-кишечного тракта. У 75% женщин, страдающих хроническим гастритом, заболевание обостряется во время беременности [149, с. 26; 230, с. 16]. Но в доступной литературе мы не нашли работ, о влиянии заболеваний ЖКТ у беременных на развитие плода и новорожденного.

Пиелонефрит – частое и опасное заболевание почек у беременных, имеющее в последние годы тенденцию к росту. Частота его, по данным ряда авторов, колеблется от 3 до 12% [57, с. 9; 150, с. 12; 249, с. 301]. Разноречивость мнений о частоте встречаемости пиелонефрита связана зачастую с его латентным течением, впервые выявленным при данной беременности [151, с. 9; 210, с. 9; 265, с. 197]. Так как, беременность может способствовать возникновению почечной патологии, либо обострению, латентно протекающих до беременности, хронических заболеваний почек. Возникновение и развитие пиелонефрита обусловлено наличием нарушений уродинамики верхних мочевыводящих путей и инфекции в них [58, с. 18; 152, с. 24; 312, с. 459]. Причинные факторы развития пиелонефрита при беременности изучаются достаточно давно, его пагубное воздействие на плод подробно отражено во многих источниках [90, с. 56; 197, с. 42; 255, с. 53; 273, с. 2838; 314, с. 439]. Но множество этих работ, зачастую констатируя факты многогранности осложнений, не рассматривают межорганизменные взаимоотношения.

По частоте заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных составляют 5-10%. Согласно данным литературы, осложнением сердечно-сосудистой системы (возникают в 20% случаях) является гестоз во время бе-

ременности, анемия, преждевременные роды, прерывание беременности, хроническая маточно-плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода [3, с. 5; 204, с. 16].

Приводятся данные, что метаболический синдром у женщин сопряжен с нарушением репродуктивной функции, репродуктивными потерями, осложненным течением гестационного периода и родов [160, с. 13; 218, с. 16; 253, с. 1861]. Приводятся данные, что ожирение у женщин сопряжено с нарушением репродуктивной функции, репродуктивными потерями, осложненным течением гестационного периода и родов, причем частота осложнений прямо зависит от степени ожирения. По литературным данным, неонатальный период у детей, родившихся у матерей с ожирением, характеризуется нарушениями постнатальной адаптации, наиболее значимыми из которых с клинической точки зрения являются транзиторные изменения со стороны ССС, выраженная потеря массы тела, патологическое течение неонатальной желтухи, ранняя гипогликемия [94, с. 11; 208, с. 12].

Другим заболеванием ЭГП, вызывающим метаболический синдром, отражающейся на состоянии плода и новорожденного является сахарный диабет. Так, согласно данным литературы, при наличии у матери сахарного диабета у новорожденного обнаруживают макросомию, гипогликемию, гипокальцемию, незрелость [31, с. 15; 84, с. 60; 153, с. 29; 209, с. 23]. В связи с этим становится оправданным рассматривать метаболический синдром у матерей как фактор, способный существенно определить показатели заболеваемости их детей в неонатальном периоде.

Особого внимания заслуживает многоводие, так как при этом нарушается ферментативная система околоплодных оболочек (нарушение функции амниона), т.е. нарушается водно-солевой обмен между плодом, фетоплацентарным барьером и околоплодной оболочкой [172, с. 19]. Особое внимание следует так же уделять длительным безводным периодам, связанных с преждевременным излитием околоплодных вод. Внутриутробное инфицирование

обуславливает антигенное воздействие на организм ребенка, перестраивает его реактивность, способствуя метаболическим изменениям, которые в свою очередь приводят к срыву адаптационных возможностей новорожденного ребенка и развитию у него патологического состояния [94, с. 11; 207, с. 17; 256, с. 36]. В доступной литературе мы не нашли работ, о влиянии многоводия или длительного безводного периода на развитие плода.

Фетоплацентарные недостаточности оказывают негативное влияние на перинатальные исходы, приводят к срыву процесса адаптации в раннем неонатальном периоде, являются причиной нарушений физического и умственного развития, повышают соматическую и инфекционную заболеваемость детей [92, с. 14; 105, с. 252; 205, с. 54]. С нарушением фетоплацентарного кровообращения связывают выраженные метаболические изменения, генерализованную цереброваскулярную недостаточность и тяжелые неврологические нарушения у новорожденных [203, с. 40; 222, с. 14; 227, с. 33; 242, с. 42]. Новорожденные от матерей с ФПН имеют повышенный риск развития дистресс-синдрома, геморрагического синдрома, пневмопатии, нефропатии [18, с. 60; 132, с. 33; 196, с. 65; 206, с. 4; 217, с. 20].

Приведенные данные научной литературы убедительно свидетельствуют о том, что наличие ЭГП у матери оказывает отрицательное влияние на формирование плода, его развитие. Это связано с формированием ФПН, нарушением кровотока в системе «мать-плацента-плод», что зачастую может привести к дисфункциональным состояниям у новорожденного.

Выявление наиболее значимых факторов акушерского и перинатального риска и правильная врачебная тактика помогают предотвратить до 35-65% случаев материнской и детской заболеваемости и смертности [138, с. 26; 149, с. 25; 180, с. 14; 226, с. 99; 248, с. 26; 316, с. 133].

Во время участия неонатологов в работе Международной коллегии проведено анкетирование специалистов относительно стратегии и тактики ухода за новорожденным, а также оценены подходы к оказанию помощи в

некоторых странах, где используются достижения "современной" медицины [226, с. 100]. В отдельных развитых странах мира, включая США, Россию были выявлены тенденции к увеличению частоты дисфункциональных состояний (ЖКТ, конъюгационная желтуха, транзиторная ишемия миокарда, респираторный дистресс синдром, формирование нефропатии), обусловленный ранней выпиской новорожденных из акушерских стационаров и недостаточно тщательной организацией медицинского наблюдения за ними на дому [105, с. 252; 252, с. 42; 267, с. 346; 362, с. 212]. Эта тенденция послужила основанием для пересмотра специалистами неонатального центра и медицинского института последипломного образования и научных исследований Чандигарха, Индия, Американской академии педиатрии и Европейской ассоциации педиатрических исследований [<http://neonatology-nmo.geotar.ru/>; <http://neonatology.pro/>; <http://clinicaltrials.gov/>; <http://controlled-trials.com/>] ранее принятых протоколов по профилактике, диагностике функциональных нарушений новорожденных. Ученые провели поиск интересующих их исследований в базах данных: PubMed (с 1966 г. по 1 февраля 2015 г.), EMBASE (с 1980 г. по 1 февраля 2015 г.) и Кохрановском центральном регистре контролируемых исследований (Кохрановская библиотека, 2015). Также были изучены тезисы Педиатрических академических обществ (PAS) в период с 2000 до 2015 г. Начиная с 2004 г. и по сей день пересматривается тактика ведения новорожденных из группы риска по дисфункцию [147, с. 150; 354, с. 5].

В своей практической деятельности врачи неонатологи и общей практики, нередко сталкиваются с различными клиническими проявлениями у новорожденного ребенка, особенно в неонатальном периоде.

Частота выявления детских колик у новорожденных в России составляет от 30 до 70% [231, с. 29]. В Испании, около 20% всех обращений к педиатру вызваны детской коликой у новорожденных [373, с. 45]. Распространенность синдрома сердечно-сосудистой дисфункции у доношенных новорожденных

составляет от 12% до 60% случаев [214, с. 15]. По данным 10-летнего наблюдения за детьми, поступающими в неонатальный центр с различными соматическими заболеваниями, более чем у трети (34%) пациентов выявляется нефрологическая патология [238, с. 734]. По данным Международного общества нефрологов (МОН) признаки дисфункции почек имеются у 10 % населения [108, с. 34; 136, с. 7]. В Самаре ежегодно от 6 до 10% детей, поступающих в отделение неонатологии диагностированы пролонгированной неонатальной желтухой [131, с. 14].

Необходимость совершенствования методов диагностики и прогнозирования дизадаптации новорожденных остается актуальной проблемой. В доступной литературе мы не нашли никаких информации о частоте встречаемости функциональных нарушений в нашей Республике. Но в повседневной практике мы часто сталкиваемся с этими проблемами. К важнейшим проблемам подхода к ранней диагностике и прогнозирования дисфункциональных состояний в условиях патронажной службы первичного звена требуют уточнений и изменений [24, с. 5; 26, с. 7; 97, с. 19; 150, с. 12; 268, с. 770].

В связи с этим необходимы новые диагностические приемы, позволяющие проводить перинатальную диагностику и выделять среди новорожденных группу риска по развитию дисфункциональных состояний.

§1.2. Дисфункциональные состояния у новорожденных – определение понятия, их роль и место как детерминанта состояния здоровья младенца

Изучения функционального состояния органов и систем – сопоставление данных о состоянии функции органов и систем в ходе постнатального онтогенеза на фоне развивающегося патологического процесса, открывает новые возможности для анализа развития и количественной оценки состояния функций у детей [26, с. 8; 47, с. 67]. Первая неделя жизни ребенка представляет собой период радикальной функциональной, а в ряде случаев и анато-

мической, перестройки всех органов и систем. Углубленное изучение биологических процессов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность плода и адаптацию новорожденного к внешней среде, выявление факторов риска для здоровья в эти ответственные периоды жизни является реальной основой профилактики различных патологических состояний у детей.

Состояния, отражающие процесс адаптации к новым условиям жизни, называют переходными (пограничными, транзиторными, физиологическими). Пограничными эти состояния называют потому, что они возникают на границе двух периодов жизни (внутриутробного и внеутробного) и при определенных условиях могут приобретать патологические черты, приводя к заболеванию.

Следует отметить, что не все пограничные состояния развиваются у каждого ребенка, и более того, некоторые из них — практически лишь у недоношенных (например, транзиторные гипераммониемия и гипертирозинемия, транзиторный гипотиреозидизм). Многие пограничные состояния — лабораторные феномены, реакции, не имеющие клинических проявлений, но тем не менее их следует знать, так как они предрасполагают к определенным патологическим процессам.

Дисфункциональное состояние у новорожденных, — это состояние, при котором параметры функции органов и систем не соответствуют «Критериям адаптации новорожденных в ранний неонатальный период» (классификация ВОЗ, 2002).

Дисфункциональные состояния новорожденного — это единый целостный процесс, проявляющийся в виде комплекса функциональных нарушений отдельных органов и систем различного этиопатогенеза, без развития патологических синдромов и симптомов, не требующие специального комплексного лечения, с возможной необходимостью в коррекции отдельных наиболее выраженных изменений.

Функциональные нарушения новорожденных - состояния, сопровожда-

ющиеся существенными изменениям отдельных параметров функций органов и системы, относительно указанных в «Критериях адаптации новорожденных в ранний неонатальный период», требующими специального комплексного лечения или коррекции отдельных нарушений.

Многие аспекты ранней перинатальной адаптации у новорожденных, обусловленные дисфункциональным состоянием, мало изучены и, вследствие этого, возникает риск патологических состояний уже за рамками перинатального периода. В частности, не установлены основные факторы нарушения адаптации детей, а также клинико-параклинические характеристики детей и их матерей, служащие дополнительными маркерами дизадаптации.

Если для большинства систем новорожденного, (дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, мочевыделительной и др.) пограничные состояния четко охарактеризованы [240, с. 87], то для нервной системы эти границы не определены. Согласно Ю. И. Барашневу [27, с. 116], очень важным обстоятельством, которое следует учитывать при оценке возможности компенсации возникших мозговых нарушений у новорожденных, является то, что нервные клетки головного мозга, подвергшиеся гипоксии, но не погибшие, не утрачивают способности к дальнейшему развитию.

Постгипоксические поражения различных органов и систем (после перенесенной внутриутробной гипоксии плода и асфиксии в родах) в дальнейшем могут приводить к ухудшению здоровья новорожденных, появлению хронических заболеваний [44, с. 35; 174, с. 68].

По литературным данным в Российской Федерации в структуре неонатальной смертности остаются преобладающими (на 2-м месте после антенатальной гипоксии и асфиксии) дыхательные нарушения [65, с. 176].

Первый вдох и становление функции внешнего дыхания у новорожденного - один из ключевых моментов периода ранней неонатальной адаптации. В это время легкие становятся «критическим органом» и ухудшение адапта-

ционных возможностей ребенка может приводить к развитию дыхательных нарушений [241, с. 35].

В своей практической деятельности врачи неонатологи нередко сталкиваются с различной клинической симптоматикой, определяемой со стороны сердца новорожденного ребенка, особенно в первые дни жизни. Это требует от врача проведения дифференциальной диагностики между различными изменениями функционального состояния сердца, требующей иных тактических и терапевтических подходов. Антенатальный стресс при рождении ребенка не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы [166, с. 26].

По данным разных авторов частота встречаемости транзиторной ишемии миокарда (ТИМ) составляет от 10% до 30% по иностранным литературным источникам и от 60 до 77% по данным отечественных исследований (S Costa et al, 2017; Симонова Л.В., Котлукова Н.П. и др., 2014). Такая значительная разница определяется отсутствием в отечественной литературе объективных критериев постановки диагноза ТИМ.

По данным В. А. Таболина [214, с. 15], среди пациентов с кардиоваскулярной патологией, наблюдаемых в перинатальном кардиологическом центре г. Москвы, около 10-15% имеют изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с перенесенной гипоксией. Они занимают второе место по численности после больных с органической патологией сердца. В отличие от взрослых у детей признаки нестабильности миокарда и нарушения ритма протекают бессимптомно – от функциональных аритмий до жизнеугрожающих, и более чем в 40% случаев являются случайной находкой [8, с. 10; 75, с. 71; 278, с. 1023; 346, с. 63].

Клиническая картина данной патологии полиморфна и часто маскируется под другие заболевания, создавая дифференциально-диагностические трудности, а тяжесть пациентов колеблется от минимальной до тяжелой. Недостаток научной информации о клинико-инструментальных и биохимиче-

ских маркёрах гипоксических поражений сердечно-сосудистой системы, динамике их развития в катамнезе диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

По данным различных популяционных исследований, заболевания органов мочевой системы у детей довольно широко распространены (от 29 до 40 на 1000 детского населения), имеют тенденцию к росту и склонны к прогрессированию [67, с. 61; 73, с. 37; 156, с. 202; 184, с. 130; 192, с. 606]. По мнению большинства авторов, многие заболевания почек имеют свои истоки в антенатальном периоде [53, с. 59; 68, с. 23; 108, с. 34; 264, с. 282; 341, с. 150]. Малосимптомность и не специфичность клинических проявлений заболеваний почек и мочевыводящих путей у новорожденных затрудняет своевременную их диагностику [137, с. 44; 329, с. 413]. Поэтому необходимо в период ранней адаптации прогнозировать и диагностировать дисфункциональное состояние почек у новорожденных. Отсутствие, нередко, заметных клинических признаков нефропатий у новорожденных вследствие их неспецифичности, требует поиска новых информативных диагностических тестов, указывающих на развитие патологического процесса в почечной ткани. Последствия поражения почек в раннем детском возрасте настолько значимы, что своевременное их выявление является проблемой не только медицинского, но и социального характера.

Дисфункциональное состояния желудочно-кишечного тракта всегда начинаются исподволь, почти незаметно в первые недели жизни, не угрожая жизни ребенка, нарушают ее качество. Изменения в микробиоценозе кишечника наступают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клинико-физиологическом статусе организма ребенка [372, с. 157]. Эти нарушения со временем проявляют себя местными симптомами, а затем и общими нарушениями, которые отягощают течение различных заболеваний человека и затрудняют его лечение. У большинства новорожденных на 6-7-й день жизни отмечается дефицит бифидофлоры, на фоне которого

более чем у половины детей обнаруживаются как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы. С этих позиций проблема борьбы с функциональных нарушений ЖКТ приобретает большую актуальность и широко обсуждается в современной литературе [168, с. 99; 221, с. 246; 230, с. 16; 310, с. 62].

Любые отклонения от нормального течения физиологической желтухи (более раннее или более позднее ее появление, длительное сохранение, волнообразное течение), появление бледности или зеленоватого оттенка кожных покровов, увеличении концентрации общего билирубина в сыворотке крови, относительное увеличение уровня прямой фракции билирубина должны рассматриваться как признаки патологии. Вместе с тем до настоящего времени нет единых критериев диагностики патологической желтухи у новорожденных, даже термины, используемые для ее обозначения, различны. Большинство исследователей рассматривает физиологическую желтуху как проявление адаптационного периода. Однако, по мнению В. А. Таболина и А. И. Хазанова, этот термин не отражает сущности процесса, происходящего в организме ребенка, поскольку физиологическая желтуха бывает не у всех детей (зависит от особенностей липидного обмена, строения подкожно-жировой клетчатки и индивидуального оттенка кожи) [64, с. 19; 145, с. 307; 212, с. 90].

Педиатр первичного звена/ВОП должен реагировать на появление желтушного синдрома и препятствовать повышению билирубина до критических значений, а также проводить дифференциальный диагноз. Так, например, хорошо известно, что при диагностике атрезии желчевыводящих путей после 2 мес. жизни шансов на благополучную хирургическую коррекцию не остается [1, с. 120; 35, с. 53; 280, с. 1149]. Кроме того, желтуха может быть ранним признаком различных энзимопатий или инфекционно-воспалительного процесса. Известно, что перенесенная в младенчестве длительная гипербилирубинемия становится фактором риска дискинезии желчевыводящих путей и камнеобразования [18, с. 60].

У новорожденных отсутствуют чёткие стандарты определения дисфункции печени, нет сведений об эпидемиологии этого осложнения, изучение клинических особенностей дисфункциональных состояний печени не проводилось, стандарты терапии отсутствуют.

Роль иммунной системы в ранней постнатальной адаптации чрезвычайно важна. В процессе перехода из стерильных условий внеутробного развития в условиях повышенной антигенной нагрузки неизбежно изменяется состояние различных звеньев иммунной системы. В результате одновременно происходят разнонаправленные процессы: постепенное становление адекватного иммунного ответа, формирование иммунологической памяти и поддержание иммунологической толерантности, сдерживание возможного развития гиперергических реакций и воспаления. Установление оптимального баланса этих процессов позволяет малышу расти здоровым. Среди них важное значение имеет интерфероновая система.

Иммунный статус детей в период новорожденности и в первые годы жизни в значительной степени связан с особенностями течения беременности у их матерей [72, с. 6; 195, с. 17; 369, с. 226]. Функциональная незрелость лейкоцитов, неполноценность клеточной кооперации в формировании иммунного ответа, физиологическая иммуносупрессия предопределяют высокую предрасположенность новорожденного к инфекции [127, с. 24; 206, с. 4].

В последние годы во всем мире пристальное внимание исследователей и практических врачей – акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров - направлено на комплекс проблем, связанных с изучением интерфероновой системы в норме и функционирования её в перинатальном периоде и в раннем детском возрасте. По значимости для становления интерфероновой системы перинатальный период уникален и не сопоставим ни с каким другим возрастным периодом [98, с. 64].

Состояние системы интерферона у человека определяет его иммунологическую зрелость. Каждый период развития организма определяется своими

специфическими, характерными для конкретного возраста, параметрами гомеостаза. Не является исключением и интерфероновая система новорожденных. Поэтому механически сравнивать параметры иммунитета новорожденного с таковыми у взрослого человека не правомерно, так как иммунная система данного периода позволяет ребенку сохранить гомеостаз, поддерживать витальные функции в меняющихся для него условиях окружающей среды [16, с. 22].

В настоящее время известно, что интерферон имеет несколько аспектов действия, важнейшими из которых являются противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и радиопротекторное [14, с. 16; 99, с. 123]. Выраженность физиологического интерферонового ответа зависит от действия поступающих в организм человека различных чужеродных агентов. Клетки продуцируют интерферон в окологлеточную жидкость, где он контактирует с клетками крови (лимфоцитарно-лейкоцитарный пул). Срыв адаптационно-компенсаторных механизмов организма приводит к снижению его защитной функции.

Существует тесная взаимосвязь состояния основных показателей гуморального и клеточного иммунитета плодов к моменту родов, детей в раннем неонатальном периоде и материнского организма независимо от срока гестации и наличия факторов риска внутриутробного инфицирования [119, с. 6; 171, с. 25]. Внутриутробное инфицирование, как показали многочисленные исследования [96, с. 20; 115, с. 9; 127, с. 24; 222, с. 15], далеко не всегда приводит к реализации инфекционного процесса у плода. В то же время иммунологическая толерантность к возбудителю может вызвать длительную персистенцию и развитие медленной инфекции [175, с. 15; 353, с. 1478]. Отмечено, что у таких детей в течение первых лет жизни достоверно чаще наблюдается формирование нарушений функции ЦНС, почек, эндокринной системы и других органов [240, с. 96].

В числе общих проблем перечисляют следующие: недооценка тревожа-

щих признаков, например, дисфункциональные состояния в неонатальном периоде, распространена среди педиатров.

Таким образом, одним из актуальных вопросов неонатологии является верификация пограничных состояний новорожденного и определение границ между внешне сходными физиологическими и патологическими феноменами этого периода. В связи с этим избежать поздней диагностики функциональных нарушений можно только при обязательном и регулярном скрининге новорожденных с одновременной оценкой адаптационных возможностей организма. Изучение особенностей физиологического течения раннего периода постнатальной адаптации представляется нам крайне актуальной задачей.

§1.3. Особенности становления функционально-метаболической активности эндотелиальной системы у новорожденных

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии различных заболеваний [3, с. 5; 77, с. 7; 112, с. 85; 177, с. 63; 333, с. 67]. Эндотелий выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов [228, с. 5]. В норме в ответ на разные стимулы клетки эндотелия реагирует усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [43, с. 15; 62, с. 44; 182, с. 64].

Во время беременности развивается новое сосудистое ложе – маточно-плацентарное кровообращение, которое способствует увеличению маточного кровотока [12, с. 19; 78, с. 11; 121, с. 12]. Важной околоплодной структурой служит пуповина, которую можно рассматривать как связующее гемодина-

мическое звено между плацентой и плодом, поскольку артерии и вена пуповины включены в плацентарно- плодное кровообращение [55, с. 9; 164, с. 20]. Реакции организма матери на изменение плодно-плацентарного кровообращения обеспечиваются как центральными, так и периферическими механизмами. Таким образом, образуется замкнутая система взаимосвязанных гемодинамических реакций матери и плода [61, с. 7; 139, с. 45]. Ведущая роль в патогенезе многих патологических изменений отводится острому повреждению периферической сосудистой системы.

Функциональное состояние эндотелия все чаще привлекает внимание клиницистов, особенно в медицине критических состояний, при которых даже относительная стабильность центральной гемодинамики не гарантирует предотвращение гипоксии, связанной с нарушениями транспорта кислорода на периферию [34, с. 19; 79, с. 6; 162, с. 84]. Эндотелий не может рассматриваться как инертный физический барьер, отделяющий кровь от подлежащей ткани. Исследованиями последних лет установлено, что эндотелий является высокоактивной метаболической системой, вовлекаемой во многие гомеостатические процессы, включая поддержание жидкого состояния крови, контроль вазомоторного тонуса и перенос нутриентов [102, с. 26; 165, с. 18].

Эндотелиальная функция- это баланс противоположно действующих начал - релаксирующих и констрикторных, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [197, с. 43]. В норме эндотелиальная система устанавливает деликатный баланс между серией указанных механизмов. Эти механизмы способны интегрировать многие сигналы для генерации ответа таким образом, что эндотелий поддерживает гемостатический баланс при выпадении функции определенных сегментов сосудистого русла. В то же время эти способности эндотелия делают его уязвимым к локальной дисфункции, патофизиологическим нарушениям [169, с. 13; 385, с. 219].

Про- и антикоагулянтные факторы дифференцированно распределены в

сосудистом русле. Например, фактор Виллебранда имеет высокую экспрессию в сердце и легких, но не в почках; рецепторы тромбомодулина показывают высокие уровни в пределах эндотелия сосудов легких, но едва чувствительны в пределах гематоэнцефалического барьера [142]. Какое отношение имеют результаты этих научных исследований к дисфункциональному состоянию у новорожденных?

В физиологических условиях печень, костный мозг и другие органы продуцируют различные необходимые прокоагулянты, антикоагулянтные факторы и протеины. Этот постоянный выброс интегрирован в каждом сосудистом ложе и опосредует весь гомеостаз. При дисфункциональном состоянии имеет место чередование или расстройство выброса факторов и протеинов [173, с. 13]. Например, при тяжелом сепсисе коагуляционные печеночные факторы в нормальном количестве. Уровень моноцитов повышается, и они могут индуцировать синтез фактора некроза опухоли (ФНО α) на клеточных поверхностях [236, с. 68]. Эти системные изменения в протеинах печеночного происхождения, а, возможно и костномозгового происхождения, различно опосредуются в каждом специфическом сосудистом ложе. Результатом может быть повреждение гемостатического баланса. В дальнейшем течение сепсиса осложняется вовлечением в процесс эндотелиальной системы [162, с. 84; 326, с. 1508].

Повреждение эндотелиальных клеток вызывает васкулиты и индуцирует цитокиновый каскад, что усугубляет повреждение функции эндотелия, изменяет локальный баланс вазомоторов, клеточную трофику и гемостаз [141, с. 99]. В итоге при дисфункциональном состоянии у новорожденных нарушение функций эндотелиальной системы может сочетаться с системными изменениями.

Рождение – величайшее испытание для плода. В процессе беременности плод адаптируется к изменяющимся условиям своего развития, чтобы пережить самый опасный период в своей жизни – переход от внутри- к

внеутробной жизни. При рождении происходит напряжение всех защитных механизмов, помогающих справиться с возникновением значительного дефицита в снабжении кислородом тканей плода в продолжение родовой деятельности [125, с. 28]. Пусковым механизмом в цепи патологических реакций, приводящих к широкому спектру нейросоматических отклонений в последующие возрастные периоды, является перинатальная гипоксия. Так, тяжелая гипоксия в большинстве случаев – это следствие раннего развития инфекционного заболевания, кроме того, внутриутробная патология может вызывать тяжелые резидуальные нарушения с возможной инвалидизацией и дезадаптацией в дальнейшем [79, с. 6; 139, с. 45].

В условиях патологии NO усиливает патофизиологические процессы в головном мозге, оказывает нейротоксический эффект [345, с. 21]. В высоких концентрациях NO взаимодействует с митохондриями, может вызвать выход из них цитохрома C – мощного активатора апоптоза, инициировать усиленный синтез проапоптотического белка p53 [171, с. 24]. Высокий уровень NO приводит к нарушению показателей дыхания и синтеза АТФ через ингибирование цитохромоксидазы и ферментов цикла Кребса; в условиях гипоксии/ишемии эндотелий, освобождая NO и другие мессенджеры, регулируют суммарный кровоток на местном уровне, повышая или понижая активность и интенсивность внутриклеточного метаболизма [62, с. 44; 182, с. 154]. Доказано, что уровень продукции NO зависит от того, какой субстрат (глюкоза или ненасыщенные жирные кислоты) используется митохондриями и от активности NO-синтазы [77, с. 7; 162, с. 84].

Повышение продукции NO в клетках мозга вызывает их повреждение и гибель [55, с. 8; 177, с. 26]. Снижение продукции NO в эндотелии сосудов мозга приводит к вазоконстрикции, что еще больше затрудняет доступ кислорода к мозгу [125, с. 28]. Поэтому если заблокированной окажется eNOS, при действии лекарственных средств это может привести не к защите от гипоксии, а напротив, к усилению ее повреждающего действия [121, с. 12].

Считается, что основным стимулом экспрессии iNOS является активация свободнорадикальных процессов, которая при гипоксии связана с активацией синтеза цитокинов [385, с. 218], а также с угнетением активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) [43, с. 15]. Имеются данные о возможности увеличения содержания NO при гипоксии независимо от eNO-синтазы за счет образования NO из нитратов и нитритов в ходе нитритнитратредуктазных реакций [78, с. 11] или в ходе неферментативного химического превращения из аммиака [112, с. 67]. Гиперэкспрессия NO может оказывать повреждающее действие на клетку за счет прямых и опосредованных механизмов. Однако наиболее важным механизмом опосредованного повреждающего действия избытка NO считается взаимодействие NO с супероксидным анионом O_2^- с образованием пероксинитрита $ONOO^-$ [121, с. 26; 142, с. 27].

Проникая через липидный бислой мембраны, пероксинитрит ингибирует белки митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению продукции АТФ и нарушению кальциевого гомеостаза: угнетаются антиоксидантные ферменты и, тем самым, усиливается образование O_2^- [125, с. 29]. Пероксинитрит модифицирует и разрывает ДНК, одновременно ингибирует ДНК-лигазу, способствуя процессу ускоренного апоптоза и некроза клеток [139, с. 46]. Полагают, что гиперпродукция NO, $ONOO^-$ вносит основной вклад в развитие повреждения ткани мозга, нарушение мозговой гемодинамики, увеличение проницаемости сосудов и отек тканей мозга [125, с. 29].

В отечественной литературе до настоящего времени имеется дефицит сведений о состоянии метаболизма эндогенного NO, образовании $ONOO^-$, уровне активности систем, ответственных за генерацию O_2^- и его детоксикацию в организме новорожденных детей в раннем постнатальном периоде. Остаются до конца не ясными механизмы, в результате которых роль молекулы NO меняется с защитной на повреждающую, отсутствуют данные о взаимосвязи уровня продукции NO, нитритнитратредуктазы и НАДФН-

оксидазных реакций и их роли в развитии и прогрессировании у новорожденных нарушений в раннем неонатальном периоде.

В процессе ранней постнатальной адаптации новорожденных детей от матерей с нормально протекающей беременностью происходит активация сосудистого звена, направленная на адаптацию ребенка к внеутробной жизни. Знание состояния эндотелиальной системы и его взаимосвязи поможет глубже понять патогенез транзиторных состояний новорожденных, что будет способствовать совершенствованию их диагностики и лечения.

Необходимость совершенствования методов диагностики и прогнозирования дизадаптации новорожденных остается актуальной проблемой. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных разработке прогностических критериев, позволяющих оценить дисфункциональное состояние у новорожденных в период ранней адаптации. Прогнозирование состояния новорожденного еще до его рождения является одной из важнейших задач современного акушерства и перинатологии. Возможность коррекции функций и систем у женщин с беременностью высокого риска является актуальной проблемой современной медицины.

Резюме. Резюмируя данную главу диссертации, следует отметить, что приведенные данные научной литературы убедительно свидетельствуют, о том, что влияние неудовлетворительного антенатального анамнеза в течение адаптационного периода у новорожденных детей осуществляется через воздействие на иммунную, эндотелиальную, центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, гемопоэз и т.д.. В ходе реакций приспособления адаптивных механизмов новорожденных большое значение имеет координация различных органов и систем, регуляторных механизмов, которые обеспечивают общий уровень функциональной активности организма ребенка в целом. Углубленное изучение биологических процессов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность плода и адаптацию новорожденного к внешней среде, выявление факторов риска для здоровья в эти от-

ветственные периоды жизни, является реальной основой профилактики различных патологических состояний у детей. Выше изложенное послужило основанием для проведения исследования по изучению роли факторов риска нарушения адаптации, дисфункционального состояния у новорожденных, а также возможности прогнозирования и ранней доклинической диагностики данной патологии.

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

§2.1. Общая характеристика обследованных новорожденных и их матерей

Работа выполнена в отделении неонатологии 1-й и 2-й клиники ТМА, №5 и №4 городской клинической детской больницы г. Ташкента, СП №36 Чиланзарского района, СП№44 Шайхантахурского района г. Ташкента, лаборатории иммуноцитоккинов Института иммунологии АН РУз, бактериологической лаборатории 2-й клиники ТМА, отделе молекулярно-клеточной технологии и экспериментальной терапии ЦНИЛ ТМА за период с 2013-2019 год.

Основу настоящего исследования составил анализ дисфункционального состояния у новорожденных в неонатальном периоде. Под наблюдением находились 663 доношенных новорожденных в возрасте от 0 до 1-го мес. жизни и проводили катamnестические наблюдения в 3-, 6- и 12-месячном возрасте. Из них контрольную группу составили 50 доношенных новорожденных, родившихся от здоровых матерей, которые во время беременности регулярно наблюдались врачами.

Роды и послеродовой период у всех матерей и детей этой группы протекали без осложнений. Все роды были срочными, лактация без отклонения от нормы, состояние детей по шкале Апгар было оценено в 8-9 баллов. В основную группу (с дисфункциональным состоянием) включены новорожденные, родившихся от матерей с различной экстрагенитальной патологией в разные сроки гестации, обследованных в раннем и позднем неонатальном периодах.

У всех детей детально изучены антенатальный анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания, проведены консультации невропатолога и окулиста.

При обследовании новорожденного ребенка оценивалось общее состояние: состояние при рождении устанавливалось акушером-гинекологом и врачом-неонатологом с помощью шкалы Апгар двукратно: на 1-й и 5-й минутах после рождения по 5 клиническим признакам – окраска кожных покровов, дыхательная активность, сердечный ритм, мышечный тонус и рефлекторная возбудимость. Физическое развитие новорожденных оценивали на основании антропометрических данных, физиологической убыли и восстановления первоначальной массы тела, состояния кожных покровов, внутренних органов. При обследовании ребенка учитывалось состояние пупочной ранки и сроки отпадения пуповинной культи.

Оценка неврологического статуса (по рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 2001) чрезвычайно важна для оценки общего состояния ребенка. При изучении неврологического статуса (по шкале Болларда) учитывалась поза ребенка, объем пассивных и активных движений, состояние мышечного тонуса, поведение ребенка во время кормления, сна и бодрствования. Исследовали безусловные рефлексы: сосательный-хватательный (Робинсона), ладонно-ротовой (Бабкина), Моро, опоры, автоматической ходьбы и ползания. Обращали внимание на их наличие или отсутствие, симметричность, силу ответа и быстроту угасания.

При оценке психомоторного развития по рекомендации Шабалова Н. П. [240] проводили клинический осмотр в соответствии с 10 пунктами и суммировали показатели:

1. оценка гестационного возраста;
2. общий внешний осмотр, выражение лица;
3. голова;
4. «механические» признаки травмы головы, позвоночника и конечностей;
5. уровень активности;
6. поза, мышечный тонус;

7. двигательная активность;
8. черепные нервы;
9. условные рефлексы;
10. безусловные рефлексы.

При исследовании сердечно-сосудистой системы (ССС) вычислялась частота сердечных сокращений (ЧСС), выявлялись изменения звучности сердечных тонов, нарушение ритма, наличие или отсутствие патологических шумов. При исследовании органов дыхания обращали внимание на частоту дыхания (ЧД), глубину и ритм, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, характер перкуторного звука, наличие или отсутствие хрипов. Пальпаторно определяли степень увеличения печени и селезенки.

Особое внимание уделялось изучению желтушности кожных покровов: сроки появления, нарастание, степень выраженности и сроки исчезновения. В момент нарастания желтухи особое внимание обращали на общее состояние ребенка, изменения в неврологическом статусе. Все перечисленные симптомы оценивали ежедневно в динамике всего периода наблюдения за новорожденными.

Здоровые новорожденные, родившиеся от здоровых матерей с физиологическим течением беременности и родов, появились в сроке гестации 38-40 недель ($39,1 \pm 0,06$) с оценкой по шкале Апгар 8 ($8,4 \pm 0,05$) и 9 ($9,7 \pm 0,05$) баллов. Масса тела при рождении составила $3576 \pm 34,25$ г, длина тела – $53,65 \pm 0,27$ см. Физиологическая убыль массы детей наступила на 2-3-и сутки и зависела от таких факторов, как первоначальная масса тела ребенка, сезон или время рождения, и колебалась в широких пределах от 90 до 250 г, или 4,6% от первоначального уровня.

Дети были коммуникабельные, выражение лица спокойное, мимика живая, своеобразная. Сразу после рождения у детей отмечался громкий эмоциональный крик, характеризующийся кратковременностью, динамичными и адекватными модуляциями в ответ на ласковый голос. Кожные покровы бы-

ли розовыми, легкий акроцианоз, который отмечался у 4 (8,0%) детей, исчезал в течение первых часов жизни. Бледность кожных покровов, имевшая место у 14 (28,0%) детей, у 9 (64,3%) из них исчезла на 5-й минуте жизни, у 5 (35,7%) – в течение нескольких часов. Дыхание было ритмичным, глубоким, в среднем составляя $48 \pm 0,74$ уд. в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС $144 \pm 0,97$ уд. мин. Увеличения печени и селезенки не отмечалось.

Поза эмбриональная. Мышечный тонус и двигательная активность удовлетворительные. Физиологические безусловные рефлексы вызывались в полном объеме. Все дети были приложены к груди в первые часы жизни и на протяжении всего раннего и позднего неонатального периода находились на грудном вскармливании. Мумификация и отпадение пуповинного остатка отмечалась на 4-6-й день, заживление пупочной ранки протекало без осложнений.

Таким образом, ранний неонатальный период у детей контрольной группы протекал гладко. Выписка из отделения производилась на 3-4-й ($3,5 \pm 0,7$) день.

Дети основной группы от матерей с различными экстрагенитальными заболеваниями родились в разные сроки гестации.

Морфологическая и функциональная незрелость организма недоношенного ребенка определялась, прежде всего, тем сроком беременности, на котором был прерван естественный и генетически обусловленный процесс последовательного и избирательного системогенеза [241]. Они родились в срок гестации 29-37 ($33,3 \pm 0,04$) недель с оценкой по шкале Апгар 4 ($4,6 \pm 0,05$) и 7 ($7,8 \pm 0,05$) баллов.

Состояние детей этой группы было обусловлено не наличием какой-либо патологии, а клиническими проявлениями транзиторного состояния, которые усугублялись в течение раннего адаптационного периода. Клинические проявления дисфункционального состояния у новорожденных характеризовались комплексом неспецифических и специфических симптомов, а

также синдромами поражения различных органов и систем организма. Некоторые основные клинические ситуации характеризовались:

- дисфункциональным состоянием печени;
- дисфункциональным состоянием почек;
- дисфункциональным состоянием желудочно-кишечного тракта;
- респираторными нарушениями;
- синдромом дезадаптации ССС;
- нарушением ЦНС.

Дети были обследованы в динамике в течение неонатального периода и в катамнезе до одного года жизни. Показатели массы и длины тела, сроки гестации детей при рождении представлены в таблице 2.1.

Как видно из таблицы, антропометрические показатели зависели от срока гестации. У доношенных новорожденных основной группы они существенно не отличались от контрольных значений, тогда как у недоношенных массо-ростовых показателей были достоверно ниже и соответствовали сроку гестации.

Таблица 2.1

Масса, длина тела и срока гестации обследованных детей при рождении,
M±m

Группа	Масса тела, г	Длина тела, см	Срок гестации, нед.
Контрольная	3506±34,1	53,7±0,27	39,1±0,06
Доношенные	3488±31,2	52,9±0,21*	38,3±0,05***
Недоношенные	1820±38,4***	41,3±0,20***	33,3±0,04***

Примечание. * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, *** - P<0,001).

Известно, что одним из факторов, влияющих на полноценное развитие плода и новорожденного, являются социально-экономические факторы: материальная обеспеченность семьи, условия труда и быта, культурный уро-

вень населения, вредные привычки. В связи с этим в наших исследованиях учитывались и социально-экономические условия жизни матерей.

Так, социально-бытовые условия жизни у всех обследованных женщин были удовлетворительными. Воздействию профессиональных вредностей матери не подвергались, вредных привычек не имели. Возраст матерей колебался от 17 до 40 лет. Преобладали женщины активного репродуктивного возраста (26-30 лет) – 140 (50,4%).

Учитывая тесную взаимосвязь, а также влияние состояния здоровья матери на состояние здоровья новорожденного, напряженность обменных процессов и становление адаптационных возможностей его организма, мы в своих исследованиях большое внимание уделяли особенностям акушерского анамнеза, учитывая при этом количество беременностей и их исход, состояние здоровья предыдущих детей, течение данной беременности и состояние здоровья женщины в данный период (табл. 2.2).

При осуществлении ретроспективного исследования акушерского и гинекологического анамнеза женщин особое внимание обращали на исходы беременностей. У каждой матери выясняли характер жалоб, историю развития хронических и острых заболеваний, оценивали гинекологический статус.

Проспективный анализ включал результаты обследования предгестационного и течения гестационного периода, течения беременности и родов у матерей новорожденных с дисфункциональным состоянием.

Таким образом, обобщив представленные данные, можно отметить, что предрасполагающими моментами к возникновению напряженной адаптации, ее срыву и развитию патологических состояний у новорожденных, являются экстрагенитальные заболевания матери, которые неблагоприятно влияют на реактивность плода. Развитие дисфункциональных состояний у наблюдаемых нами новорожденных детей не является случайностью, они обусловлены комплексом неблагоприятных перинатальных привходящих факторов.

Таблица 2.2

Частота (%) экстрагенитальных заболеваний у матерей обследованных детей,
(M±m)

Заболевание	Основная группа, n=278		Контрольная группа, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания дыхательных путей:	90	32,4	17	34
- ОРИ	66	23,7	17	34
- хронический бронхит	27	9,7	-	-
- пневмония	16	5,8	-	-
Хронические очаги инфекции:				
- тонзиллиты	83	30	-	-
- гайморит	15	5,4	-	-
Заболевания ССС:	73	26,3	-	-
- порок сердца	6	2,2	-	-
- миокардит	7	2,5	-	-
- гипертоническая болезнь	19	6,8	-	-
Ревматическая лихорадка	41	14,7	-	-
Заболевания системы пищеварения	97	34,9	-	-
- гастрит	34	12,2	-	-
- энтероколит	21	7,6	-	-
- холецистит	31	11,2	-	-
Хронический гепатит	11	3,9	-	-
Заболевания мочевых путей:	122	44,0	-	-
- хрон. тубулоинтер. нефрит	117	42,1	-	-
- хрон. нефритический синдром	5	1,8	-	-
Эндокрин. заболевания	94	33,8	-	-
-заболев. щитовидной железы	27	9,7	-	-
- сахарный диабет	29	10,4	-	-
- ожирение	38	13,7	-	-
Железодефицитная анемия	246	88,5	8	16

§2.2. Методы проведенных исследований

Клинические методы – акушерский анамнез: состояние здоровья женщины до беременности, количество беременностей, их исход, состояние здоровья предыдущих детей, течение данной беременности и состояние в данный период.

Для оценки клинического состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде были использованы: оценка по шкале Апгар, шкала Крамера, шкала Silverman и модифицированная шкала Downs, оценка неврологического статуса (по рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 2001), «Критерии адаптации новорожденных в ранний неонатальный период» (по рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 2004), изучение показателей морфофункционального развития, состояние пупочной ранки и сроки отпадения пуповинной культи, общее состояние ребенка.

Когортное продольное (проспективное) исследование: динамическое наблюдение за течением приспособления новорожденных детей (или за больными новорожденными), рожденных от матерей с экстрагенитальными заболеваниями, к внеутробной жизни в течение всего периода заболевания с ежедневной клинической оценкой состояния, лабораторных показателей, инструментальных методов.

Опрос ВОП (70 участников исследования): опросник, разработанный нами, касающийся для дифференцированного анализа и принципов тактики ведения новорожденных с функциональным нарушением в неонатальном периоде ВОП в ежедневной амбулаторной практике. Опросник заполнялись ВОП на рабочем месте СП и курсантами повышения квалификации по педиатрии на кафедре педиатрии 1 ТашИУВ.

Таблица 2.3

Опросник для ВОП с целью дифференцировки принципов и анализов, тактики ведения новорожденных с функциональными нарушениями в неонатальном периоде

Функциональные нарушения	Ответ
Желтушность:	
- проявления (с какого дня жизни)	
- продолжительность	
- уровень общего билирубина (если не определено «нет»)	
<i>Тактика ВОП</i>	
Отечность:	
- проявления (с какого дня жизни)	
- продолжительность	
Олигоурия:	
- проявления (с какого дня жизни)	
- продолжительность	
<i>Тактика ВОП</i>	
Гастроинтестинальные синдромы: кишечные колики, метеоризм, вздутие живота	
- запор	
- диарея	
- срыгивания	
<i>Тактика ВОП</i>	
Симптомы нарушения кровообращения:	
- холодные конечности	
- бледность кожные покровы	
- цианоз	
- венозная сеть на животе	
- внезапные приступы беспокойства	
- приглушенность тонов сердца, - систолический шум - расширение границ относительной сердечной тупости - дисритмия	
<i>Тактика ВОП</i>	

Нарушения ЦНС (изменения неврологического статуса):	
- сосательный рефлекс снижен	
-умеренная/ выраженная гипо- или гиперрефлексия;	
-умеренное/ выраженное угнетение или возбуждение	
-умеренная/ выраженная мышечная гипер- или гипотония	
- гиподинамия	
<i>Тактика ВОП</i>	

Традиционные клинические анализы: общие анализы крови, мочи, кала; рН срыгиваемой массы (индикаторные полоски (рН тест) «Здоровеево.РФ»), мочи с помощью универсальной индикаторной бумаги Uritest 11A (Guilin medical electronic instrument factory, China).

Биохимические методы: - биохимические анализы крови и мочи: билирубин, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, альбумин, общий белок, мочевины, креатинин, холинэстераза;

Для установления активности ферментов в моче использовалась разовая утренняя порция мочи, которую предварительно центрифугировали при 4 000 об/мин в течение 15 минут. Исследование ферментативной активности проводили в диализированной моче.

Активность ферментов мочи: гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, холинэстеразы - определяли кинетическим и фотометрическим методами при температуре 37°C на биохимическом анализаторе «Сапфир 400» (Япония) с использованием наборов реактивов фирмы DiaSys (Германия). Активность р-глюкуронидазы определяли на спектрофотометре «SOLAR PV 125 TC» (Беларусь). Активность ферментов в моче устанавливали в расчете на 1 мг выделенного с мочой креатинина в Ед/мг креатинина.

-кардиоспецифические ферменты –креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрагеназы (ЛДГ)

-оценка состояния эндотелиальной системы: эндогенный уровень NO по основным стабильным его метаболитам (NO_2^- и NO_3^-) с помощью реактива Грисса [77].

Активность eNOS определяли по изменению продукции NO из L-аргинина (10 мкг/мл) в присутствии НАДФН (Сумбаева В. Б., Ясинская И. М., 2000).

Определяли активность НАДФ-нитратредуктазы (НР) (Вавилова Т. П., Петрович Ю. А., 1999) [54], уровень ONOO^- по скорости окисления гидроокислителей (Hoch S., 1987, в модификации Комарина А. С., Азимова Р. К., 2005) [121].

Скорость генерации O_2^- определяли по количеству ингибируемой СОД при восстановлении цитохрома С (Рыбникова В. Н. и др., 2004).

Состояние NO-эргической системы в тромбоцитах оценивали по концентрации суммы метаболитов NO^x (NO^{-2} и NO^{-3}), активности НР, НАДФН-диафоразы и уровню пероксинитрита (ONOO^-). Тромбоциты выделяли путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин. Спектрофотометрическое определение NO по сумме метаболитов (NO^{-2} и NO^{-3}) осуществляли на СФ-46. Результат выражали в мкмоль/мин/л.

Спектрофотометрическое определение нитратредуктазы (НР) производили на СФ-46. Активность НР выражали в мкмоль/мин/л.

Определение активности НАДФН-диафоразы проводили по методу V. T. Nore, S. R. S. Vingent (1989) в модификации А. С. Комарина, Р. К. Азимова НАДФН-диафораза является маркером NO-синтазы, определение этого фермента широко используется для установления синтеза NO. Пробы спектофотометрировали на двухлучевом спектрофотометре Specord M 40-UX (Германия). Результат выражали в мкмоль/мин/л.

Уровень пероксинитрита (ONOO^-) определяли по окислению гидроксиламина (NH_2O^-). Принцип метода основан на способности не вошедшего в реакцию с ONOO^- гидроксиламина образовывать с солями молибдата аммония стойкий хромоген насыщенно желтовато-зелёного цвета ($\text{ONOO}^- + \text{NH}_2\text{O}^- + \text{Cu}_2^+ + \text{NO}_2 + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$). Интенсивность окраски измеряли на СФ-46. Уровень ONOO^- выражали в мкмоль/л.

Бактериологические анализы аспирата, мекония и кала: *Bifidobacterium* spp.; *Lactobacterium* spp.; анаэробные кокки; *Enterobacteriaceae*; *E.coli* (л+); *E.coli* (л-); *Citrobacter* spp.; *Proteus* spp.; неферментирующие грамотрицательные палочки; *Streptococcus* гр. Д.; *Staphylococcus epidermidis*; *Staph. aureus*; *Corynebacterium* spp.; *Bacillus* spp.; *Candida* spp. Бактериологические исследования по диагностике дисбактериоза кишечника проведены в бактериологической лаборатории 2-й клиники ТМА (зав. лаб. М. Ю. Лобызова).

Иммуноферментный метод: определение интерферона α и γ : уровень противовирусных (α -ИФН) и провоспалительных (γ -ИФН) интерферонов в сыворотке периферической крови изучены иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Инструментальные методы: нейросонография, УЗИ внутренних органов, рентгенография, регистрация ЭКГ осуществлялась на трехканальном аппарате «Малыш» (Россия), со скоростью 50 мм/сек в 12 общепринятых отведениях; Показатель степени насыщения крови кислородом (сатурация) определяли с помощью пульсоксиметров Novamatrix (Германия).

Математический анализ: Ретроспективное (случай-контроль) исследование (на основании изучения историй болезней рожавших женщин) - расчет отношения шансов и относительного риска развития заболевания:

Событие (случай)	Фактор есть (основная группа)	Фактора нет (контрольная группа)
Есть	<i>a</i>	<i>b</i>
Нет	<i>c</i>	<i>d</i>

Шанс развития заболевания (признака) при присутствии признака:

$$\frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} = \frac{a}{c}$$

Шанс развития заболевания при отсутствии признака:

$$\frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{b}{d}$$

Отношение шансов (odds ratio): шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в группе контроля:

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a \cdot d}{c \cdot b}$$

Риск развития заболевания – это заболеваемость в группе, подвергавшейся воздействию $a/(a+b)$, и заболеваемость в группе, не подвергавшейся воздействию $c/(c+d)$.

Относительный риск развития заболевания (relative risk) – это отношение заболеваемости в группе, подвергавшейся воздействию, к заболеваемости в группе, не подвергавшейся воздействию:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a \cdot (c+d)}{c \cdot (a+b)}$$

Статистическая обработка полученных результатов. Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки и BioStat для Windows (версия 2007). Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних количественных величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерия (хи-квадрат).

Глава III. ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

§3.1. Осведомлённость врачей первичного звена о развитии функциональных нарушений у новорожденных

Прогноз заболеваний любого органа и системы зависит от ранней диагностики и своевременности терапевтической коррекции.

Мы оценили уровень тактики 70 врачей общей практики (ВОП) в отношении развития функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде на основе опроса и ретроспективного анализа амбулаторных карт (формы 112).

Участники опроса должны были указать количество новорожденных детей с функциональными нарушениями и оценить тактику их ведения на своём участке. Результаты показали, что большая часть ВОП не обращает внимание /не дифференцирует функциональные нарушения в неонатальном периоде (табл.3.1).

Таблица 3.1.

Опросник для ВОП с целью дифференцировки принципов и анализов, тактики ведения новорожденных с функциональными нарушениями в неонатальном периоде

Функциональные нарушения	Ответ (n=70)		
	Дифференцировка	Количество ВОП,	
		абс	%
Желтушность:			
- проявления (с какого дня жизни);	- с 1го дня жизни	32	45,7
	- с 3-го дня жизни	38	54,3
- продолжительность;	- 15 дней	26	37,1
	- 1 мес.	44	62,9
- уровень общего билирубина.	не определен	68	97,1

Тактика ВОП	- обильное питье, галстена, активир. уголь, хофитол, гепомерц	60	85,7
	- наблюдения 30-40 дней	4	5,7
	- отправлю в стационар	6	8,6
Отечность:	нет ответа	61	87,1
- проявления (с какого дня жизни);	с 2 -го дня жизни	9	12,9
- продолжительность.	7-10 дней	9	12,9
Олигоурия:	нет ответа	64	91,4
- проявления (с какого дня жизни);	с 5 -го дня жизни	6	8,6
- продолжительность	10 дней	6	8,6
<i>Тактика ВОП</i>	нет ответа	70	100,0
Гастроинтестинальные синдромы (продолжительность): кишечные колики, метеоризм, запор, диарея, срыгивания	- 10 дней	8	11,4
	- 30-40 дней жизни	47	67,1
	- до 3-х мес.	15	21,4
<i>Тактика ВОП</i>	диета маме, массаж животика, боботик, антифлаг, коликвел, эспумизан	70	100,0
Симптомы нарушения кровообращения:	нет ответа	65	92,9
- холодные конечности;	-	0	0,0
- бледность кожные покровы;	обнаружено	5	7,1
- цианоз;	обнаружено	4	5,7
- венозная сеть на животе;	-	0	0,0
- внезапные приступы беспокойства;	обнаружено	5	7,1

- приглушенность тонов сердца;	-	0	0,0
- систолический шум;	-	0	0,0
- расширение границ относительной сердечной тупости;	-	0	0,0
- дисритмия.	-	0	0,0
<i>Тактика ВОП</i>	нет ответа	70	100,0
Нарушения ЦНС (изменения неврологического статуса):	нет ответа	64	91,4
- сосательный рефлекс снижен;	-	0	0,0
- умеренная/ выраженная гипо- или гиперрефлексия;	-	0	0,0
- умеренное/ выраженное угнетение или возбуждение;	обнаружено	6	8,6
- умеренная/ выраженная мышечная гипер- или гипотония;	обнаружено	6	8,6
- гиподинамия.	-		0,0
<i>Тактика ВОП</i>	- нет ответа	64	91,4
	- консультация невропатолога		21,4

С точки зрения доказательной медицины важным фактором в борьбе с негативным исходом заболеваний является знание концепции фактора риска и высокая профессиональная компетентность медицинских работников. Но анализ амбулаторных карт (формы 112) показал, что 85,9% врачей общего профиля СП и СВП не отражали функциональных нарушений в записях (табл.3.2.).

Таблица 3.2.

Степень отражаемости функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде в амбулаторной карте (форме 112)

Функциональные нарушения	Ответ (n=110)			
	Отражено		Не отражено*	
	абс	%	абс	%
Желтушность	106	96,4	4	3,6**
Отечность	0	0,0	0	0,0
Олигоурия	3	2,7	107	97,3***
Гастроинтестинальные синдромы	17	6,4	93	84,5**
Симптомы нарушения кровообращения	0	0,0	110	100,0***
Нарушения ЦНС (изменения неврологического статуса)	5	4,5	95	95,5***
Примечание. *- в записях симптомы не отражены, но рекомендованы: ** - коррекция ***- консультация				

Полученные результаты исследования показали крайне низкую информированность ВОП о функциональных нарушениях у новорожденных в неонатальном периоде. Следовательно, крайне важно определить диагностические и прогностические критерии и разработать алгоритм диагностики функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде. Так как, эти критерии дают возможность своевременного выявления функциональных нарушений, повышение качества неонатальной помощи, оказываемой новорожденным в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, для осуществления успешного выхаживания новорожденных, дополняя нормативы приема врача общего профиля в амбулаторно поликлинических учреждениях (приказ №445 МЗ РУз.)

§3.2. Определение значимости, частоты встречаемости функциональных нарушений у новорожденных

Пограничными их называют не только потому, что они возникают на границе двух периодов жизни (внутриутробного и внеутробного), но и потому, что обычно физиологические для новорожденных. Они при определенных условиях (прежде всего в зависимости от гестационного возраста при рождении, особенностей течения внутриутробного периода и родового акта, условий внешней среды после рождения, ухода, вскармливания, наличия у ребенка заболеваний), могут принимать патологические черты. По интегральной оценке течения пограничных состояний можно высказать суждение об индивидуальных особенностях неонатального периода и зрелости ребенка.

Оценено состояние функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде, которые могут проявиться и ухудшить состояние ребенка в первый месяц жизни.

У 663 обследованных новорожденных детей мы изучили те функциональные нарушения, патогенетической основой которых явилось конкретное пограничное состояние, так как персистирующие нарушения, выявляемые при нескольких осмотрах, и/или комбинация патологических признаков, намного повышают точность прогноза. Они являются ключевым этапом для прогностической оценки тяжелых патологических нарушений. Мы провели продольное (проспективное) исследование, т.е. динамическое наблюдение за адаптацией новорожденных детей (или за больными новорожденными) с ежедневной клинической оценкой состояния, проведением лабораторных и инструментальных методов исследования. Оказалось, что детей с ДФС в 3,6 и 3,7 раза больше, чем с транзиторным и патологическим состоянием, соответственно. Прогностические критерии трансформации транзиторных состояний в ДФС, их патологическое состояние определялись, выделялись и базировались на: клинических признаках (время появления симптомов, длительность, рост/интенсивность, общее состояние ребенка), лабораторно-

инструментальных показателях (длительность изменений, увеличение/уменьшение). Проведены наблюдения за младенцами с пограничными случаями (n = 441), ориентированными на продолжительности клинических проявлений (рис. 3.1).

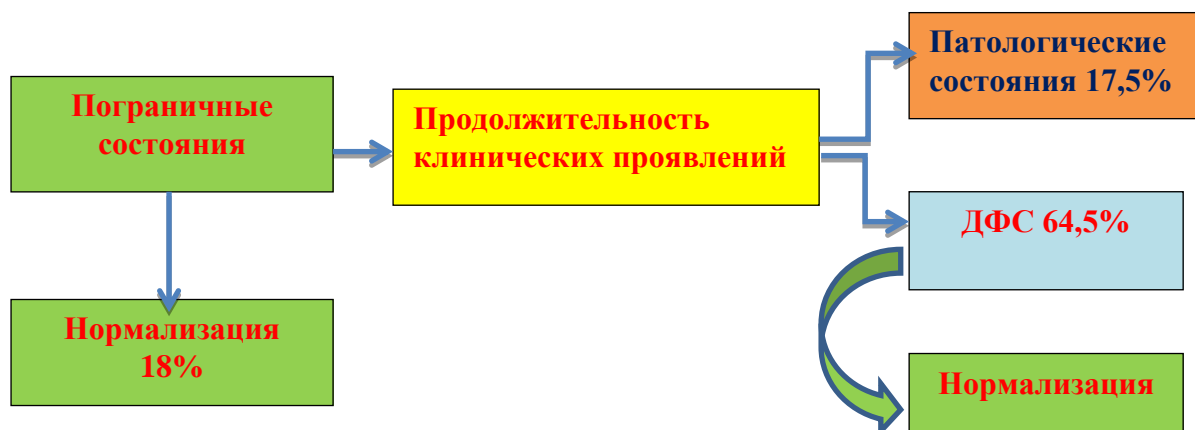


Рис. 3.1. Трансформация транзиторных состояний.

На наш взгляд, эти результаты не должны остаться без внимания врачей первичного звена здравоохранения.

Особое внимание уделяли развитию некоторых основных клинических симптомов функциональных нарушений. В частности, были изучены показатели состояния печени (114 новорожденных), почек (46 новорожденных), желудочно-кишечного тракта (200 новорожденных), сердечно-сосудистой системы (46 новорожденных), респираторные нарушения (42 новорожденных), ЦНС (215 новорожденных).

Состояние функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде мы оценивали с помощью анализа основных клинических проявлений (табл. 3.3).

Диагностические аспекты функциональных нарушений у новорожденных

Дисфункциональное состояние	Клинические критерии
Печени	Желтушность (ранее 2-3 суток, затяжная - более 3х нед.)
Почек	<ul style="list-style-type: none"> - Олигоурия (диурез менее 0,5мл/кг в час в первые 2 сут. жизни и менее 1 мл/кг в час - в последующем) - Отечный синдром
ЖКТ	Гастроинтестинальные синдромы: срыгивания, метеоризм, кишечные колики, запор
Респираторной системы	<ul style="list-style-type: none"> - Апноэ более 20 сек., брадикардия - частота дыхания (более 80 в мин.) - участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания
ССС	<p>Симптомы нарушения кровообращения: внезапные приступы беспокойства, бледность и/или цианотичность кожных покровов, приглушенность тонов сердца, систолический шум, расширение границ относительной сердечной тупости, дизритмия.</p> <p>Брадикардия (<100уд/мин.) или тахикардия (>180 уд/мин.)</p>
ЦНС	<p>Изменения неврологического статуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> - умеренное/ выраженное угнетение или возбуждение; - умеренная/ выраженная гипо- или гиперрефлексия; - сосательный рефлекс снижен; - умеренная/ выраженная мышечная гипер- или гипотония; - гиподинамия.

Таблица 3.4

Частота встречаемости функциональных нарушений у новорожденных

Органы и системы	Транзиторные состояния		Дисфункциональные состояния		Патологические состояния	
	абс	%	абс	%	абс	%
Печень (n=114)	23	17,5	87	66,7	18	15,8
Почки (n=46)	12	26,1	26	56,5	8	17,4
ЖКТ (n=200)	21	10,5	172	86,0	7	3,5
Респираторная система (n=42)	5	11,9	25	59,5	12	28,6
ССС (n=46)	5	10,9	29	63,0	12	26,1
ЦНС (n=215)	20	9,3	165	76,7	30	14,0

Оказалось, что детей с ДФС в 3,8 раза больше, чем с транзиторным и в 1,8 раза больше, чем с патологическим состоянием (таб.3.4).

Таким образом, очевидна острейшая необходимость в изучении и разработке научно обоснованных объективных критериев функциональных нарушений органов и систем новорожденного, включая их количественные и качественные компоненты.

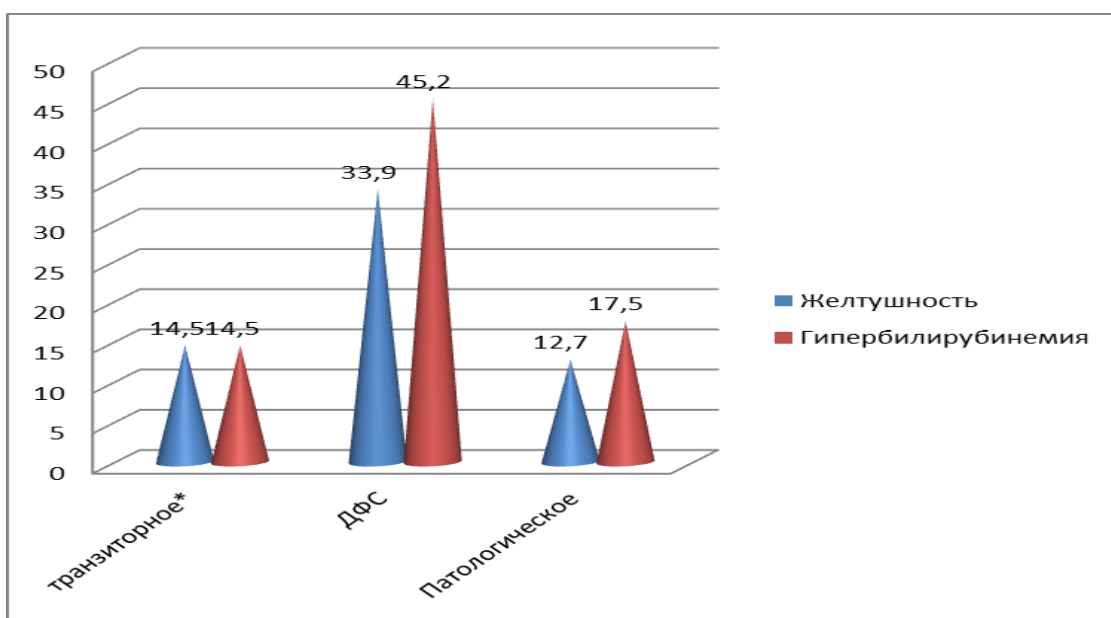
3.3. Оценка течения дисфункционального состояния у новорожденных в неонатальном периоде

Состояние функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде оценивали по результатам анализа клинико-диагностических признаков. Рассмотрим каждый из них.

Состояние печени новорожденных в период постнатальной адаптации.

Подозрением на нарушение функции печени служил желтушный синдром. При осмотре новорожденного с желтухой необходимо ответить следующие вопросы:

- * когда появилась желтуха?
- * каково общее состояние ребенка?
- * каков характер желтухи (отенок)?
- * как меняются размеры печени и селезенки?
- * каков цвет мочи и кала?
- * есть ли геморрагические проявления? (рис.3.1).



Примечание: * - уровень билирубина определили по шкале Крамера.

Рис. 3.2. Длительность сохранения признаков, день жизни

Дифференцировать так называемую физиологическую желтуху от патологической можно после выяснения времени ее появления, динамики развития и продолжительности, выраженности и других показателей. Все дети с транзиторным состоянием имели легкий желтушный оттенок лица и груди, который исчезал на 7-10 сутки жизни, у новорожденных с ДФС отмечено более позднее исчезновение желтухи: к 25-30 дням жизни; у 12,2% детей уро-

вень иктеричности снижался, а у остальных (87,8%) желтуха исчезала через 4-5 недель жизни (табл.3.5).

Таблица 3.5.

Распределение новорожденных с желтушным синдромом в зависимости от уровня гипербилирубинемии

Гипербилирубинемия, мкмоль/л	Транзиторные состояния (n=20)		Дисфункциональные состояния (n=76)		Патологические состояния (n=18)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
≤ 170	14	70,0	11	14,5*	2	11,1*
171- 250	4	20,0	56	73,7*	13	72,2*
≥ 255	2	10,0	9	11,8	3	16,7

Примечание. * - достоверное отличие от показателя пограничного состояния $P \leq 0,001$

Мы установили, что число новорожденных с уровнем гипербилирубинемии 171- 250 мкмоль/л в группах ДФС в 3,3 и 1,1 раза больше, чем при пограничном и 1,1 раза патологическом состояниях. Видимо, это обусловлена временной незрелостью глюкуронилтрансферазной системой печени.

Таким образом, признаки дисфункционального состояния печени характеризовались ранним появлением (в течение 24-48 час. жизни) желтушного синдрома, более поздним (спустя 3-4 сут.) нарастанием желтухи, ее длительном течении (более 3 нед.), увеличением концентрации общего билирубина в крови (более 200 мкмоль/л), относительным увеличением прямой фракции билирубина крови (более 15%). Но при этом общее состояние ребенка было удовлетворительным (табл. 3.6).

Нарушения функции печени в неонатальном периоде

Критерии диагностики	Транзиторные состояния	Дисфункциональные состояния	Патологические состояния
Желтушность: - появляется - продолжительность - нарастания - оттенок	2-3- ий дни жизни до конца 1-ой нед., полностью к концу 2-ой нед.* до конца 1-го мес.** умеренно начинается на лице и распространяется на все тело нет	в течение 24-48час. затяжная- более 3-х нед. спустя 3-4 сут. сохраняется нет	при рождении, первые 24 час., на второй неделе Более 1 нед*, 2 нед.** волнообразно Бледный, «апельсиновый» ¹ , «зеленоватый» ²
Общий билирубин:	≤ 170 мкмоль/л ³	171- 250 мкмоль/л	≥ 250 мкмоль/л
- непрямой	≤ 125 мкмоль/л	≥ 145 мкмоль/л	≥ 245 мкмоль/л
- нарастание	на 3-5 день	на 3-5 –ый дни	≥ 9 мкмоль/л в любые сутки жизни
- прямой	≤ 20 мкмоль/л	≥ 25 мкмоль/л	34 мкмоль/л или $\geq 15\%$ от общего билирубина
УЗИ		утолщения стенки желчного пузыря и неоднородность его содержимого.	эхографически уплотнение паренхимы печени
Примечание: *- у доношенных **- у недоношенных 1. Апельсиновый оттенок появляется при комбинации желтухи с эрите-			

мой новорожденного.

2. Зеленоватый оттенок появляется при синдроме холестаза
3. ↑билирубина: обусловлен временной незрелостью глюкуронилтрансферазной системой печени.

При ультразвуковом исследовании печени у пациентов с ДФС визуализировались изменения в билиарной системе в виде утолщения стенки желчного пузыря и неоднородности его содержимого. Видимо, это связано с изменением вязкотекучих свойств желчи: повышение её вязкости, сладж и реактивные изменения со стороны желчного пузыря.

При сопоставлении данных различных авторов по основным биохимическим показателям у новорожденных с нарушением функции печени (табл. 3.7) с нашими данными отмечалось соответствие.

Таблица 3.7.

Основные биохимические показатели при желтушном синдроме у новорожденных (по разным автором)

Авторы	ОБ, мкмоль/л	Непрямой билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л	ЩФ, МЕ/л	АлАТ, Е/л
Ш.Шерлок, Дж.Дули (1999)	5-17 мкмоль/л (0,3-1,0 мг%) менее 15 % от уровня общего билирубина	-	-	35-130	5-35
Дегтярева А. В. (2008)	208	-	-	201	60
Гориков И. Н. (2012)	301	-	-	188	66
Григоренко А.А. (2015)	280	-	-	141	59
Собственные данные	289,3±3,2	244,2±2,1	45,1±0,47	189,1±2,8	68,3±1,1

Для оценки эффективности фармакотерапии желтухи пациенты были разделены на две группы. 100 детей 1-й группы (контрольная) получали традиционное лечение, которое включало фототерапию, сорбенты. 120 детям 2-

ой группы (основная) дополнительно назначали хофитол per os в течение 10 дней 3 раза в сутки за 20 мин до кормления ребенка по 0,3-0,5 мл (табл.3.8).

Клиническое улучшение сопровождалось нормализацией ряда биохимических показателей. Так, в процессе лечения хофитолом достоверно снижались активность печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, уровень билирубина на фоне увеличения содержания общего белка крови, что свидетельствует об уменьшении выраженности цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. У 72,7% новорожденных контрольной группы отмечалась тенденция к более длительному течению желтушного синдрома (более 3-х нед.). Нередко (17,3%) желтуха сохранялась спустя месяц жизни. Уровень общего билирубина у больных этой группы снижался медленно, оставаясь высоким ($180,3 \pm 4,5$ мкмоль/л) к 20-му дню жизни ребенка. У детей основной группы, получавших дополнительно хофитол, уровень билирубина в сыворотке крови снижался (до $112,4 \pm 4,1$ мкмоль/л) уже к 10-му дню жизни.

Таблица 3.8

Признаки нарушения функции печени (до и после лечения)

Группа	Длительность желтушного синдрома	Общ.билирубин, мкмоль/л	ЩФ, Ед/л	Холестерин, ммоль/л	P
Контрольная, n=100	У 72,7% более 4-х нед. У 17,3% не более 4-х нед.	$\frac{289,5 \pm 0,32}{180,3 \pm 4,5^*}$	$\frac{308,1 \pm 0,78}{294 \pm 0,12^*}$	$\frac{41,13 \pm 0,43}{3,9 \pm 0,17^*}$	$P \leq 0,001$
Основная, n=120	не более 3-х нед.	$\frac{287,9 \pm 0,71}{112,4 \pm 4,1^{**}}$	$\frac{311,1 \pm 0,01}{208 \pm 1,36^{**}}$	$\frac{40,88 \pm 0,11}{2,8 \pm 0,21^{**}}$	$P \leq 0,001$

Примечание. | * - 20-й день жизни; ** - 10-й день жизни.

В более ранние сроки (к 14-16-му дню) отмечалось клиническое разрешение конъюгационной желтухи. Наряду с нормализацией уровня непрямой и прямой фракций билирубина у новорожденных этой группы была положи-

тельная динамика показателей синдрома холестаза: снижение активности щелочной фосфатазы, содержания холестерина в сыворотке крови.

В качестве примера приводим историю болезни новорожденного.

Ребенок З. А. (история болезни новорожденного №1234/211). Возраст 22-й день жизни, масса при рождении 3100 г, настоящая масса 3400 г.

Жалобы при поступлении: желтушность, вялость.

Anamnesis vitae: ребенок от II беременности, роды II. Беременность протекала на фоне анемии; хронического гастрита, хронического холецистита. Родился вовремя, без осложнений, закричал сразу, в родильном зале ребенок приложен к груди, пуповина отпала на 7-й день жизни. Ребенок выписан из роддома в удовлетворительном состоянии на 4-й день жизни.

Anamnesis morbi: с 3-го дня жизни у ребенка появилась желтушность, которая сохраняется до сегодняшнего дня, с 10-го дня жизни начал сосать вяло, состояние удовлетворительное.

Status praesens: общее состояние ребенка средней тяжести, ребенок правильного телосложения, без деформации, большой родничок 1,5×1,5 см, пульсирует, кожа и слизистые чистые, желтушность по шкале Крамера 5 баллов, склеры иктеричные, мышцы развиты удовлетворительно, гипертонус, физиологические рефлексы вызываются, в легких пуэрильное дыхание, Cor – тоны ритмичные, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень 2,5×2,5×2,0 см, селезенка не увеличена, стул без особых изменений, диурез нормальный.

Лабораторно-инструментальные исследования: Анализ крови: Нв - 183 г/л; эр. - 5,0; л. - 5,8; ЭЧТ - 1 мм/ч; п. - 2%; с. - 39%; эоз. - 5%; мон. - 6%; лимф. - 46%. В сыворотке крови АлТ - 0,6; АсТ - 0,4; общ. билирубин 259 - мкмоль/л: прямой билирубин - 52 мкмоль/л; непрямой билирубин - 287 мкмоль/л; общ.белок – 56 г/л; мочевины - 3,5 ммоль/л; щелочная фосфатаза - 250 Ед/л. Анализ мочи: рН - 8,0; белок следы; лейкоциты 0-1/1. Анализ кала:

нейтральный жир ++; мыла+; лейкоциты 2-3/1. УЗИ печени: утолщение стенки желчного пузыря и неоднородности его содержимого.

С первого дня ребенок получал фототерапию, сорбентов, фенобарбитала, хофитол *per os* трижды в сутки по 0,5 мл в течение 10 дней. После проведенной терапии желтушность на коже по шкале Крамера 3 балла, общ. билирубин – 177 мкмоль/л; прямой билирубин - 34 мкмоль/л; непрямого билирубин - 143 мкмоль/л; общ. белок – 45 г/л; мочевины - 3,5 ммоль/л; щелочная фосфатаза - 180 Ед/л.

При ультразвуковом исследовании печени у пациентов с ДФС визуализировались изменения в биллиарной системе: утолщение стенки желчного пузыря и неоднородность его содержимого. Видимо, это связано с изменением вязко-текучих свойств желчи: повышение её вязкости, сладж и реактивные изменения в желчном пузыре.

Разнообразные причины, воздействующие на печень, при затяжном течении физиологической желтухи препятствовали нормальному функционированию гепатобиллиарной системы. Соответственно, такое состояние нарушало синтез, конъюгацию, энтерогепатическую циркуляцию и экскрецию желчных кислот. Причем, любое из этих нарушений вызывало изменение вязко-текучих свойств желчи и реактивные изменения желчного пузыря.

Таблица 3.9.

Показатели уровня гипербилирубинемии по разным автором (мкмоль/л)

Авторы	Транзиторные состояния (n=20*)	Дисфункциональные состояния (n=76*)	Патологические состояния (n=18*)
Хазанов А.И. (1987)	197-257	257-342	≥342
Шабалов Н.П. (2004)	<196	196-256	>256
Логинова А.А. (2011)	139	260	≥ 260
Абдуллаева М.Н. (2014) ²	≤170 (12,9%)	170-257 (70,9%)	≥258 (16,0%)
Собственные данные*	≤170 (14,5%)	171-250 (73,7%)	≥255 (11,8%)

При сопоставлении данных по распределению от уровня гипербилирубинемии различных авторов, наши данные больше соответствуют с литературными данными (табл. 3.9).

Таким образом, дисфункциональное состояние печени у новорожденных с затяжным течением физиологической желтухи проявляется нарушением только экскреторной функции печени и является компенсированной стадией печеночных синдромов.

Дисфункциональное состояние почек в период постнатальной адаптации у новорожденных.

Подозрением на нарушения функции почек служили олигоурия (менее чем 15мл/кг в сутки) и отечный синдром. В клинической картине обнаружили симптомы интоксикации: бледность, вялость, быстрая утомляемость при сосании, нарушение микроциркуляции. Обращает на себя внимание развитие умеренного отечного синдрома, урежение мочеиспусканий.

Анализ длительности сохранения признаков, помог нам дифференцировать нарушение функции почек (рис. 3.2).

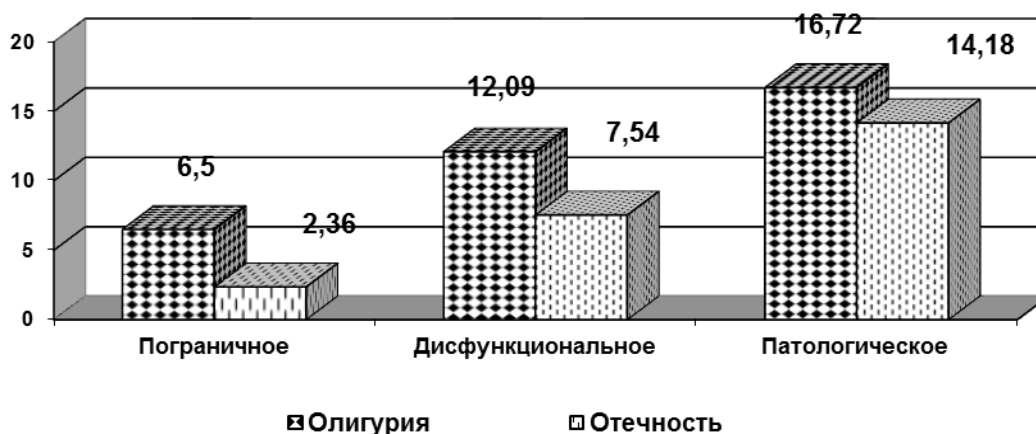


Рис. 3.3. Длительность сохранения признаков, день

При сохранении признаков переходных состояний у 7-дневных (и старше) новорожденных необходимо относиться к ним как к нарушениям функции почек и проводить дополнительное обследование с целью установления характера нефропатии.

Актуальным является прогнозирование развития ишемического изменения клубочков и канальцев почек, проявляющегося существенным снижением скорости гломерулярной фильтрации [108, с. 33; 136, с. 7; 187, с.146]. В этих условиях важно получить объективную оценку значимости, как отдельных факторов риска, так и их комплекса в вероятном прогнозе возникновения ишемической нефропатии. Однако клинические проявления бывают стертыми и часто диагностируются лишь при максимальных степенях тяжести (табл. 3.10).

Таблица 3.10.

Нарушения функции почки в неонатальном периоде

Критерии диагностики	Транзиторные состояния	Дисфункциональные состояния	Патологические состояния
Олигоурия: - появляется - продолжительность - нарастание	в первые 3 дня на 6-7-е сутки жизни нет	в первые 3 дня на 10-14 сутки жизни. умеренно	при рождении, первые 24 час., на второй неделе более 10 дней умеренно или интенсивно
Отечность ¹ : - появляется - продолжительность - нарастание	в первые 3 дня 2-3дня нет	в первые 3 дня в течение недели не нарастает или умеренно	При рождении, в первые 24 час., на второй неделе может более 1 нед. умеренно или интенсивно, начинается на лице и распространяется на все тело, сохраняется.
Щелочная фосфатаза ↑, Ед/л	≤ 200 мкмоль/л	≤ 200 мкмоль/л	≥ 200 мкмоль/л
Холинэстераза ↑, Ед/л	≤ 8 Ед/мг креатинина	≥ 10 Ед/мг креатинина	≥ 10 Ед/мг креатинина
Примечание: ¹ – при увеличении объема интерстициальной жидкости менее, чем на 15% от нормального ее содержания, отеки клинически, как правило, не выявляются, т.е. являются скрытыми. Когда же объем интерстициальной жидкости увеличивается приблизительно на 15% и более, отеки становятся явными [238, с. 734].			

Клиническая картина дисфункционального состояния почек характеризовалась отечным синдромом, проявляющимися в первые три дня жизни, с максимумом проявлений на первой неделе, сохраняющимися до конца первой-второй недель жизни и сниженным диурезом, сохраняющимся до конца второй-третьей недель жизни.

Выявление почечной патологии у новорожденных с применением неинвазивных информативных диагностических тестов, необходимо для осуществления ранней диагностики. Исследование ферментурии перспективно для диагностики преимущественно заболеваний почек, так как основным источником ферментурии являются клетки нефротелия [239, с. 13].

Таблица 3.10.

Активность ферментов в моче у новорожденных с нарушением функции почек

Показатель, Ед/мг креатинина	Возраст	Транзиторное состояние (n=20)	Дисфункциональное состояние (n=26)	Патологическое состояние (n=8)
ЩФ	5-7 дн.	115,2±2,4	142,3±1,3***	178,2±1,9***
	2 нед.	89,1±2,8	163,7±2,1***	202,4±1,3***
	1 месяц	37,3±2,7	189,5±1,1***	228,2±1,9***
Холинэстераза	5-7 дн.	7,6±0,3*	8,8±0,4*	14,9±0,5*
	2 нед.	6,9±0,4*	10,9±0,22*	19,7±0,41*
	1 мес.	5,6±0,4*	11,8±0,2 **	47,8±4,2**
Примечание: * - различия относительно отраженных данных значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)				

Диагностическая ценность ЩФ.ХЭ. У всех детей высокий уровень ЩФ (115,2±2,4; 142,3±1,3; 178,2±1,9 Ед/мг креатинина) в моче отмечался на 5-7-й день жизни. Снижение этих показателей отмечалось к концу второй недели жизни, нормализация показателей – к концу месяца жизни у детей с транзиторным состоянием. К концу раннего неонатального периода активность ЩФ в моче увеличилась у новорожденных с дисфункциональным и патологическим состоянием почки (P≤0,001), чем у здоровых детей соответственно в 5,1 и 6,2 раза.

Холинэстераза - единственный фермент, отражающий поражение клубочкового аппарата [126, с. 26]. Мы установили повышение активности холинэстеразы в моче у обследуемых новорожденных всех группах: на 5-7-й день жизни у новорожденных с патологическим состоянием ($14,9 \pm 0,5$ Ед/мг креатинина, $P \leq 0,001$): в 5,7 раза по сравнению со здоровыми детьми ($7,6 \pm 0,3$ Ед/мг креатинина, $P \leq 0,001$), в 3,6 раза по сравнению с детьми с ДФС ($8,8 \pm 0,4$ Ед/мг креатинина, $P \leq 0,001$).

К концу неонатального периода активность у новорожденных с патологическим состоянием уже превышала показатель здоровых детей в 8,5 раза, а с ДФС – в 2 раза.

В качестве примера приводим историю болезни новорожденного.

Ребенок М. (история развития новорожденного №419/80) находится в палате интенсивной терапии. Из антенатального анамнеза ребенка: мать 33 года, беременность IV, 37 нед., роды IV; беременность протекала с анемией, гестозом, течение родов без осложнений.

Ребенок родился с массой 2800 г, рост 49 см, с оценкой по шкале Апгар 7-7 баллов, в родильном зале ребенок приложен к груди.

Ребенок морфофункционально зрелый, правильного телосложения, пониженного питания, головка долихоцефалическая, большой родничок $4,0 \times 3,0$ см. Состояние умеренно тяжелое, поза слабой флексии, движения хаотичные, крик средней силы. На осмотр реагирует беспокойно. Физиологические рефлексы Бабинского, Хоботкова, Моро положительные, мышечная дистония. Кожные покровы чистые, смуглые с легким желтушным оттенком, отеки на лице, в области век, периорбитальной области, на конечностях. На груди и животе выраженная венозная сеть. Cor – тоны приглушенные, ЧСС 154 в мин, Pulm. ослабленное дыхание. Живот мягкий, перистальтика кишки удовлетворительная, печень $2,5 \times 2,0 \times 2,5$ см, селезенка у края реберной дуги. Пуповина не отпала, кольцо спокойно. В мошонке два яичка. Отведение та-

зобедренного сустава удовлетворительное. Меконий 1 раз в сутки. Диурез снижен.

Лабораторные исследования: креатинин в сыворотке крови 142 мкмоль/л, мочевины - 16,6 ммоль/л. В моче протеинурия, гематурия - 1,0 г/л, белок - 0,073%, эпит. клетки един., лейкоциты един. Холинэстераза 14,2 мЕ/мг креатинина.

Определение активности ферментов в моче позволяет оценить степень повреждения структурно-функциональных элементов нефрона, уточнить преимущественную локализацию процесса и судить о прогнозе заболевания.

При дисфункциональном состоянии почки длительность сохранения гиперферментурии видимо, объясняется морфофункциональной незрелостью почек новорожденных, преимущественно тубулярного отдела.

Итак, определение активности ферментов в моче в первые дни жизни дает возможность прогнозировать и диагностировать течение дисфункционального состояния почек, когда прогноз заболевания еще неясен.

Дисфункциональное состояние желудочно-кишечного тракта в период постнатальной адаптации у новорожденных. Функциональные нарушения ЖКТ всегда начинаются исподволь, почти незаметно в первые недели и месяцы жизни. Как правило, не угрожая жизни ребенка, но все - таки нарушают ее качество.

У 200 обследованных новорожденных детей обнаружили функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде, у 114 из них - дисфункциональные нарушения. Они развивались в течение 24-36 час. после рождения с признаками различных проявлений гастроинтестинального синдрома (рис. 3.4).

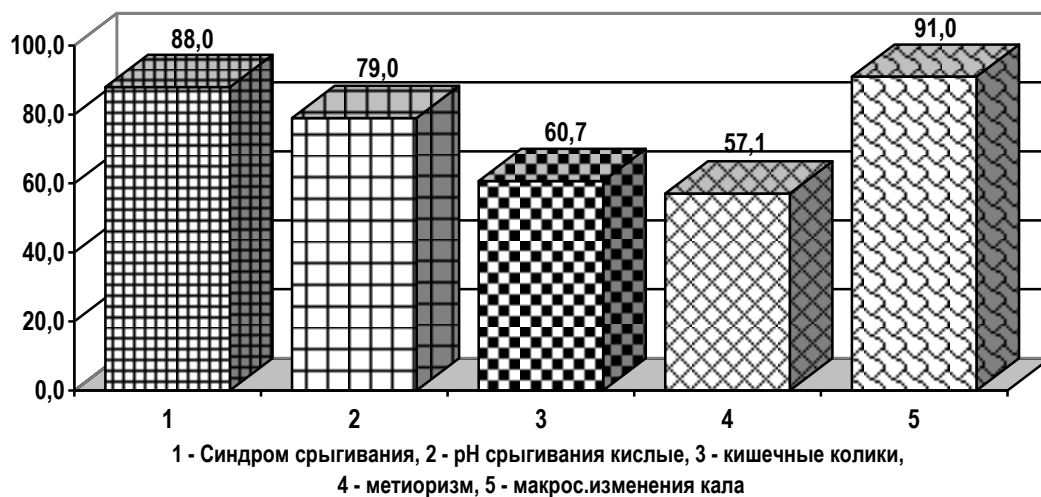


Рис. 3.4. Наиболее распространенные гастроинтестинальные синдромы, %

Основные дисфункциональные нарушения выявлены у большинства детей, особенно срыгивание и изменения кала.

Раннее прикладывание к груди (в первые 30 мин. жизни) является гарантией формирования нормального биоценоза у новорожденных: исключает патологическую колонизацию микробов, способствует физиологическому образованию микробиоценоза и правильному становлению функций ЖКТ (рис. 3.4). Отсроченное прикладывание к груди, через 2-3 час., менее эффективно, так как в это период происходит активная первичная колонизация организма ребенка госпитальными штаммами, а не материнской флорой [128]. Ребенок рождается со стерильным желудочно-кишечным трактом. Асептическая фаза длится 10-20 час. С второго-четвертого дней в пищеварительном тракте начинают развиваться микроорганизмы (бифидобактерии, кишечные палочки, кокки, грибы и др.), так называемая «фаза заселения». Третья фаза – стабилизации микрофлоры – продолжается не менее двух недель.

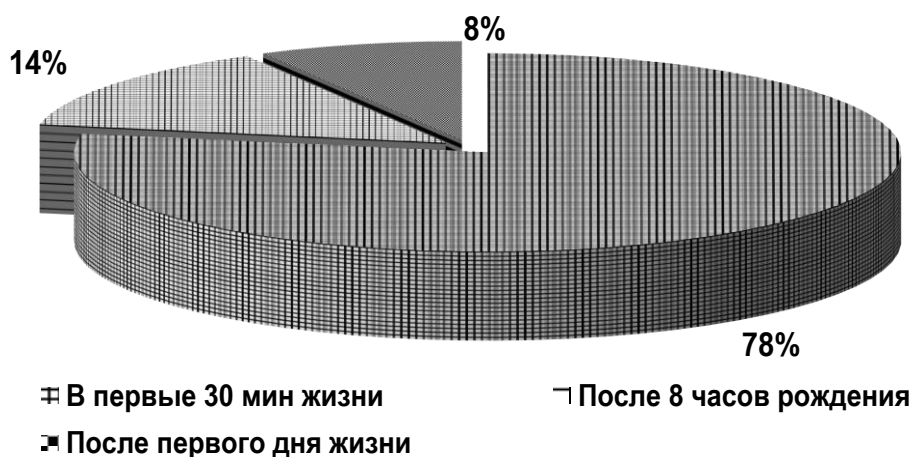


Рис. 3.5. Время прикладывания к груди.

Таблица 3.11

Нарушения функции ЖКТ в неонатальном периоде

Критерии диагностики	Транзиторные состояния	Дисфункциональные состояния	Патологические состояния
Гастроинтестинальные синдромы: - появляются - продолжительность - нарастания	в 1-3 дня - менее 3 час., повторяются в первые 3 дня нет	в 1-3 дня - более 3 час. и повторяются более 3х дней умеренно	при рождении, в первые 24 час., на второй неделе более 10 дней умеренно или интенсивно
<i>Bifidobacterium</i> spp. (JgKOE/г)	≤10	0	0
<i>Lactobacterium</i> spp. (JgKOE/г)	≤6	0	0

Была изучена динамика заселения кишечника, бактериологические исследования проводились при рождении (аспира́т и меконий), на 3- и 6-е сутки жизни.

Мы установили, что нестерильными в момент рождения были 69% новорожденных. Так, в аспирате у 57,5% детей обнаружен рост микроорганиз-

мов, причем, у 45% из них общая обсемененность микроорганизмами превышала 10^3 КОЕ/мл. У 53,5% новорожденных в аспирате был зарегистрирован рост только грамположительных бактерий в основном - эпидермальный стафилококк, бациллы, энтерококки, в единичном случае – грибы рода *Candida* (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Состав микрофлоры аспирата и мекония у новорожденных с синдромом
дизадаптации ЖКТ

Микроорганизмы	Аспират, КОЕ/мл	Меконий, LgКОЕ/г	
		здоровые новорожденные	новорожденные с дисфункциональным состоянием ЖКТ
<i>Bifidobacterium</i> spp.	-	≤ 10	-
<i>Lactobacterium</i> spp.	-	≤ 6	-
Анаэробные кокки	-	≤ 3	$7,0 \pm 0,2$
Enterobacteriaceae	$3,1 \pm 0,2$	≤ 4	$6,0 \pm 0,0$
<i>E. coli</i> (л+)	$5,5 \pm 0,3$	≤ 8	$5,0 \pm 0,5$
<i>E. coli</i> (л-)	$2,6 \pm 0,1$	≤ 5	$1,0 \pm 0,0$
<i>Citrobacter</i> spp.	-	abs	$3,0 \pm 0,1$
<i>Proteus</i> spp.	-	abs	$3,0 \pm 0,1$
Неферментирующие грамотрицательные палочки	$3,0 \pm 0,0$	≤ 3	$5,1 \pm 0,3$
<i>Streptococcus</i> гр.Д.	$2,9 \pm 0,1$	6,5	$2,7 \pm 0,0$
<i>Staph. epidermidis</i>	$3,0 \pm 0,1$	≤ 4	$2,6 \pm 0,2$
<i>Staph. aureus</i>	$2,0 \pm 0,0$	abs	$2,5 \pm 0,2$
<i>Corynebacterium</i> spp.	-	abs	≤ 1
<i>Bacillus</i> spp.	$5,4 \pm 0,4$	abs	$6,4 \pm 0,7$
<i>Candida</i> spp.	$4,0 \pm 0,0$	≤ 2	$5,1 \pm 0,3$

Обращало на себя внимание отсутствие в меконии бифидо- и лактобактерий), доминировали стрептококки группы Д, эпидермальные стафилококки, энтеробактерии.

Последние в основном были представлены *E. coli*, *Proteus spp.* и *Citrobacter spp.* Следует отметить, что почти в половине проб уровень энтеробактерии достигал 10^6 КОЕ/г.

Так, в кишечнике на 3-й день лактобактерии имелись у 81,3% новорожденных, уровень их варьировал в пределах $10^6 - 10^{10}$ КОЕ/г, у 12% детей лактобактерии не высевались. В то же время бифидобактерии в количестве до 10^6 КОЕ/г обнаруживались только у 12% детей. У 56,3% новорожденных высевались нормальные *E. coli* ($10^5 - 10^{10}$ КОЕ/г), у 50% – энтеробактерии: *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, лактозо-негативная и слабо ферментирующая *E. coli*.

К 6-му дню лактобактерии высевались у всех новорожденных - $10^5 - 10^{10}$ КОЕ/г, тогда как бифидобактерии – лишь у 12,5%, у одного – анаэробные кокки (10^6 КОЕ/г). Нормальные *E. coli* имели место у 62,5% обследованных в высоком титре - $10^6 - 10^{10}$ КОЕ/г, энтеробактерии (*Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*) присутствовали у 18% новорожденных.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что одной из возможностей предотвращения колонизации новорожденных грамотрицательными микроорганизмами является заселение его лакто- и бифидобактериями, входящими в состав бактериальных препаратов. Совершенно очевидно, что необходимо своевременно начать профилактические мероприятия, воздействующие на эти точки механизма развития патологического процесса в организме. В основу патогенетического подхода нами было положено использование местных эубиотиков.

В качестве иллюстрации приводим историю развития новорожденного:

Ребенок III. (история развития новорожденного №505/98). Из антенатального анамнеза ребенка: мать 29 лет, беременность III, 38 нед., роды II;

токсикоз в I и во II триместре; хронический гастрит, безводный период длился 12 часов, течение родов без осложнений.

Ребенок родился с массой 3000 г, рост 49 см, с оценкой по шкале Апгар 7-7 баллов, в родильном зале приложен к груди.

Ребенок морфофункционально зрелый, правильного телосложения, удовлетворительного питания, головка долихоцефалическая, большой родничок 2,0x1,5 см. Состояние средней тяжести, поза слабой флексии, движения хаотичные, крик средней силы. На осмотр реагирует беспокойно. Физиологические рефлексы Бабинского, Хоботкова, Моро положительные, мышечная дистония с преобладанием гипертонии. Кожные покровы чистые, бледноватые. На груди и животе выраженная венозная сеть. Cor – тоны приглушенные, ЧСС 154 в мин, *Pulm.* ослабленное дыхание. Живот вздут, перистальтика кишечника удовлетворительная, печень 2,0 см, селезенка не пальпируется. Со второго дня жизни у ребенка метеоризм и вздутие живота, несколько раз срыгивал. Пуповина не отпала, кольцо спокойно. В мошонке два яичка. Отведение тазобедренного сустава удовлетворительное. Меконий 5 раз в сутки, диурез удовлетворительный.

Для бактериологического исследования взяты аспират и меконий. При посеве аспирата обнаружены *Enterobacter spp.* 10^2 , *Staphylococcus epidermidis* 10^4 КОЕ/мл; меконий: *Proteus spp.* 10^4 , *Staphylococcus epidermidis* 10^2 , *E. coli* 10^5 КОЕ/г. среда (рН) срыгиваемой массы кислая. С этого же дня ребенок получал *Bifolac -Neo* по 1 саше 2 раза в день.

Изучение становления микрофлоры кишечника у новорожденного показало следующее: на 3-и сутки - *Bifidobacterium spp.* 10^5 , *Lactobacterium spp.* 10^4 , *E. coli* 10^2 КОЕ/г; к 6-м суткам микрофлора кишечника была представлена в основном *Bifidobacterium spp.* 10^8 , *Lactobacterium spp.* 10^8 , *E. coli* 10^2 КОЕ/г.

Ранний неонатальный период протекал гладко. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки жизни с массой 2760 г.

Как видно из данного случая, применение Bifolak-Neo (отечественный комбинированный пробиотик – лакто-, бифидобактерии и молочнокислые бактерии стрептококка) также обеспечило своевременное и полноценное формирование микробиоценоза кишечника.

Таким образом, несмотря на большое количество лактобактерий к 6-му дню жизни микробиоценоз кишечника был сформирован только у 50% детей. У них количественно преобладали лактобактерии, энтеробактерии же были представлены нормальной E. coli (10^6 - 10^7 КОЕ/г). В микробном спектре доминировали грамположительные микроорганизмы.

Анализ динамики становления микрофлоры в кишечнике показал, что более чем у половины новорожденных с синдромом дизадаптации ЖКТ нарушен процесс становления нормальной микрофлоры в основных источниках вхождения инфекции (в пищеварительном тракте).

Дисфункциональное состояние респираторной системы в период постнатальной адаптации у новорожденных. У 42 обследованных новорожденных детей обнаружили респираторные нарушения в раннем неонатальном периоде.

Таблица 3.13.

Нарушения функции респираторной системы в неонатальном периоде

Критерии диагностики	Транзиторные состояния	Дисфункциональные состояния	Патологические состояния
Нарушение дыхания: (вдох криком, затрудненный выдох; апноэтический тип дыхания, брадикардия /тахикардия) - появляется - продолжительность - нарастание	в первые 30 мин. жизни мах. до 6 час. нет	в первые 30 мин. жизни больше 6 час. умеренно	при рождении, в первые 24 час., на второй неделе больше 6 час. интенсивно

Крик	звонкий	глухой	нет/ очень низкий
Частота дыхания в мин.	менее 60	60-80	более 80/ периодическое апноэ
Хрипы	нет	слышны при аускультации	слышны на расстоянии
SpO ₂ , % ²	90-95	90-95	≤90
Эффективность оксигенотерапии	-	24-48 час.	более 48 час
Примечание: ¹ – Апноэ - задержка дыхания длительностью более 10 секунд. ² - на обеих конечностях при трехкратном измерении с интервалом в 1 час или разница SpO ₂ между верхней и нижней конечностью превышает 3%.			

Новорожденные часто имеют неспецифические симптомы, указывающие на тяжелое заболевание. Они могут проявиться в любое время. Первоочередные меры помощи новорожденным с такими признаками направлены на стабилизацию состояния и предупреждение ухудшения. В число таких признаков входят респираторные нарушения (табл.3.13).

При первом осмотре через 15-30 мин. после рождения у 34% детей отмечалось апноэ, особенно в сочетании с брадикардией. Видимо, снижение мозгового кровотока, сохранившись длительно и сопровождаясь выраженной гипоксией, негативно влияло, и сопровождался апноэ [38, с. 128].

Таблица 3.14

Респираторный мониторинг в зависимости от функциональных нарушений у новорожденных

Показатели	Дисфункциональные состояния (n = 10)	Патологические состояния (n = 10)	P
Дети с апноэ, n	4	7	-
Количество апноэ, n	5	18	-
Длительность апноэ, сек.	12,7±1,1	19,0±2,6	≥0,05
Апноэ с десатурацией ≤ 90%, n(%)	2	9	≤0,05
Апноэ с ЧСС ≤ 80 уд/мин, n(%)	3	2	≥0,05

Апноэ определяли, как задержку дыхания длительностью более 10 секунд: центральные апноэ (ЦА) — как задержки дыхания, при которых отсутствуют и поток воздуха через нос и рот, и движения брюшной стенки; обструктивные апноэ (ОА) — как задержки дыхания, при которых отсутствует поток воздуха через нос и рот при сохраненных движениях брюшной стенки; смешанные апноэ (СмА) сочетают в себе признаки центральных и обструктивных.

По нашим данным, частота синдрома апноэ (по результатам респираторного мониторинга) существенно различалась у детей с разной степенью функциональных нарушений (табл. 3.14). Мы выявили тенденцию к более высокой встречаемости апноэ в патологическом состоянии (7 из 10 детей) по сравнению с детьми с дисфункциональным состоянием (4 из 10 детей). Длительное сохранение апноэ в группе детей с патологическим состоянием было ассоциировано с тяжестью дыхательных, а не неврологических нарушений.

Проанализирована длительность эпизодов апноэ, а также частота эпизодов апноэ, отвечающих одному из следующих критериев (общепринятых в литературе [240]) или их сочетанию: длительность равная или более 20 секунд, падение сатурации крови кислородом SpO₂ до уровня 90 % и менее, брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) ≤ 80 уд/мин.

У детей с дисфункциональным состоянием по сравнению с детьми, патологическим состоянием, апноэ были значительно короче, меньше длительностью ≥ 20 сек.

У детей с патологическим состоянием, по сравнению с детьми с дисфункциональным длительных апноэ несколько чаще отмечались апноэ с падением SpO₂ ниже 90 %.

Следует, однако, заметить, что не все эпизоды глубокой брадикардии отмечались во время длительных апноэ или при выраженной десатурации.

Пульсоксиметрия позволяет непрерывно контролировать важнейшую функцию легких - насыщение гемоглобина крови кислородом. Данные пуль-

соксиметрии помогают исключить или подтвердить участие дыхательной системы (по SpO₂) и системы кровообращения (ЧСС) в нарушении транспорта кислорода.

Таблица 3.15

Мониторинг сатурации в зависимости от функциональных нарушений у новорожденных

Показатели	Здоровые (n=12)	Транзиторные состояния (n=12)	Дисфункциональные состояния (n=20)	Патологические состояния (n=10)
Средняя ЧСС, уд/мин.	120,5±0,64	92,1±0,18	81,8±0,65	70,3±0,14
SpO ₂ , %	95,4 ±0,61	94,2 ±0,18	93,4±0,18	90,7±0,14

Увеличение длительности интервала, когда показатель сатурации коррелировало со снижением длительности замедленного сердцебиения плода.

Таким образом, пульсоксиметрия при гипоксемии облегчает дифференциальную диагностику, выбор лечения и контроль его эффективности, помогая адаптировать терапию к особенностям конкретного случая.

Новорожденные были оценены по шкале Апгар через 1 мин в 6 баллов (только один ребенок получил оценку 5 баллов в связи с нерегулярным поверхностным дыханием). Через 5 мин оценка по шкале Апгар у всех детей составила 7-8 баллов, общее состояние расценивалось как удовлетворительное. Однако уже при первом осмотре через 15-30 мин. после рождения у всех детей отмечалось тахипноэ: частота дыхания- 60-80 в мин., у 12 детей она была чаще, у 17- наблюдалось небольшое участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. При аускультации у 23 детей дыхание было ослабленным. У всех детей SpO₂ составляло менее 90%. На основании этого все дети получили кислородотерапию: с помощью назальной вилки (канюли) со скоростью подачи кислорода 0,5 л/ мин., насыщение крови кислородом (сатурация) составляло 92 - 95%. Оксигенотерапия была направлена на стабилиза-

цию состояния и предупреждение ухудшения. Подачу кислорода прекратили, когда ребенок мог самостоятельно поддерживать уровень насыщения выше 90% при комнатной температуре и общее состояние младенца улучшилось, а приведенные выше симптомы исчезли.

В течение первых 2 час. жизни симптомы сохранялись, но уже к 14-му часу только у 7 детей дыхание было ослаблено. Через 1-2 суток (24- 48-му часу) состояние новорожденных улучшилось, и кислород прекратили давать.

В качестве примера приводим историю развития новорожденного.

Ребенок С. (история развития новорожденного №929/194), находится в палате интенсивной терапии. Из антенатального анамнеза ребенка: мать 22 года, беременность I, 36 нед., роды I; беременность протекала с анемией, многоводием, стремительными родами.

Ребенок родился с массой 2500 г, рост 49 см, с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов, закричал через несколько секунд, после тактильной стимуляции, в родильном зале приложен к груди.

Ребенок правильного телосложения, пониженного питания, головка брахицефалическая, большой родничок 2,5×2,5 см. Состояние умеренно вяжеле, поза слабой флексии, движений мало, крик слабый. На осмотр реагирует беспокойно. Физиологические рефлексы Бабинского, Хоботкова, Моро положительные, мышечная дистония. Кожные покровы чистые, смуглые с легким желтушным оттенком, цианоз носогубного треугольника. На груди и животе выраженная венозная сеть. Cor – тоны приглушенные, ЧСС 156 в мин, нежный систолический шум, тахикардия. Сразу после рождения нерегулярное поверхностное дыхания. После 30 мин ЧД 52 в мин, грудина западает при вдохе. Pulm. ослабленное дыхание. Живот мягкий, перистальтика кишки удовлетворительная, печень 1,5×1,0×1,5 см, селезенка не пальпируется. Пуповина не отпала, кольцо спокойно. В мошонке два яичка. Отведение тазобедренного сустава удовлетворительное. Стул без особых изменений, диурез нормальный.

Лабораторные исследования: Анализ крови: Нв - 202 г/л; эр. - 6,0; л. - 4,8; СОЭ - 1; п. - 1; с. - 56; эоз. - 5; мон. - 6; лимф. - 53; АЛТ - 0,3; АСТ - 0,4; об. билирубин - 85 мкмоль/л: прямой билирубин 22 - мкмоль/л; непрямого билирубин - 63 мкмоль/л; общ. белок - 47; мочевины - 3,5. Анализ мочи: рН - 6,0; белок следы; эпит. клетки 10-15/1; эритроциты един.; лейкоциты 5-8/1; Анализ кала: нейтральный жир ++; мыла+; лейкоциты - 2-3/1.

Оксигенотерапию проводили в течение 14 часов, что обеспечило своевременное формирование респираторной функции ребенка. Ранний неонатальный период протекал гладко. Выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки жизни с массой 2210 г.

Видимо, тяжесть соматической и акушерской патологии матери отразилась на характере течения респираторной функции новорожденного.

Дисфункциональное состояние сердечно-сосудистой системы в период постнатальной адаптации у новорожденных. У 46 обследованных новорожденных детей обнаружили нарушения сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде. В раннем возрасте, в связи со сложностью диагностического и дифференциально-диагностического поиска, патология сердечно-сосудистой системы нередко распознается несвоевременно, что ведет к более глубоким расстройствам ее функций в последующем (табл.3.16).

Таблица 3.16.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде

Критерии диагностики	Транзиторные состояния	Дисфункциональные состояния	Патологические состояния
Цианоз - появляется	с рождения	с рождения	с рождения
- продолжительность	до 30 мин.- макс.1 час.	до 2 нед.	более 2 нед.

- нарастание	нет	умеренное (при крике)	умеренное / интенсивное
Бледность	нет	со 2 нед. жизни и постоянное	с 1 нед. жизни, с оттенком
Реакция на кислород ¹ (гипероксидная проба)	при 60% концентрации цианоз исчезает	при 100% концентрации цианоз уменьшается	малоэффективны
Систолический шум	с рождения до 2 нед. жизни, слабоинтенсивный	с рождения до 6 мес., нежный (отсутствует аритмия)	с рождения, интенсивный, сопровождается аритмией
ЧСС, ударов/мин.	120-150	≥ 150	≥190 ²
SpO ₂ , %	95,1±3,2	93,8±1,02	85±0,46

Примечание: ¹ – время диастолы и диастолического наполнения сердца сопровождается нарушением коронарного кровотока. Реакция на кислород (гипероксидная проба)- применяется со 100%-ной концентрацией кислорода в течение 10 мин., после чего сравнивают насыщение крови кислородом на правой и левой руках. При разнице насыщения 20% и более- проба положительная.

Физиологическая сущность - сравнивается предуктальная оксигенация, которую обеспечивает правая подключичная артерия, с постдуктальной в бассейне левой подключичной артерии [240, с. 15]

Клиническая картина данной патологии полиморфна и часто маскируется под другие заболевания, создавая дифференциально-диагностические трудности, а тяжесть пациентов колеблется от минимальной до тяжелой.

Для анализа нарушений сердечно-сосудистой системы дети были разделены на 2 группы: 1-я - 34 ребенка с ДФС, 2-я - 12 детей с патологическим состоянием. Те или иные клинические признаки вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы выявлялись у всех детей 1-ой группы. Это были бледность кожных покровов в сочетании с периоральным и акроцианозом (78%), синусовые нарушения ритма сердца в виде брадиаритмии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80–110 уд/ мин. (49%) или тахиаритмии с ЧСС 160–180 уд/ мин. (11%), приглушение сердечных тонов (11%). У всех больных выслушивался негрубый систолический шум по левому краю грудины.

Самую важную информацию дает в таких случаях электрокардиографическое исследование (табл.3.17).

Данные ЭКГ при нарушении функции сердечно-сосудистой системы

Критерии	Транзиторные состояния	Дисфункциональные состояния	Патологические состояния
Положение ЭОС	левый тип	правый тип	резкое отклонение влево ($\leq 30^{\circ}$) /вправо($\geq 120^{\circ}$)
Интервалы	в норме	удлинение QT	укорочение / удлинение постоянное
Зубцы Р	положительные в I, II, avF	умеренная перегрузка правого предсердия / правого желудочка	перегрузка давлением ЛЖ
Комплекс ST-T	изменения в первые 2 суток жизни	Положительные изменения ¹ – в 2,5-8 мес	депрессия
Ритм	регулярный	регулярный/нерегулярный ²	пароксизмаль-ная/постоянная аритмия
Гипертрофия	-	гипертрофия правого желудочка	гипертрофия левого желудочка
Примечание: ¹ - у детей, с повышенной сократительной способностью; ² - сопровождается возрастанием потребления кислорода миокардом, что создает условия для усиления ишемии, которая проявляется изменениями сегмента ST.			

По данным ЭКГ на 2-ой неделе жизни синусовые нарушения ритма имелись у 60-92% детей: чаще — синусовая брадиаритмия (58%), реже — тахикардия (34%). Изменения конечной части желудочкового комплекса ST–T наблюдались у всех обследованных детей. Подъем сегмента ST вверх в левых грудных отведениях отмечался у 71%, изменения зубца T — у 63-97%, при этом зубцы T были снижены у 58% детей. Среди других изменений на ЭКГ выявлялись перегрузка правого желудочка — у 80%. Довольно часто регистрировалось небольшое укорочение или удлинение атриовентрикулярной проводимости у 34%, реже — интервала QT- у 20% детей.

У детей 1-ой группы, достигших месячного возраста в состоянии сердечно-сосудистой системы отмечалась положительная динамика. У большинства из них уменьшались микроциркуляторные расстройства, стабилизи-

ровался сердечный ритм, у всех пациентов звучность тонов сердца была удовлетворительной. Более чем у половины детей (57%) этой группы улучшались или нормализовались ЭКГ- параметры (табл.3.18).

Таблица 3.18

Значения кардиоспецифических изоферментов у детей с дисфункциональным состоянием сердечно-сосудистой системы, моль/л

Показатель	Возраст, день	Здоровые дети, n =15	Дисфункциональное состояние, n=22	Патологическое состояние, n=12
КФК	3-5	2,26±0,16	3,31±0,15***	4,37±0,21***^^^
	14-21	0,39±0,05	2,12±0,11***	3,2±0,26***^^^
	30-40		1,19±0,14	2,11±0,61**
ЛДГ	3-5	11,9±0,74	12,9±0,6	14,12±0,64*
	14-21	4,85±0,57	9,78±0,78***	12,82±1,05***^
	30-40		7,91±0,84	10,31±0,24***^^

Примечание. У здоровых детей не проводили лечение; * - различия относительно данных здоровых детей значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных основной группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001).

Поскольку клинические проявления дисфункционального состояния ССС у новорожденных крайне неспецифичны и встречаются при большом количестве заболеваний этого возрастного периода, то основной акцент мы сделали на результаты традиционных методов исследования, доступных больнице любого уровня. Оказалось, что активность кардиоспецифических изоферментов превышала показатели здоровых новорожденных. Увеличение содержания КФК и ЛДГ у здоровых детей носит транзиторный характер: в последующие две недели жизни эти показатели нормализуются.

Исследования, проведенные в ближайшем катамнезе, показали, что уровень КФК и ЛДГ у детей с синдромом дезадаптации остается повышенным до 40-го дня жизни в обеих группах детей.

В качестве иллюстрации приводим историю развития новорожденного.

Ребенок А. (история развития новорожденного №1220/266). Из антенатального анамнеза ребенка: мать 20 лет, беременность 1, 38 нед., роды I; токсикоз в I и II триместре; многоводие.

Ребенок родился с легкой асфиксией, с оценкой по шкале Апгар 5-6 баллов, с массой 3200 г, рост 52 см, морфофункционально зрелый, в родильном зале приложен к груди, сосал плохо.

Ребенок правильного телосложения, пониженного питания, головка долихоцефалическая, большой родничок 4,0×3,05 см. С первого дня жизни ребенка состояние умеренно тяжелое, поза слабой флексии, движения мало, крик слабый, плач болезненный. На осмотр реагирует беспокойно. Физиологические рефлексы Бабинского, Хоботкова, Моро положительные, мышечная дистония с преобладанием гипертонии. Кожные покровы чистые, смуглые, с легким желтушным оттенком, пероральный цианоз и акроцианоз конечностей. Сог – тоны приглушенные, ЧСС 154 в мин, нежный систолический шум, акцент II тона над легочной артерией, тахикардия. ЧД 52 в мин, грудина западает при вдохе. Ритм. ослабленное дыхание. Живот мягкий, перистальтика кишечника удовлетворительная, печень 2,0+2,0+2,0 см, селезенка не пальпируется. Пуповина не отпала, кольцо спокойно. В мошонке два яичка. Отведение тазобедренного сустава удовлетворительное. Стул без особых изменений, диурез нормальный.

Лабораторные исследования: Анализ крови: Нв - 146 г/л; эр. - 4,3; л. - 10,8; СОЭ - 2; п. - 3; с. - 51; эоз. - 6; мон. - 5; лимф. - 35; АЛТ - 0,6; АСТ - 1,4; общ. билирубин – 76 мкмоль/л; общ. белок - 42; мочевины - 3,5; МВ-КФК - 3,24 моль/л ч; ЛДГ - 112,7 моль/л ч. Анализ мочи: рН - 6,0; белок следы; лейкоциты 1-2/1. Анализ кала: нейтральный жир ++; мыла+; лейкоциты 2-3/1. Рентгенограмма: обеднение легочного рисунка, нарушения внутрижелудочковой проводимости в системе правой ножки пучка Гиса. ЭКГ: нарушения процессов реполяризации по субэндокардиальному типу. ЭхоКГ: недостаточности атриовентрикулярных клапанов.

После 42 дня жизни, показатели органотропного фермента и кардиоспецифических изоферментов снизились: АСТ - 0,5; МВ-КФК - 2,9 моль/л ч; ЛДГ - 8,6 моль/л ч.

Таким образом, у новорожденных детей, с синдромом дизадаптации сердечно-сосудистой системы выявляется повышение активности кардиоспецифических ферментов вплоть до 40-дневного возраста. При выявлении стертых клинических форм сердечной дизадаптации перед выпиской из родильного дома и в 40-дневном возрасте необходимо проведение ЭКГ.

Дисфункциональное состояние центральной нервной системы в период постнатальной адаптации у новорожденных

С целью определения границ между адаптационными, физиологическими и заведомо патологическими состояниями нервной системы и на основании осмотра в первые 5 суток жизни обследованы 215 новорожденных. У большинства из них обнаружены изменения в неврологическом статусе.

Главные клинические проявления, дающие основание для проведения неврологического исследования:

- ребенок плохо сосет;
- аномалии рефлекса Моро;
- аномалии позы, опистотонус;
- аномалии движения глазных яблок;
- фокальные неврологические признаки;
- голосовые нарушения (слабый или «церебральный крик»).

Всем обследованным детям проводили общепринятые в отечественной неонатологической практике соматоневрологическое и лабораторное исследования (табл.3.19).

Таблица 3.19

Нарушения функции центральной нервной системы в неонатальном периоде

Показатель	Транзиторные состояния (n=20)	Дисфункциональные состояния (n=165)	Патологические состояния (n=30)
Мышечный тонус	нормальный или умеренно снижен/гипертонус	значительно снижен/гипертонус	атония/гипертонус
Рефлексы	имеются	вызываются 1-2, быстро угасают	снижены/отсутствуют
Возбудимость	ребенок легко возбудим, легкий тремор конечностей	ребенок легко возбудим, нарушен сон, резкий тремор конечностей	нарушен сон, резкий тремор, тонико-клонические судороги или отсутствие реакции на раздражение
Нейросонография	норма/слабый отек паренхимы	отек паренхимы мозга	отек паренхимы мозга, кровоизлияние в желудочки и ткань мозга
Продолжительность неврологических нарушений (день жизни)	6,5±0,2	34,6±1,3	61,0±1,1

При первичном осмотре в первые 5 суток жизни ни у одного из детей не выявлено изменений спонтанной двигательной активности, крика, наличия судорог, снижения или повышения сосательного и хватательных рефлексов или рефлекса Бабинского, вегетативной дисфункции в виде тахи- или брадикардии, изменений уровня артериального давления, нарушения ритма дыхания, изменений зрачковых реакций. Но у 5% детей отмечались периодически возникающие плавающие движения глаз, у 5% – стойкий тремор подбородка при распеленании и осмотре, у 6% – легкие изменения мышечного тонуса, у 7% – повышение тонуса физиологического гипертонуса; у 5% – снижение мышечного тонуса. У 2% новорожденных наблюдалось оживление перистальтики кишечника, у 12,5% – снижение рефлекса Моро (абортивная 1 фа-

за), у 12,5% – снижение рефлекса Галанта и Переса, у 8% – шагового рефлекса, у 10% – рефлекса опоры. Среди наиболее распространенных сочетаний этих отклонений необходимо отметить тремор и повышение мышечного тонуса, снижение рефлексов Галанта и Переса, опоры и шагового.

Анализ динамики неврологического статуса новорожденных, условно оцененных как здоровых, выявил четкую закономерность, заключающуюся в том, что отклонения в неврологическом статусе в первом году жизни у детей, имевших неврологические нарушения в период новорожденности, отмечаются достоверно чаще, чем у детей, у которых они не зафиксированы. В период новорожденности у этих детей чаще отмечались явления тремора, повышение физиологического уровня мышечного тонуса, либо сочетание этих симптомов.

В качестве примера приводим историю развития новорожденного.

Ребенок А. (история развития новорожденного №2734/615). Из антенатального анамнеза ребенка: мать 30 лет, беременность III, 37 нед., роды III; анемия, токсикоз в I и II триместре; многоводие, течение родов без осложнений.

Ребенок родился с массой 3100 г, рост 52 см, с оценкой по шкале Апгар 6-8 баллов, морфофункционально зрелый, в родильном зале приложен к груди, сосал плохо.

Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания, головка долихоцефалическая, большой родничок 2,5×2,0 см.

В первые сутки жизни состояние умеренно тяжелое за счет неврологической симптоматики, поза слабой флексии, активных движений производит мало, крик слабый. Снижена реакция на осмотр.

На 2-е сутки жизнесостояние то же, эпизодически плавающие движения глазных яблок, нестойкий тремор подбородка, физиологические рефлексы Бабинского, Хоботкова, Моро слабopоложительные, мышечная дистония с преобладанием гипертонии. Рефлекс опоры и шаговый не вызываются.

Кожные покровы чистые, смуглые с легким желтушным оттенком. Cor – тоны приглушенные, ЧСС 146 в мин, нежный систолический шум. Pulm. пузырьное дыхания. ЧД 48 в мин. Живот мягкий, перистальтика кишки удовлетворительная, печень 2,0×2,0×2,0 см, селезенка не пальпируется. Пуповина не отпала, кольцо спокойно. Стул без особых изменений, диурез нормальный.

На 4-й день жизни состояние ребенка удовлетворительное. Плавающие движения глазных яблок уменьшились, уменьшилось дрожание подбородка. Физиологические рефлексы Бабинского, Хоботкова, Моро положительные, мышечная дистония. Рефлекс опоры и шаговый вызываются слабо.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки жизни с массой 2860 г. Видимо, тяжесть соматической и акушерской патологии отразилась на характере транзиторных физиологических изменений в неврологическом статусе новорожденного, так как ребенок родился от матери, беременность которой протекала с анемией, токсикозом и многоводием, приводящим к внутриутробной гипоксии плода.

Результаты нашего исследования показали наличие транзиторных физиологических изменений в неврологическом статусе почти у половины здоровых детей (57,7%). Функциональные изменения (неврологическая дисфункция новорожденного), заключались в преходящем косоглазии или эпизодически плавающих движениях глаз, в снижении реакции на осмотр, нестойком треморе и незначительном изменении амплитуды перинатальных рефлексов, незначительном повышении физиологического или снижении мышечного тонуса, снижении рефлексов Моро, Галанта, шагового и опоры, рассеянных очаговых знаках (не более двух). В первые четверо суток жизни наблюдалась следующая динамика: преобладание симптомов угнетения в 1-е сутки жизни с нарастанием угнетения - на 2-е, наименьшие проявления угнетения к 4-ым суткам и последующее их исчезновением в конце в период новорожденности (к 4-ой неделе жизни).

Неврологические симптомы перинатальных гипоксий мозга отличаются от транзиторных изменений нервной системы у здоровой новорожденной выраженности и многообразием клинических проявлений, а также их динамикой: умеренная манифестация в 1-е сутки, сглаживание клинической картины - на 2-е и максимальное проявление к 4-м суткам с нарастанием очаговой неврологической симптоматики.

Резюме. В данной главе приведены результаты изучения осведомленность врачей первичного звена здравоохранения об основных аспектах развития функциональных нарушений, изучали состояние проблемы, и перспективы.

Интегральная оценка течения дисфункционального состояния у новорожденных в раннем неонатальном периоде показала, что существуют различные факторы риска развития патологии, которые отдельно, или в совокупности служат прогностическими и клиническими критериями развития функциональных нарушений у новорожденных.

Распознавание факторов риска заболеваний (начиная со стадии пограничных состояний, ранней диагностики патологических состояний до реабилитации больных) требует иных тактических и терапевтических подходов.

Результаты исследования мы положили в основу комплекса клинико-параклинических характеристик новорожденных и определили критерии прогнозирования характера ранней неонатальной адаптации детей. Соответственно, этим критериям разработали алгоритмы (см.приложение) диагностирования дизадаптации по каждому органу и системе новорожденного.

Таким образом, результаты исследования каждого органа и системы новорожденного, а также тактику неонатальной адаптации детей, практикуемую врачами общей практики, позволяют сделать **выводы:**

- установлена крайне низкая информированность ВОП о развитии функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде. Они, как правило, не проводятся дифференцированного анализа - только в

16,6% амбулаторных картах (форма 112) указаны функциональные нарушения. Несмотря на то, что частота встречаемости детей с ДФС в 3,6 раза больше числа детей с транзиторным состоянием. Полученные данные в целом подчеркивают недостаточный уровень знаний как ВОП, так и детей с функциональными нарушениями по вопросам профилактики конкретного заболевания. Это свою очередь, приводит к необоснованной мотивации профилактических и лечебных мероприятий/ или упущение ситуации, частым манифестациям и, как следствие, к ухудшению прогноза функционального нарушения;

- определенные критерии ДФС по каждому органу и системе новорожденного и разработанный на их основе алгоритм диагностики позволяют четко выделить новорожденных с дисфункциональным состоянием в группу высокого риска развития функциональных нарушений.

Глава IV. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО И ЕГО АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

§4.1. Ретроспективный анализ течения беременности у матерей обследованных детей

Оценка критериев для определения факторов риска по клинко-анамнестическим данным матерей обследованных детей, необходимы не только для выбора метода лечения, но и для ранней диагностики, прогноза и соответствующей профилактики дисфункционального состояния новорожденных.

Известно, что наличие у беременной экстрагенитальной патологии и очагов инфекции является фактором риска развития различных патологических состояний плода и новорожденного, а также возможности прогнозирования и ранней доклинической диагностики данной патологии [96,206].

Учитывая влияние экстрагенитальных заболеваний на развитии плода и новорожденного, нами были изучены соматический анамнез и наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний матерей новорожденных. Ретроспективный анализ проведен у 278 матерей обследованных детей, при этом учитывались наиболее часто встречаемые соматические заболевания (рис. 4.1).

Изучение анамнеза больных основной группы показало, что наиболее частым заболеванием у матерей обследованных детей была железодефицитная анемия (88,5%), тяжесть которой усугублялась с увеличением срока гестации (рис. 4.2). В связи с этим женщины высказывали жалобы на головные боли пульсирующего распирающего характера (69,3%), повышенную утомляемость, слабость, бледность кожных покровов.



Рис. 4.1. Частота выявления сопутствующих экстрагенитальных заболеваний

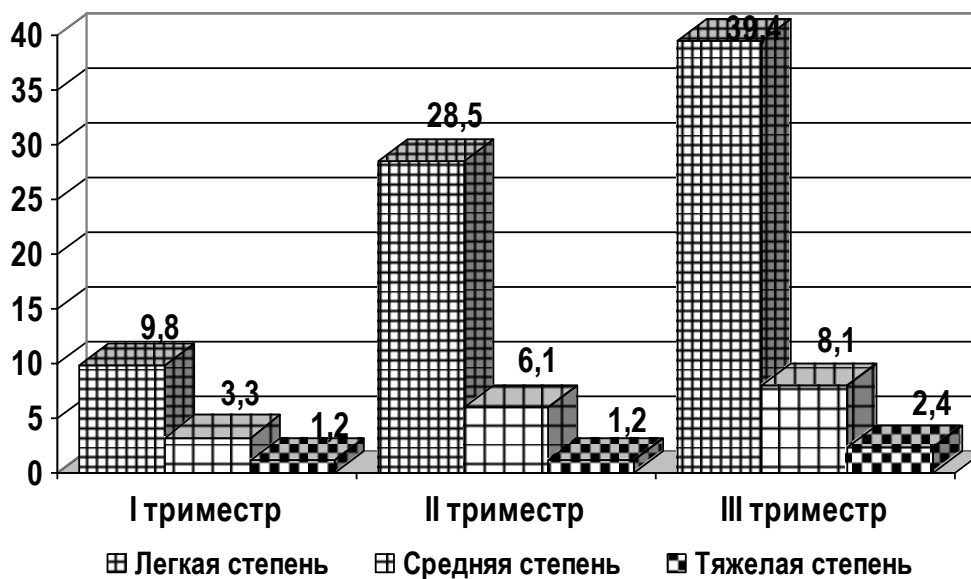


Рис. 4.2. Частота встречаемости ЖДА различной степени тяжести в разных триместрах беременности.

По нашим данным, второе место из перенесенных матерями заболеваний занимал хронический тубулоинтерстициальный нефрит (42,1%), причем, обострение хронического тубулоинтерстициального нефрита при данной беременности наблюдалось у 7,8% женщин. По данным ультразвуковых исследова-

дований он характеризовался расширением чашечно-лоханочной системы, истончением паренхимы почек. Однако в анализах мочи существенных изменений не выявлено; в пробе Нечипоренко увеличение количества лейкоцитов до 3-4,5 тыс. обнаружено только у 8,5% больных, что указывает на хроническое латентное течение процесса.

У 34,9% матерей обследованных детей обнаружены хронические заболевания системы пищеварения, причем наиболее часто отмечались гастрит (12,2%) и холецистит (15,1%). У женщин, страдающих хроническим гастритом, развивался ранний токсикоз, проявляющийся тошнотой и рвотой, причем часто он затягивался до 14-17 нед.

Кроме того, у матерей обследованных детей значительно чаще отмечались патологические состояния, обусловленные обменными нарушениями. Внешние признаки эндокринных нарушений наблюдались у каждой четвертой матерей обследованных детей (33,8%), как диффузное увеличение щитовидной железы (3,5%), сахарный диабет (10,4%) и ожирение (13,7%).

Матери обследованных детей достоверно чаще болели хроническими инфекционными заболеваниями, такими, как хронический тонзиллит (30%), хронический гайморит (5,4%). Наличие острой респираторной вирусной инфекции в анамнезе чаще выявлялась у 23,7% женщин. Простудными заболеваниями верхних дыхательных путей как пневмония, бронхит болели 32,4% женщин. Хроническим бронхитом страдали 9,7% женщин.

Довольно часто в анамнезе у матерей обследованных детей встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (26,3%): варикозное расширение вен, хроническая артериальная гипертензия и нейроциркуляторная дистония (НЦД). Из них у 69,4% имели место явления НЦД. Эти пациентки жаловались на ощущение сердцебиения, временами боли в области сердца, раздражительность, повышенную утомляемость, головные боли. На ЭКГ у них регистрировались метаболические нарушения в миокарде, изменения внутрижелудочковой проводимости, умеренная синусовая тахикардия.

При изучении соматического анамнеза инфекционного риска (рис. 4.3) у матерей обследованных детей обращает на себя внимание высокая частота перенесенных инфекций мочеполовой системы, в частности хронического пиелонефрита.

На втором месте находятся инфекции верхних дыхательных путей (частые простудные заболевания), на третьем – TORCH-инфекции и детские инфекции.

Гинекологические заболевания (рис. 4.4) встречались у матерей обследованных детей довольно часто, причем следует отметить, что инфекции урогенитального тракта, вероятно, являются источником нисходящего и восходящего пути внутриматочного инфицирования.



Рис. 4.3. Частота встречаемости соматических заболеваний во время беременности.

Безусловно, большая частота указанных заболеваний не могла не повлиять на акушерскую патологию (табл. 4.1). У каждой третьей пациентки в анамнезе были хронические воспалительные заболевания придатков матки. Почти с такой же частотой, у матерей обследованных детей встречались эктопия шейки матки, эндометрит, хронический аднексит.

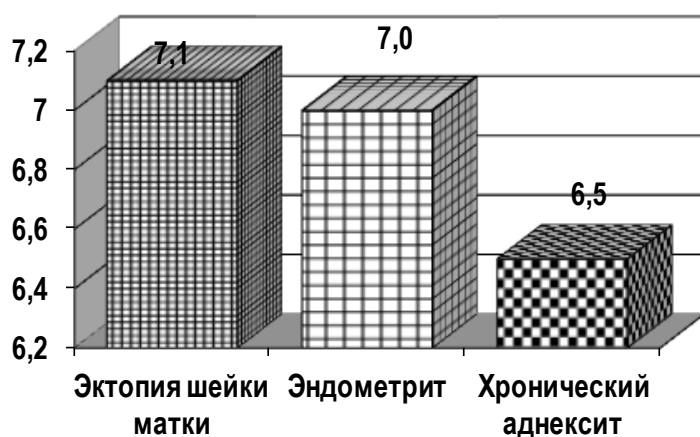


Рис. 4.4. Частота встречаемости гинекологических заболеваний во время беременности.

Таблица 4.1

Акушерский анамнез у матерей обследованных детей

Акушерский анамнез	Есть		Нет	
	абс.	%	абс.	%
Прэклампсия	87	31,3	191	68,7
Угроза прерывания беременности	111	39,9	167	60,0
Тазовое предлежание	9	3,2	269	96,7
Обвитие пуповиной	47	16,9	231	83,1
Отслойка нормально расположенной плаценты	42	15,1	236	84,9
Многоводие	76	27,3	202	72,6
Преждевременное излитие околоплодных вод	57	20,5	221	79,5
Длительный безводный период	88	31,6	190	68,3
Слабость родовой деятельности	47	16,9	231	83,1
Стремительные роды	67	24,1	211	75,8
Кесарево сечение	45	16,2	233	83,8

Более чем у трети обследованных матерей настоящая (39,9%) беременность протекала на фоне угрозы прерывания, причем во 2-й половине она

встречалась в 3,5 раза чаще, чем в 1-й. Тяжелая преэклампсия отмечались у 31,3% беременных, во II и III – у половины обследованных. Многоводие наблюдалось у 27,3% женщин после 26-28 недели гестации. Фоновые заболевания, осложненное течение беременности способствуют снижению адаптационных механизмов организма женщины, тем самым предрасполагая к возникновению гипертензивные нарушения (31,3%).

Течение родов у 20,5% беременных осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод (раннее излитие вод), то есть на ранних стадиях родовой деятельности. Причем безводный период более 18 часов продолжался у 14% женщин в сроках после 37 недель, хотя роженицам вводили с целью профилактики генерализации инфекции антибиотики. При этом возрастает риск возможного внутриматочного инфицирования в родах восходящим путем. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и гипотония матки встречались соответственно у 15,1 и 16,9%, обвитие пуповины плода – у 16,9% женщин. Все указанные осложнения способствовали увеличению частоты оперативных вмешательств, которые отмечались у 16,2% матерей обследованных детей.

Таким образом, проведенный анализ результатов акушерского и соматического анамнеза показал, что у женщин существуют различные факторы риска развития патологии, т.к. является источником перинатальной патологии.

Выше изложенное послужило основанием для проведения исследования по изучению роли факторов риска, экстрагенитальные патологии в патогенезе дисфункционального состояния новорожденных, а также возможности прогнозирования и ранней доклинической диагностики функционального нарушения.

§4.2. Прогнозирование развития дисфункционального состояния новорожденных

Выяснение причин заболевания, правильная их оценка необходимы не только для выбора метода лечения, но и для ранней диагностики, прогноза и соответствующей профилактики. Известно, что развитию дисфункционального состояния новорожденных способствуют многочисленные этиологические факторы: отягощенный акушерский анамнез, неблагоприятное состояние беременной (возраст, ожирение, иммунологическая несовместимость крови, вредные привычки), патология беременности, экстрагенитальные заболевания, патология родов [95, 258, 340]. Вполне вероятно, что патогенетическое действие причинных факторов проявляется в зависимости от их сочетания, влияние каждого фактора в отдельности - неоднозначно.

В связи с вышеизложенным, одной из задач диссертационной работы явилось обоснование возможности ранней диагностики и прогнозирования дисфункционального состояния новорожденных на основании выявления значимых факторов риска.

Недостаточность и противоречивость имеющейся в литературе информации, посвященной особенностям течения перинатального периода, состоянию новорожденных в период ранней адаптации от матерей с экстрагенитальной патологией, побудили нас провести проспективное наблюдение у матерей. Для выявления причинно-следственной связи между осложнениями беременности или заболеваниями, осложняющими беременность, и развитием дисфункционального состояния новорожденного на основании ретроспективного анализа (случай - контроль) нами были рассчитаны шанс и риск возникновения функциональных нарушений у новорожденных.

На основании ретроспективного анализа мы выбрали наиболее часто встречающиеся соматические заболевания и акушерскую патологию у матерей обследованных детей: ЖДА, заболевания ССС, хронические заболевания

системы пищеварения, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, метаболический синдром, многоводие, длительный безводный период, стремительные роды, тяжелая преэклампсия. Проспективный анализ всех этих данных позволяет выявить факторы риска, которые могут проявиться и ухудшить состояние новорожденного в первый месяц жизни.

Известно, что отдельное состояние, возникающее в перинатальном периоде, является ведущей причиной в перинатальном и младенческом возрасте. Поэтому особенно важно изыскать методы организационной и практической деятельности, которые способствовали бы изменению этих показателей к лучшему. Клинические проявления дисфункционального состояния у новорожденных характеризовались комплексом неспецифических и специфических симптомов и синдромов поражения различных органов и систем организма. Учитывались некоторые основные клинические ситуации:

- дисфункциональное состояние печени,
- дисфункциональное состояние почек,
- дисфункциональное состояние желудочно-кишечного тракта,
- дисфункциональное состояние респираторной системы,
- дисфункциональное состояние сердечно-сосудистой системы,
- дисфункциональное состояние ЦНС.

У 42 (55,3%) беременных с многоводием новорожденные родились с нарушением функции печени, у 34 (44,7%) женщин родились дети без признаков нарушений функции печени (табл. 4.2).

Расчетные данные показали, что риск развития нарушения функции печени у женщин с многоводием в 2,02 раза выше, чем у женщин без многоводия.

Из числа беременных с многоводием у 21 (27,6%) родились новорожденные с нарушением функции желудочно-кишечного тракта и у 55 (72,4%) – без признаков нарушения функции желудочно-кишечного тракта. В этой группе шансы развития и риск развития нарушения функции желудочно-

кишечного тракта были в 1,1 раза больше, чем в группе беременных без многоводия.

Таблица 4.2

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при многоводии у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	42	55,3	3,966	2,327
Дисфункциональное состояние почек	2	2,6	0,073	0,097
Дисфункциональное состояние ЖКТ	21	27,6	1,120	1,087
Дисфункциональное состояние респираторной системы	42	55,3	3,966	2,327
Дисфункциональное состояние ЦНС	3	3,9	0,111	0,146
дисфункциональное состояние ССС	6	7,9	0,235	0,295

Новорожденные с дисфункциональным состоянием респираторной системы родились у 42 (55,3%) беременных с многоводием. Шансы развития респираторного нарушения у новорожденных детей, рожденных от матерей с многоводием, в 3,28 раза больше, а риск развития в 2,02 раза выше, чем у женщин без многоводия.

У 79 (89,8%) беременных с длительным безводным периодом (табл. 4.3) родились новорожденные с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, у 9 (10,2%) – без признаков нарушения функции желудочно-кишечного тракта. В этой группе шансы развития нарушения функции желудочно-кишечного тракта в 19 раз больше. Риск развития нарушения функции желудочно-кишечного тракта в группе с длительным безводным периодом (более 24 часов при доношенном сроке) в 2,8 раза выше, чем в группе без длитель-

ного безводного периода (менее 18 часов и роды длились в среднем 14-18 часов).

Таблица 4.3

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при длительном безводном периоде у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	3	3,4	0,076	0,108
Дисфункциональное состояние почек	2	2,3	0,050	0,072
Дисфункциональное состояние ЖКТ	79	89,8	18,952	2,836
Дисфункциональное состояние респираторной системы	35	39,8	1,426	1,256
Дисфункциональное состояние ЦНС	61	69,3	4,878	2,190
Дисфункциональное состояние ССС	65	73,9	6,102	2,333

Новорожденные с нарушением функции ЦНС родились у 61 (69,3%) беременной с длительным безводным периодом. В этой группе шансы развития в 4,9 раза больше, а риск развития нарушения функции ЦНС в 2,2 раза выше.

Новорожденные с дисфункциональным состоянием сердечно-сосудистой системы родились у 65 (73,9%) беременных с длительным безводным периодом. Шанс развития дисфункционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от матерей с длительным безводным периодом, в 6,1 раза больше, а риск развития в 2,3 раза выше, чем у женщин без длительного безводного периода.

Среди беременных, у которых роды протекали стремительно (где продолжительность родов составило менее 6 часов, в среднем $4,5 \pm 0,7$ ч.), новорожденные с нарушением функции респираторной системы родились у 24

(35,8%), у 43 (64,2%) – без признаков нарушения функции респираторной системы (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при стремительных родах у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	4	6,0	0,200	0,278
Дисфункциональное состояние почек	-	-	-	-
Дисфункциональное состояние ЖКТ	-	-	-	-
Дисфункциональное состояние респираторной системы	24	35,8	1,758	1,486
Дисфункциональное состояние ЦНС	49	73,1	8,573	3,035
дисфункциональное состояние ССС	27	40,3	2,126	1,672

В этой группе беременных со стремительными родами шансы развития нарушения функции респираторной системы были в 1,8 раза больше, чем у беременных без стремительных родов, а риск развития в 1,5 раза выше. Дисфункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных в периоде ранней адаптации в этой группе встречалось в 27 (40,3%) случаях, шанс развития дисфункции в 2,1 раза больше, а риск развития в 1,7 раза выше.

В группе матерей, беременность которых протекала с тяжелой преэклампсией (табл. 4.5), соответственно у 77 (88,5 %) и 62 (71,3%) родились новорожденные с нарушением функции почки и с дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Шанс развития нарушения функции почки у новорожденных этой группы в 16,9 раза больше, а риск развития в 2,8 раза выше. Шанс развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у новорожденных

в период ранней адаптации в этой группе в 5,4 раза больше, риск развития в 2,2 раза выше. Кроме того, нарушение функции ЦНС у новорожденных этой группы встречалось в 46 (53%) случаях, шансы развития 2,5 раза больше, а риск развития в 1,7 раза выше.

Таблица 4.5

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при тяжелой преэклампсией у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	21	24,1	0,699	0,771
Дисфункциональное состояние почек	77	88,5	16,905	2,828
Дисфункциональное состояние ЖКТ	17	19,5	0,533	0,624
Дисфункциональное состояние респираторной системы	3	3,4	0,078	0,110
Дисфункциональное состояние ЦНС	46	52,9	2,463	1,690
Дисфункциональное состояние ССС	62	71,3	5,445	2,277

Среди матерей, беременность которых протекала с анемией умеренной и тяжелой степени (табл. 4.6), у 218 (88,6%) родились новорожденные с синдромом дисфункции сердечно-сосудистой системы, у 28 (11,4%) – без признаков нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Шанс развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у новорожденных в период ранней адаптации в данной группе в 1,08 раза больше, риск развития в 1,0 раза выше.

По нашим данным, у 26,3% матерей обследованных детей были заболевания сердечно-сосудистой системы (табл. 4.7), из них у 64 (87,7%) родились новорожденные с нарушением ЦНС, у 58 (79,5%) – с дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Шанс развития нарушения ЦНС и дисфункции

сердечно-сосудистой системы у новорожденных в период ранней адаптации в этой группе соответственно в 19,9 и 10,8 раза больше, а риск развития – в 3,3 и 3,0 раза выше.

Таблица 4.6

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при анемии умеренной и тяжелой степени у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	абс.	%	0,930	0,991
Дисфункциональное состояние почек	168	68,3	0,300	0,778
Дисфункциональное состояние ЖКТ	56	22,8	0,041	0,259
Дисфункциональное состояние респираторной системы	43	17,5	0,029	0,199
Дисфункциональное состояние ЦНС	195	79,3	0,532	0,903
Дисфункциональное состояние ССС	218	88,6	1,083	1,009

На основании ретроспективного анализа у 34,9% матерей обследованных детей были обнаружены хронические заболевания системы пищеварения. Из них у 73 (75,2%) родились дети с нарушением функции печени, у 24 (24,7%) – без признаков нарушения функции печени (табл. 4.8).

В группе беременных с хроническим заболеванием ЖКТ шанс развития нарушений функции печени в 5,7 раза больше, чем у беременных без хронического заболевания ЖКТ.

Риск развития нарушения функции печени в группе с хроническим заболеванием ЖКТ в 2,2 раза выше, чем в группе без хронических заболеваний ЖКТ. У 84 (86,6%) таких женщин родились дети с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, у 35 (36%) – с нарушением функции ЦНС. Шанс

развития нарушений функции желудочно-кишечного тракта и энцефалопатий в 12,05 и 1,05 раза больше, а риск развития – в 2,5 и 1,03 раза выше.

Таблица 4.7

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при заболеваниях сердечно-сосудистой системы у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	2	2,7	0,079	0,104
Дисфункциональное состояние почек	4	5,5	0,163	0,209
Дисфункциональное состояние ЖКТ	-	-	0,000	0,000
Дисфункциональное состояние респираторной системы	18	24,7	0,919	0,939
Дисфункциональное состояние ЦНС	64	87,7	19,970	3,339
дисфункциональное состояние ССС	58	79,5	10,858	3,026

По нашим данным, хронический тубулоинтерстициальный нефрит из перенесенных заболеваний занимал у матерей второе место. У 65 (55,5%) из этих женщин родились новорожденные с нарушением функции ЦНС, у 97 (82,9%) – дети с синдромом дисфункции сердечно-сосудистой системы (табл. 4.9). Шанс развития нарушения функции ЦНС и дисфункции сердечно-сосудистой системы соответственно в 1,7 и 6,7 раза больше, а риск развития в 1,3 и 1,9 раза выше.

У 85 (30%) матерей, беременность которых протекала с метаболическим синдромом, и все рожденные дети в период ранней адаптации показали клинические проявления всех изучаемых дисфункциональных состояний (табл. 4.10).

Таблица 4.8

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при хронических заболеваниях системы пищеварения у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	73	75,3	5,676	2,157
Дисфункциональное состояние почек	-	-	0,000	0,000
Дисфункциональное состояние ЖКТ	84	86,6	12,057	2,482
Дисфункциональное состояние респираторной системы	-	-	0,000	0,000
Дисфункциональное состояние ЦНС	35	36,1	1,053	1,034
дисфункциональное состояние ССС	8	8,2	0,168	0,236

Таблица 4.9

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при хроническим тубулоинтерстициальном нефрите

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	абс.		
Дисфункциональное состояние печени	4	3,4	0,049	0,081
Дисфункциональное состояние почек	47	40,2	0,924	0,954
Дисфункциональное состояние ЖКТ	3	2,6	0,036	0,061
Дисфункциональное состояние респираторной системы	7	6,0	0,088	0,142
Дисфункциональное состояние ЦНС	65	55,6	1,720	1,320
Дисфункциональное состояние ССС	97	82,9	6,674	1,970

Таблица 4.10

Шанс и риск развития дисфункциональное состояние новорожденных детей при метаболическом синдроме у матерей

Дисфункции системы	Кол-во случаев		Шанс развития	Риск развития
	абс.	%		
Дисфункциональное состояние печени	73	85,8	13,8	2,8
Дисфункциональное состояние почек	69	81,2	9,8	2,6
Дисфункциональное состояние ЖКТ	57	60,05	4,6	2,2
Дисфункциональное состояние респираторной системы	47	55,3	2,8	1,8
Дисфункциональное состояние ЦНС	76	89,4	19,2	2,9
Дисфункциональное состояние ССС	85	100		3,3

Изученные факторы риска убедительно свидетельствуют о том, что для развития дисфункциональных состояний у новорожденных детей в период ранней адаптации способствуют, отягощенный акушерский анамнез, неблагоприятное состояние беременной, патология беременности, экстрагени- тальные заболевания, патология родов. Количество % случаев указано в таблице 4.11.

Вполне вероятно, что патогенетическое действие этих факторов проявляется в зависимости от их сочетания, влияние каждого фактора в отдельности – неоднозначно. Ранняя идентификация предпосылок к функциональным нарушениям является актуальной для профилактики патологических состояний и последующих осложнений.

Таблица 4.11

Патогенетические звенья дисфункциональных состояний
у новорожденных, (% случаев встречаемости)

ЭГЗ / ДФС	Печени	Почки	ЖКТ	ЦНС	ССС	Респираторная система
Анемия	86,9	88,5	-	89,4	71,3	-
Заболевание ССС	-	-	-	87,7%	79,5	-
Заболевание ЖКТ	72,2	-	86,6	36,06		-
Хр. тубуло интерстициальный нефрит	-	31,3%	-	55,5	82,9	-
Многоводие	55,5	-	27,6	-	-	55,5
Длительный безводный период	-	-	89,8	63,3	73,9	39,8
Стремительный род	-	-	-	73,1	40,3	35,8
Метаболический синдром	85,8	81,2	60,05	89,4	70	55,3
Прэклампсия	-	88,5		52,9	71,3	-

§4.3. Функционально-метаболическая активность эндотелиальной системы у новорожденных

Состояние эндотелиальной системы и его взаимосвязи поможет глубже понять патогенез дисфункциональных состояний новорожденных, что будет способствовать совершенствованию их диагностики и лечению.

Вместе с тем в ряду основных остаются вопросы ранней диагностики, определяющих неблагоприятные исходы функциональных нарушений.

Была исследована пуповинная кровь 85 доношенных новорожденных, рожденных от матерей с ЭГЗ. Новорожденные были разделены на группы в соответствии с рекомендациями Ю. И. Барашнева [28, с. 20]. 1-я группа состояла из 25 младенца с низким (перинатальным риском) ПР. 2-я группа включала 20 - с повышенным ПР и 3-я группа - 18 с высоким ПР. Контроль-

ная группа- 20 новорожденные с нормальным развитием, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и родов.

Проведенные исследования показали достоверное увеличение уровня стабильных метаболитов оксида азота в пуповинной крови новорожденных (табл. 4.12). Степень повышения уровня стабильных метаболитов оксида азота напрямую зависел от степени выраженности перинатальных факторов риска, достоверно превышая значения контрольной группы новорожденных в 1,09; 1,4 и 1,8 раза, соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах.

Таблица 4.12

Показатели системы оксида азота в пуповинной крови новорожденных

Группы	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/л/мин	iNOS, мкмоль/л/мин	ONOO ⁻ , мкмоль/л/мин
КГ, n=20	8,3±0,36	12,5±0,82	0,48±0,07	0,12±0,01
1-я гр, n=25	9,1±0,30	11,3±0,52	0,57±0,03	0,15±0,01*
2-я гр., n=20	11,4±0,48***	10,1±0,48*	0,73±0,03**	0,18±0,01***
3-я гр., n=18	14,9±0,74***	8,8±0,40***	0,86±0,04***	0,23±0,02

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Полученные нами данные, видимо, обусловлены развитием гипоксии, тяжесть которой зависела от наличия факторов риска. Следует сказать, что NO оказывает разнообразные гомеостатические воздействия как активатор растворимой гуанилатциклазы, стимулятор нейронов, нейротрансмиттер периферической нервной системы и регулятор сокращения гладкой мускулатуры и сосудистого эндотелия. Кроме того, NO участвует в формировании обонятельной памяти, синаптических связей и их ремоделировании. Одним из главных условий ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия, что связывают преимущественно с действием NO. Повышение проницаемости сосудов необходимо для выхода белков плазмы крови, и в первую очередь - фибриногена, что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов.

Образование NO в клетках катализирует сложный Ca^{2+} -зависимый фермент NO-синтаза. В состав фермента входит гем, необходимы два флавиновых кофермента ФАД и ФМН, $\text{H}_4\text{БП}$, а также ионы Zn^{2+} . Аминокислота аргинин служит в организме источником NO. Следует сказать, что в норме оксид азота постоянно синтезируется эндотелием в микромолярных концентрациях при участии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Она продуцируется различными типами клеток, но в наибольшей степени эндотелиоцитами сосудов и кардиомиоцитами. NO, продуцируемый эндотелиальными клетками и высвобождающийся в кровяное русло, выполняет функцию вазодилататора, регулирующего реологические свойства крови и кровяное давление. Это вызывает снижение силы сердечных сокращений, регулирует тонус сосудов. Кроме этого, NO-радикал участвует в регуляции скорости апоптоза, предотвращает агрегацию тромбоцитов и тромбоз, регулирует секрецию медиаторов и гормонов. Хотя eNOS экспрессируется постоянно, ее уровень повышается при напряжении сдвига, физической нагрузке, хронической гипоксии, сердечной недостаточности.

Определение активности eNOS у новорожденных с ПР показало достоверное угнетение. Наибольшее ее ингибирование было отмечено у новорожденных с 3-й степенью ПР в 1, 4 раза. Согласно данным литературы, в сердечно-сосудистой системе eNOS выполняет защитную функцию. При сравнении функции eNOS и nNOS показано, что именно eNOS защищает от ишемии головной мозг, поддерживая циркуляцию крови в его сосудах. Возможно, что наблюдаемое нами снижение активности eNOS в пуповинной крови новорожденных с ПР является усугубляющим моментом в формировании энцефалопатий, выраженность которых в наших исследованиях совпадала со степенью снижения активности eNOS.

Другим источником образования оксида азота является индуцибельная синтаза (iNOS), которая была впервые выделена из макрофагов при их активации цитокинами или эндотоксином. В большинстве случаев она синтезиру-

ется индуцибельно при воспалительной реакции и по сравнению с другими изоформами активность iNOS в наименьшей степени зависит от концентрации Ca^{2+} . Наиболее важная функция iNOS - это ответ на инфекцию, обусловленный макрофагами. Поэтому повышенный уровень iNOS может свидетельствовать о различных патологиях: септическом шоке, гиперактивации макрофагов при инфекциях бактериальной природы, при воспалительных процессах. В результате гиперпродукции NO кровяное давление может значительно снижаться, что приводит к полиорганной дисфункции.

Анализ данного показателя у новорожденных исследования показал достоверное повышение ее активности в 1,2; 1,5 и 1,8 раза, соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Такая экспрессия фермента совпадала с высоким уровнем оксида азота и, вследствие развития гиперпродукции может приводить к развитию полиорганной недостаточности у обследованных новорожденных. Следует сказать, более высокая экспрессия индуцибельной формы синтазы оксида азота была отмечена у новорожденных с внутриутробной инфекцией при наличии у матерей инфекционного фактора.

Такая гиперпродукция оксида азота может приводить к его взаимодействию с активными формами кислорода, образуя высокотоксичное соединение – пероксинитрит. Протонированная форма пероксинитрита (ONOO) является сильным окислителем и может вызывать уменьшение сульфгидрильных (-SH) групп, окисление различных молекул. По повреждающему эффекту это напоминает действие $\text{OH}\cdot$. В результате возникают разрывы ДНК, окисляются белки, происходит нитрование остатков ароматических аминокислот в белках (в частности образование нитротирозина). Пероксинитрит может реагировать с другими компонентами, присутствующими высокой концентрации, такими как H_2O или CO_2 . Образующиеся продукты опосредуют многие повреждающие эффекты на уровне клетки и целостного организма. Учитывая его сильное окислительное действие, мы исследовали уровень данного соединения в пуповинной крови новорожденных. Проведенные нами

исследования показали статистически значимое его увеличение в 1,25; 1,5 и 1,9 раза, соответственно группам 1-й, 2-й и 3-й степени ПР. Полученные нами данные свидетельствуют о токсическом действии данного метаболита на организм новорожденных, что совпадает с высокой частотой наблюдаемых у новорожденных осложнений.

Учитывая полученные нами данные, можно предположить, что высокий уровень NO в венозной крови доношенных и недоношенных новорожденных был обусловлен именно этим ферментом. Свидетельством тому служит наличие сильной коррелятивной связи с I, II и III степенью ПР: $r = + 0,56$ ($P < 0,05$); 0,68 и 0,77 ($P < 0,001$), соответственно группам.

На фоне увеличения уровня NO в пуповинной крови новорожденных была установлена высокая скорость образования O_2^- , интенсивности увеличения которого соответствовала степени ПР и сроку рождения новорожденных (рис. 4.5).

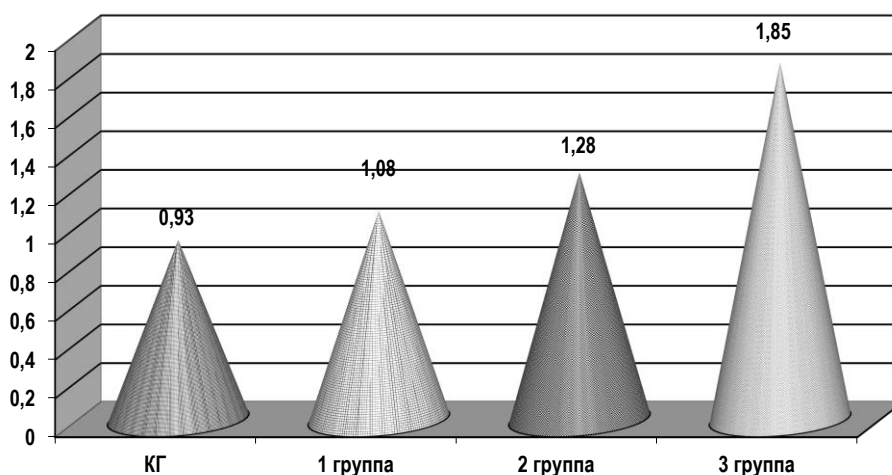


Рис. 4.5. Содержание активных радикалов кислорода (мкмоль/л/мин) в пуповинной крови новорожденных.

Его уровень в 1-й, 2-й и 3-й группах у младенцев статистически значимо возрастал до $1,08 \pm 0,04$ ($P < 0,05$); $1,28 \pm 0,06$ и $1,85 \pm 0,09$ мкмоль/л/мин ($P < 0,001$), при значении данного показателя у новорожденных с физиологиче-

ческим течением беременности $0,93 \pm 0,04$ мкмоль/л/мин. Полученные нами данные совпадают с высоким уровнем пероксинитрита в обследованных группах новорожденных и указывают на важную роль свободно-радикальных процессов в развитии патологии новорожденных.

Следует сказать, что активизации свободно-радикальных процессов противостоит антиоксидантная защита организма, включающая ферментные и неферментные компоненты. Начальным защитным этапом является СОД, блокирующая свободно-радикальные процессы. Исследование активности СОД у новорожденных с I степенью ПР по сравнению с показателями контрольной группы достоверно увеличивалась до $5897,2 \pm 19,1$ усл.ед. ($P < 0,001$), имела лишь тенденцию к увеличению во второй, составляя $4664,2 \pm 200,2$ усл.ед. ($P < 0,001$) с III степенью ПР достоверно снизилась до $4119,2 \pm 181,1$ усл.ед. ($P > 0,05$), при значении этого показателя у новорожденных с физиологическим течением беременности $3886,6 \pm 86,3$ усл.ед. (рис. 4.6).

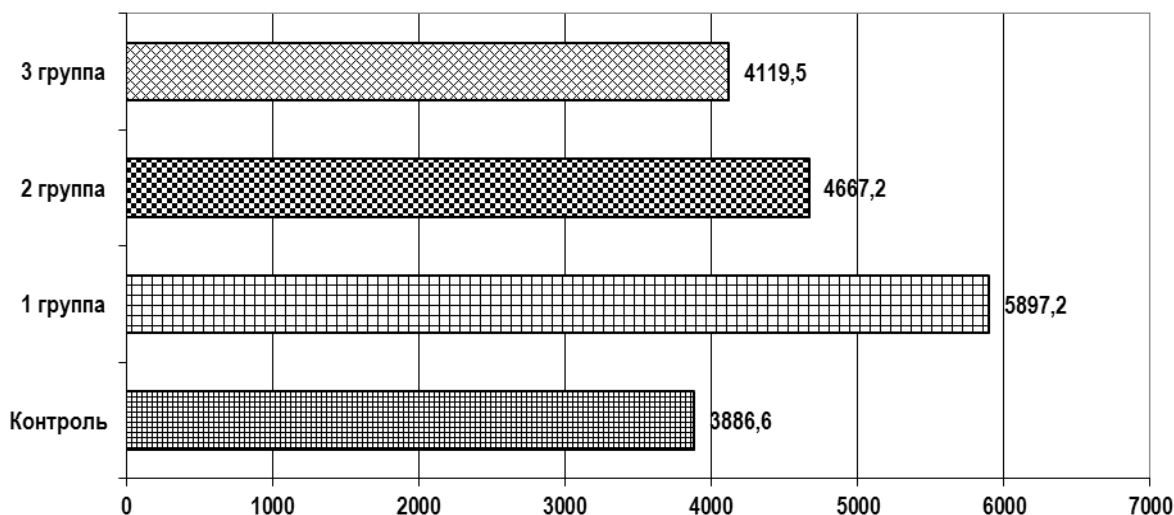


Рис. 4.6. Активность СОД (усл.ед.) в пуповинной крови новорожденных

Проведенные исследования показали, что нарушения в NO-системе пуповинной крови новорожденных увеличиваются в зависимости от степени ПР (рис.4.7). Повышение уровня NO происходит вследствие активации НР реакции, которая способствует сохранению состояния клеточных мембран на

стабильном уровне. Увеличение активности СОД у новорожденных с I степенью ПР, вероятно, соответствует данному процессу, направленному на защиту и сохранение стабильности мембран, метаболических систем в тканях организма от окислительного разрушения O_2^- . В то же время высокий уровень O_2^- может быть одним из важных факторов ингибиции и модификации мембранозависимых ферментативных систем, включая СОД, из-за непосредственной активации реакций свободных радикалов и процессов перекисного окисления липидов.

Таким образом, нами были сделаны выводы: Установлено, что усиление синтеза NO является компенсаторно-адаптационной реакцией, направленной на сохранение микроциркуляторных гемодинамических процессов в органах и системах новорожденных. В формировании функциональных нарушений у новорожденных, родившихся с фактором риска, большое значение имеет развитие эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушением барьерной функции эндотелия сосудов, в частности нарушением его проницаемости и межклеточной интеграции.

Алгоритм предполагаемого механизма появления клинических симптомов у новорожденных с ПР с вовлечением активности NO-системы в пуповинной и венозной крови

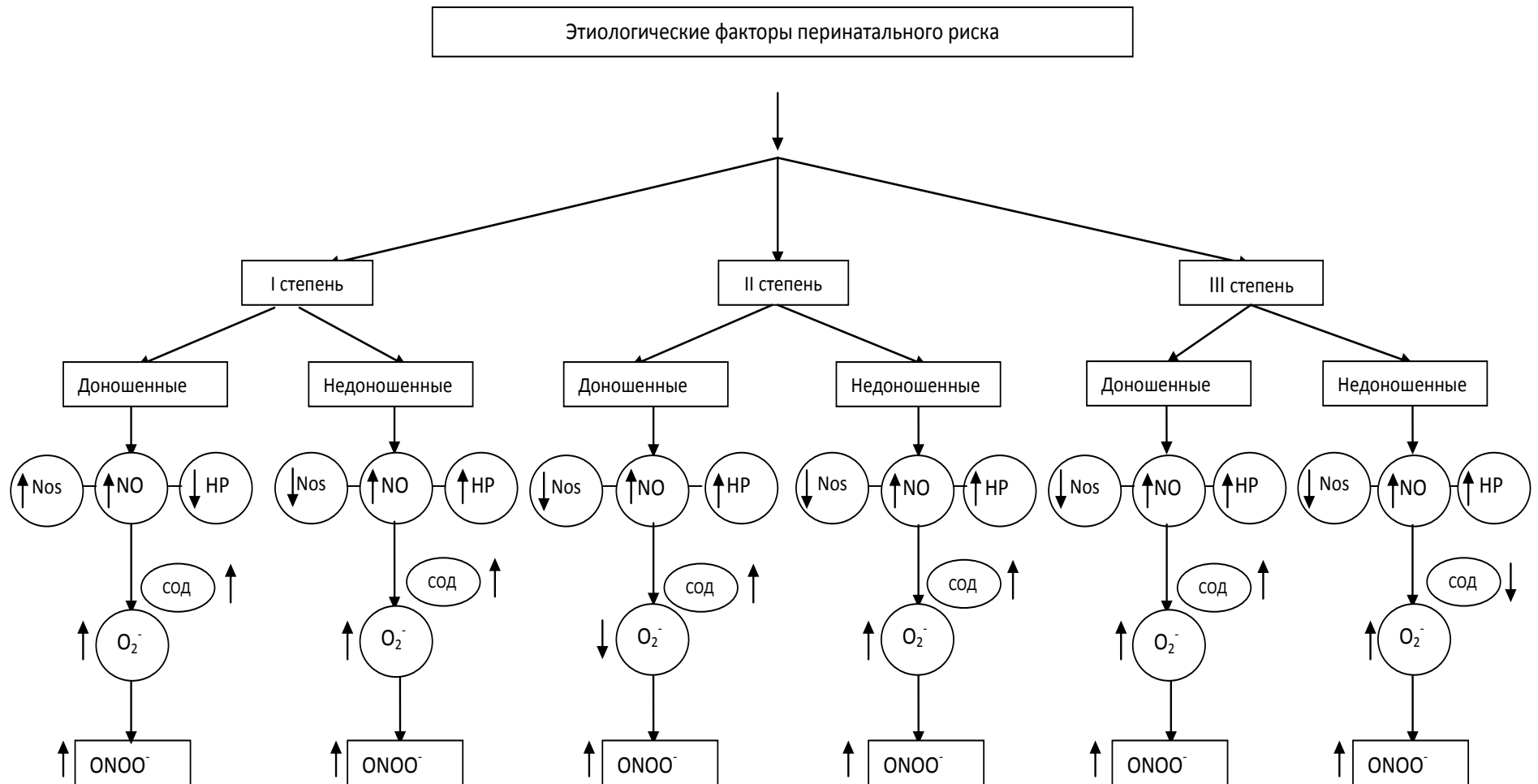


Рис. 4.7. Показатели состояния NO-системы в пуповинной крови новорожденных в зависимости от степени перинатального риска.

∓- данные статистически не отличаются от контроля; ↑- статистически значимо повышено; ↓- статистически значимо снижено

§4.4. Интерфероновая система у новорожденных в период постнатальной адаптации

Состояние системы интерферона у человека некретного возраста, параметрами гомеостаза. Не является исключением и интерфероновая система новорожденных. Поэтому механически сравнивать определяет его иммунологическую зрелость. Каждый период развития организма определяется своими специфическими, характерными для ко параметры иммунитета новорожденного с таковыми у взрослого человека не правомерно, так как иммунная система данного периода позволяет ребенку сохранить гомеостаз, поддерживать витальные функции в меняющихся для него условиях окружающей среды.

Уровень ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови определяли у 110 практически здоровых новорожденных детей 3-4 дней жизни, родившихся от здоровых женщин (20-24 лет) с благоприятным течением беременности и родов, а также благоприятным течением раннего неонатального периода. За ИФН-статус принимали титры ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови, свидетельствующие об ИФН-продуцирующей способности иммуноцитов.

Содержание ИФН- α в сыворотке крови здоровых новорожденных варьировало от 0,6 до 114,5 пг/мл. Содержание ИФН- γ в сыворотке крови здоровых новорожденных также колебалось в широких пределах от 0,0 до 1568,8 пг/мл.

В 1-ю группу были включены 35 детей с низким уровнем ИФН- α от 0,6 до 0,8 пг/мл (в среднем $0,7 \pm 0,03$ пг/мл) и полным отсутствием ИФН- γ (в среднем 0 ± 0 пг/мл). Во 2-ю группу были включены 37 детей с уровнем ИФН- α от 1,9 до 2,9 пг/мл (в среднем $2,6 \pm 0,12$ пг/мл) и ИФН- γ от 17,6 до 59,4 пг/мл (в среднем $31,6 \pm 3,59$ пг/мл). В 3-ю группу вошли 38 детей с высоким ИФН статусом, т.е. уровень ИФН- α колебался от 69,9 до 114,5 пг/мл (в среднем $90,0 \pm 3,2$ пг/мл) и ИФН- γ от 891,8 до 1568,8 пг/мл (в среднем $1239,6 \pm 53,8$ пг/мл). 1-ю группу мы условно назвали «новорожденные с нулевым интерфероновым статусом», 2-ю группу – «условно здоровые новорожденные», 3-ю

группу – «новорожденные с высоким интерфероновым статусом» (табл. 4.13). Такое деление детей объясняется разнообразием интерферонового показателя в ранних неонатальных периодах у новорожденного.

Таблица 4.13

Содержание интерферонов в сыворотке крови практически здоровых новорожденных, $M \pm m$

Содержание интерферонов, пг/мл	Группы новорожденных				
	1-я, n=35	2-я, n=37	P	3-я, n=38	P
ИФН- α	0,7 \pm 0,03	2,6 \pm 0,12	<0,001	90,05 \pm 3,2	<0,001
ИФН- γ	0 \pm 0	31,6 \pm 3,59	<0,001	1239,6 \pm 53,8	<0,001

Исследованиями ряда авторов установлено, что у новорожденных детей в сыворотке крови циркулирует значительное количество «раннего» интерферона [65, с.176; 109, с. 3; 183, с.196]. Анализ имеющихся данных литературы позволяет рассматривать действие «раннего» интерферона не столько на защиту, сколько на развитие и дифференциацию клеток плода. Следует сказать, что в исследованиях Ф. И. Ершова и соавт. [101, с. 446] была установлена взаимосвязь снижения продукции «раннего» интерферона и отклонений от нормы развития плода у беременных женщин.

Поскольку на первой неделе жизни интерпретация интерферонового статуса новорожденных имеет свои сложности в связи с недостаточной контролируемостью выброса α - и γ интерферонов, видимо, выявленные различия можно расценивать как временное биологически целесообразное иммунокомпромиссное состояние. Оно может быть связано с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и адаптационным периодом, каждое звено которой сопровождается соответствующим профилем гормонов и цитокинов. Это происходит в результате непрерывной смены механизмов адаптации на всех уровнях регуляции.

В клинической практике низкое содержание ИФН- γ в сыворотке крови

у новорожденных принято считать диагностическим критерием внутриутробной инфекции плода [120, с. 15; 237, с. 9]. По нашим данным, у новорожденных, родившихся от здоровых женщин с благоприятным течением беременности и родов, а также благоприятным течением раннего неонатального периода, наблюдается недостаточно контролируемый выброс α - и γ интерферонов. Согласно данным литературы, у детей раннего возраста функции ИФН направлены в большей степени на регуляцию развития, чем на антиинфекционную защиту [114, с. 5; 233, с. 63].

Учитывая вышеизложенные, а также для более полной оценки физиологического и функционального состояния интерферона представляло интерес изучение уровня интерфероновой системы в катамнезе. Так как состояние системы интерферона у новорожденного определяет его иммунологическую зрелость, мы изучили динамику изменения содержания интерферонов у детей трех групп. Такой подход позволит дифференцированно проводить лечебно-профилактические мероприятия и определять прогноз перинатального риска.

Катамнестические исследования, проведенные на третьем месяце жизни новорожденных, позволили установить ряд механизмов снижения неспецифической резистентности раннего этапа онтогенеза и ее взаимосвязь с несовершенством функционирования системы интерферона (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Содержание интерферонов (пг/мл) сыворотки крови практически здоровых детей, $M \pm m$

Группа	3-й день жизни		3-месячный возраст	
	α -ИФН	γ -ИФН	α -ИФН	γ -ИФН
1 группа	0,7±0,03	-	7,2±0,10***	35,3±0,13***
2 группа	2,6±0,12	31,6±0,13	8,3±0,12***	36,5±0,17***
3 группа	90,05±3,2	1239,6±53,8	47,5±0,15***	0,16±0,03***

Примечание. * - различия относительно данных 3-го дня жизни значимы (***) - $P < 0,001$.

Как видно из приведенных данных, у новорожденных 1-й группы с исходно «нулевым уровнем интерферонов» к 3-му месяцу жизни содержание α -ИФН статистически значимо возрастает в 10,3 раза, ИФН- γ – более, чем в 35 раз. У детей 2-й группы эти показатели увеличивались соответственно в 3,2 и 1,2 раза. У детей 3-й группы с исходно высоким уровнем интерферонов наблюдалось резкое снижение выработки интерферонов: содержание ИФН- α достоверно снизилось в 19 раз, ИФН- γ – в 7748 раз. При этом, если показатели интерферонов статуса у новорожденных 1-й и 2-й групп в 3-месячном возрасте приблизительно одинаковы, то в 3-й группе уровень ИФН- α все еще достоверно превышает показатели 1-й и 2-й групп в 6,6 и 5,7 раз, а содержание ИФН- γ статистически значимо ниже в 220,6 и 228 раз из-за резкого снижения синтеза данного интерферона. Можно предположить, что изменение интерферонов статуса у новорожденных является ответной реакцией на экстремальные воздействия во время беременности и родов, а также в раннем неонатальном периоде. Согласно полученным катamnестическим данным «новорожденные с нулевым интерфероновым статусом» и из группы – «условно здоровых новорожденных» можно прогнозировать как группы с благоприятным течением, а 3-ью группу – «новорожденные с высоким интерфероновым статусом» прогнозировали как неблагоприятное.

Учитывая, что уровень ИФН- γ в сыворотке крови является диагностическим критерием инфицирования, можно предположить, что резкое снижение его содержания будет predispose к развитию инфекционно-воспалительных процессов.

Проведенные исследования показали predisposed детей 3-й группы к развитию ОРИ и инфекций нижних отделов дыхательных путей. Так, если заболеваемость ОРИ за период новорожденности составила 3,5%, то в дальнейшем по мере снижения уровня ИФН- γ частота данной патологии возросла в 18 раз и отмечалась у 63% обследованных детей. Пневмония раз-

вились у 37,1 и 96,3% детей, причем по мере снижения выработки ИФН- γ заболеваемость этим патологиям возросла в 2,6 раза по сравнению с периодом новорожденности.

Острые респираторные вирусные инфекции на 1-3 месяцах жизни перенесли 63% детей, во втором полугодии жизни число периодически повторяющихся у детей ОРВИ возросло до 73%. Следовательно, можно сказать, что высокий уровень ИФН- γ у новорожденных и резкое его снижение в дальнейшем является фактором, предрасполагающим к развитию инфекций органов дыхательной системы. Это позволит выделить группу риска часто болеющих детей и проводить среди них профилактические мероприятия по снижению заболеваемости.

Для выяснения данного предположения мы исследовали заболеваемость детей этой группы в исследуемом промежутке времени (рис. 4.2).

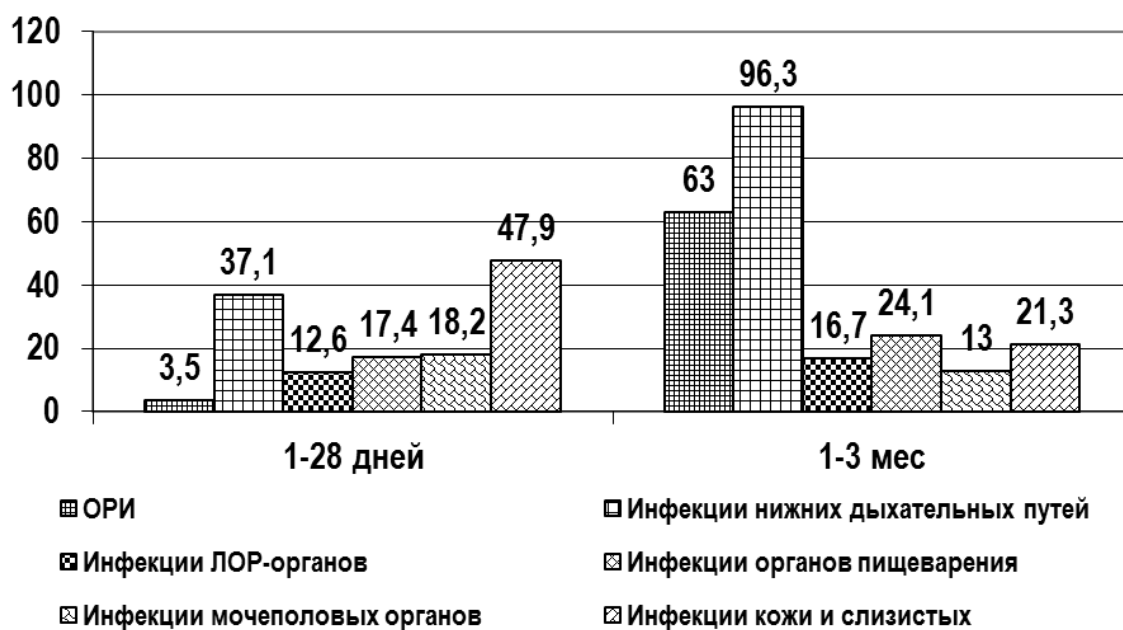


Рис. 4.2. Частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний у детей 3-й группы в исследуемом промежутке времени.

В то же время инфекции ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей выявлялись с одинаковой частотой в течение всего периода наблюдения. Частота инфекции кожи и слизистых по мере снижения уровня ИФН- γ заметно снижались. Видимо, это было обусловлено в основ-

ном высокой частотой мацерации кожи и слизистых в период новорожденности, вследствие массивной контаминации микроорганизмов из окружающей среды.

Несостоятельность иммунной системы детей из «неблагоприятной» группы, на наш взгляд, является фактором угнетения иммунного ответа на повреждающий фактор и определяет высокую частоту инфицирования и рецидивирующего течения инфекционно-воспалительных заболеваний. Видимо, несостоятельность интерфероновой системы данной группы детей не позволяет выработать полноценный иммунный ответ на повреждающий фактор – это определяет высокую частоту инфицирования и рецидивирующего течения инфекционно-воспалительных заболеваний.

Резюме. В данной главе приведены результаты изучения анализа вероятности развития дисфункционального состояния у новорожденных в зависимости от патологии матери. При этом большое внимание уделено оценке факторов риска развития дисфункционального состояния у новорожденных.

Приведенные данные исследования убедительно свидетельствуют, для прогнозирования развития дисфункциональных состояний у новорожденных детей в период ранней адаптации необходимо учитывать ведущие факторы риска (экстрагенитальные заболевания матерей) и клинико-параклинические маркеры (перинатальная патология, отклонения от нормы лабораторных показателей) дезадаптации.

На основании проведенного исследования по изучению анализа вероятности развития дисфункционального состояния новорожденных можно сделать заключение:

Впервые изучено влияние нездоровья матерей, особенностей течения беременности и родов на развитие дисфункциональных состояний новорожденных по стандартам Good Clinical Practice (GCP);

Определены ведущие факторы риска у матери, соотношение шансов, наличие которых повышает вероятность дезадаптации новорожденных;

Причинно-следственная связь (выявленная по стандартам Good Clinical Practice (GCP)) между осложнениями беременности или заболеваниями, осложняющими беременность, и развитием дисфункционального состояния новорожденного, позволяет с большой долей вероятности прогнозировать шанс и риск возникновения функциональных нарушений у новорожденных, что важно для ранней диагностики и адекватной терапии.

Выявлены факторы неблагоприятного антенатального анамнеза матери:

- риск развития функциональных нарушений печени у новорожденных, рожденных от матерей с многоводием в 2,3 раза выше; с анемией - в 3,1 раза, с хроническими заболеваниями ЖКТ- в 2,2; с эндокринным заболеванием- в 2,8 раза выше, чем у здоровых матерей;

- риск развития функциональных нарушений почек у новорожденных, рожденных от матерей с анемией и преэклампсией в 2,8 раза выше, с эндокринными заболеваниями- в 2,6 раза;

- риск развития функциональных нарушений ЖКТ у новорожденных, рожденных от матерей с многоводием в 1,1 раза выше, с длительным безводным периодом - в 2,8 раза выше, с заболеванием ЖКТ- в 2,5; с эндокринными заболеваниями- в 2,2 раза выше;

- риск развития функциональных нарушений ЦНС и ССС у новорожденных, рожденных от матерей с экстрагенитальными заболеваниями в 1,3 – 3,4 раза выше;

- риск развития функциональных нарушений респираторной системы у новорожденных, рожденных от матерей с многоводием в 2,3 раза выше, с длительным безводным периодом - в 1,3 раза, со стремительными родами в 1,5 раза, с эндокринными заболеваниями - в 1,8 раза выше.

- разнообразие патологических состояний, приводящих к их развитию, усиливает значение своевременной диагностики дисфункциональных состоя-

ний и правильной оценки тяжести нарушений для снижения перинатальной заболеваемости, и смертности;

- в формировании функциональных нарушений у новорожденных, родившихся с фактором риска, большое значение имеет развитие эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушением барьерной функции эндотелия сосудов, в частности нарушением его проницаемости и межклеточной интеграции;

- при анализе интерферонового статуса отмечена, что на первой неделе жизни интерпретация интерферонового статуса новорожденных имеет свои сложности в связи с недостаточной контролируемостью выброса α - и γ -интерферонов, видимо, выявленные различия можно расценивать как временное биологически целесообразное иммунокомпромиссное состояние. Оно может быть связано с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и адаптационным периодом, каждое звено которой сопровождается соответствующим профилем гормонов и цитокинов. Так как, это происходит в результате непрерывной смены механизмов адаптации на всех уровнях регуляции. Согласно, данным литературы, у детей раннего возраста функции ИФН направлены в большей степени на регуляцию развития, чем на антиинфекционную защиту [114, с. 5; 233, с. 63].

Глава V. ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КАТАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ранний неонатальный период (этот небольшой отрезок времени) имеет для судьбы новорожденного ребенка большее значение, чем любой следующий. В настоящее время сравнительные исследования состояния здоровья детей убедительно показывают, что «уровень здоровья» популяции имеет специфику, обусловленную своеобразием взаимоотношения «мать и дитя».

Приоритетным направлением в педиатрии является развитие превентивной и профилактической неонатологии, основанной на распознавании факторов риска заболевания, проведении комплекса профилактических мероприятий. Выяснение причин заболевания, правильная их оценка необходимы не только для выбора метода лечения, но и для ранней диагностики, прогноза и соответствующей профилактики.

Учитывая влияние функциональных нарушений у новорожденных, в период адаптации, большой интерес представляет изучение оценки физиологического и функционального состояния всех органов и систем младенца в катамнезе.

Был проведен тщательный анализ катамнестических данных детей до и 3-летнего возраста проспективной группы. При этом учитывали наиболее часто встречаемые в анамнезе соматические заболевания: респираторные заболевания, вегетососудистую дистонию, пиелонефрит, колит и диарею. Часто встречаемые соматические заболевания в катамнезе у детей перенесших дисфункциональные нарушения в раннем неонатальном периоде представлены в таблице 5.1. Как видно из приведенных данных, у абсолютного большинства новорожденных дисфункциональные состояния протекали с осложнениями.

Таблица 5.1

Клинический прогноз дисфункциональных состояний в катамнезе

Дисфункциональные состояния	Продолжительность нарушений функций	Катамнез (количество случаев)
ЦНС n=165	До 30-40 дней. возраста	ВВД 43%
ССС n=29	До 3-х мес. (бледность, цианоз систолический шум)	ВВД 100% ЧРЗ 68%
Респираторная система n=25	24 час.	ЧРЗ 14%
ЖКТ n=172	До 3-х мес.	ВВД 76% Диарея 79% Пиелонефрит 69%
Печень n=87	До 3-х мес.	ВВД 68% Запор 79%
Почки n=26	До 3-х мес.	Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря 89%
ИФН n=38	6- мес.	ЧРЗ 100%

Итак, при дисфункциональном состоянии ЦНС в 43% случаев обнаружили вегетовисцеральную дисфункцию (ВВД). По данным Ю. И. Барашнева и А. В. Розанова (2006) [28], у 47 % новорожденных, перенесших легкую степень гипоксии, диагностирована вегетовисцеральная дисфункция (ВВД). Это подтверждают результаты нашего исследования.

При дисфункции ССС в 100% случаях мы выявили в катамнезе ВСД, и в 68%- частые респираторные заболевания (ЧРЗ); по данным Н. П. Котлуковой и Л. В. Симоновой (2010) [200, с. 6], у новорожденных, перенесших, миокардиальную дисфункцию установлены нарушения питания (гипотрофия) и частые респираторные заболевания с сопутствующим кардитом.

Эти данные подтверждены также в работах последних лет: после проведенного исследования отдаленных последствий перинатальной патологии стало очевидно, что неврологические, перинатально обусловленные нарушения у младенцев не исчезают бесследно. Постгипоксические поражения ор-

ганов и систем у новорожденных к концу неонатального периода могут трансформироваться в хронические заболевания, что, несомненно, ухудшает состояние здоровья детей, перенесших перинатальную гипоксию, а в наиболее тяжелых случаях может служить причиной инвалидизации [104, с. 207].

При дисфункциональном состоянии респираторной системы у 14% детей обнаружили частые респираторные заболевания. Исследования Г. Хеланда и К. К. Лодрупа (2016) [315, с. 1683] подтверждают, что снижение функциональной способности легких в течение первых дней после рождения, является фактором риска развития астмы и обструктивного поражения дыхательных путей у детей в течение первых 10 лет жизни.

При дисфункции печени ВСД и запор были выявлены у 78 и 81% детей. При дисфункции ЖКТ в 76% случаях мы обнаружили ВСД и 81% диарею, кроме того, в 69% случаев мы обнаружили пиелонефрит. Полученные данные согласуются с мнением В. В. Дина с соавторами (2006), которые описали наблюдения у новорожденных и детей первого года жизни: в 75-85 % возбудителем при пиелонефрите является кишечная палочка, до 33% *Proteus*, до 12% *St. aureus*. Авторы в своих работах доказали, что до 10 лет при пиелонефрите также часто высевается кишечная палочка (до 85%) и *St. aureus* (до 30%). Похожие данные приводит Ф.И. Ершова (2000), согласно которым низкие концентрации кишечной палочки вызывают развитие неустойчивых нарушений ЦНС у детей. Результаты нашего исследования подтверждают это [99, с. 122].

При дисфункции почек в 89% случаев мы обнаружили нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, исследования О. Л. Чугуновой (2016) [238, с. 734] подтверждают, что у детей, перенесших гипоксическую нефропатию в периоде новорожденности, наиболее часто при динамическом наблюдении выявляется нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (примерно у 50% детей), реже - обменная нефропатия и пиелонефрит. У 25% детей, на фоне ле-

чебно - реабилитационных мероприятий, отмечалось полное восстановление функционального состояния почек.

При дисфункции ИФН в 100% случаев обнаружили частые респираторные заболевания.

Несостоятельность физиологического и функционального состояния всех органов и систем у детей с дисфункциональным состоянием, не позволяет выработать полноценный компенсаторный ответ на повреждающий фактор. Видимо, из-за усиления воздействия неблагоприятных факторов, особенно при неблагоприятном течении беременности и родов - это определяет высокую частоту к развитию ВВД, ЧРЗ, диареи, запоров, пиелонефрита и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

В данной главе приведены результаты изучения особенности течения дисфункционального состояния и проспективный анализ катamnестических данных. При этом большое внимание уделено диагностике и клиническим проявлениям функциональных нарушений у новорожденных.

Результаты исследования мы положили в основу комплекса клинико-параклинических характеристик новорожденных и определили критерии прогнозирования характера ранней неонатальной адаптации детей. Соответственно этим критериям разработаны алгоритмы (см.приложение) диагностирования дизадаптации по каждому органу и системе органов новорожденного.

Резюме. Таким образом, используя, результаты исследования каждого органа и системы новорожденного, а также тактику неонатальной адаптации детей, врач общей практики может сделать выводы:

- определенные критерии ДФС по каждому органу и системе новорожденного и разработанный на их основе алгоритм диагностики позволяют четко выделить новорожденных с дисфункциональным состоянием в группу высокого риска развития функциональных нарушений и своевременно проводить лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия.

- дисфункциональные состояния новорожденного негативно влияют на процесс адаптации в раннем неонатальном периоде. Разработанные критерии позволяют четко выделить новорожденных с дисфункциональным состоянием в группу высокого риска по развитию нарушений компенсаторных механизмов организма, что позволит своевременно проводить лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В республике Узбекистан, как и в других странах мира, вопросы охраны материнства и детства являются одними из приоритетных направлений здравоохранения [24, с. 5; 81, с. 31; 147 с. 150]. Приоритетным направлением в педиатрии является развитие превентивной и профилактической неонатологии, основанной на распознавании факторов риска заболеваний, проведение комплекса профилактических мероприятий, начиная со стадии пограничных состояний, ранней диагностики патологических состояний и реабилитации больных.

Экстрагенитальная патология, сопутствующая беременности, выделяет данный контингент женщин в особую группу высокого риска, выявление наиболее значимых факторов акушерского и перинатального риска и правильная врачебная тактика помогают предотвратить до 35-65% случаев материнской и детской заболеваемости и смертности [4, с.85; 29, с. 24; 106, с. 252]. По данным литературы, при осложненном течении беременности в крови женщины происходит накопление токсичных мембранотропных биологически активных веществ, ухудшающие плацентарное кровообращение. Нарушения плацентарного кровообращения определяют расстройства газообмена и гипоксию плода, задержку его развития. Длительное нахождение плода в условиях такой токсемии нарушает процессы развития его органов и систем [18, с. 60; 92, с. 13; 105, с. 252; 205, с. 55; 217, с. 20].

Характер ранней неонатальной адаптации зависит от степени зрелости и соматического статуса новорожденного, которые определяются многими факторами и, прежде всего, состоянием здоровья матери, особенностями течения беременности и родов, наличием у ребенка перинатальной патологии [180, с. 14]. Адаптационные реакции новорожденных детей обусловлены особенностями внутриутробного развития, а также наследственными факторами [85, с. 75; 96, с. 20; 178, с. 5; 219, с. 40; 229, с. 19].

Характеристика пограничных состояний четко очерчена, но для дисфункциональных состояний эти границы не определены. Дисфункциональное состояние новорожденных, – это несоответствие «Критериям адаптации новорожденных в ранний неонатальный период» согласно классификации ВОЗ (2002). Эти отклонения являются основой формирования функциональных расстройств и болезней, поэтому изучение дисфункционального состояния новорожденных в период ранней адаптации представляется нам задачей крайне актуальной.

В связи с вышесказанным целью нашего исследования явилось: комплексный анализ клинико-биохимических механизмов развития и разработки критериев диагностики дисфункциональных состояний у новорожденных.

Для выполнения цели нами поставлены следующие задачи:

1. На основании изучения распространенности и особенностей клинической картины ДФС у новорожденных, разработать критерии их ранней диагностики.
2. Изучить клинико-биохимическую и инструментально-диагностическую картину дисфункциональных состояний новорожденных и выявить закономерности трансформации пограничных состояний в ДФС.
3. Определить механизм развития дисфункциональных состояний у новорожденных по динамике клинико-биохимических показателей.
4. Определить ведущие факторы риска, степень их влияния на развитие дисфункциональных состояний новорожденных в период ранней постнатальной адаптации (на основе ретроспективного и проспективного анализа) и оценить их прогностическую ценность.
5. Проанализировать исходы перенесенных дисфункциональных состояний у детей в последующие 3 года жизни.
6. Разработать алгоритм ранней диагностики дисфункциональных состояний в первичном звене здравоохранения и оптимизировать методы профилактики.

Для достижения поставленной цели и намеченных задач мы провели комплексное обследование 278 матерей и 332 новорожденных в раннем неонатальном периоде с применением ретроспективных, проспективных, общеклинических, клинико-лабораторных, функциональных, рентгенологических и иммунологических методов исследования. Контрольную группу составили 50 доношенных новорожденных, родившихся от здоровых матерей, которые во время беременности регулярно наблюдались врачами; роды и послеродовой период у всех матерей и детей протекал без осложнений. Все роды были срочными, лактация без отклонения от нормы, оценка состояния детей по шкале Апгар – в пределах 8-9 баллов. В основную группу включены 215 доношенных и 67 недоношенных новорожденных, родившихся от матерей с различными экстрагенитальными заболеваниями, в различные сроки гестации, обследованных в раннем и позднем неонатальном периоде.

Результаты ретроспективного анализа, проведенного у матерей обследованных детей, показало, что наиболее частыми из перенесенных заболеваний были анемия (88,5%), тяжесть которой усугублялась с увеличением срока гестации. В связи с этим женщины высказывали жалобы на головные боли пульсирующего распирающего характера (69,3%), повышенную утомляемость, слабость, бледность кожных покровов.

Второе место из перенесенных матерями заболеваний занимал хронический тубулоинтерстициальный нефрит (42,1%). По данным ультразвуковых исследований он характеризовался расширением чашечно-лоханочной системы, истончением паренхимы почек. Однако в анализах мочи существенных изменений не выявлено; в пробе Нечипоренко увеличение количества лейкоцитов до 3-4,5 тыс. обнаружено только у 8,5% больных, что указывает на хроническое латентное течение процесса.

У 34,9% матерей обследованных детей обнаружены хронические заболевания системы пищеварения, причем наиболее часто отмечались гастрит (12,2%) и холецистит (15,1%).

Значительно чаще у матерей отмечались патологические состояния, обусловленные обменными нарушениями. Внешние признаки эндокринных нарушений наблюдались у каждой четвертой матери обследованных детей (33,8%), как диффузное увеличение щитовидной железы (3,5%), сахарный диабет (10,4%) и ожирение (13,7%).

Матери обследованных детей достоверно чаще болели хроническими инфекционными заболеваниями, такими, как хронический тонзиллит (30%), хронический гайморит (5,4%). Наличие острой респираторной вирусной инфекции в анамнезе чаще выявлялась у 23,7% женщин. Инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей как пневмония, бронхит болели 32,4% женщин. Хроническим бронхитом страдали 9,7% женщин.

Довольно часто в анамнезе у матерей обследованных детей встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (26,3%): варикозное расширение вен, тромбоэмболические нарушения и нейроциркуляторная дистония (НЦД).

Безусловно, большая частота гинекологических заболеваний не могла не повлиять на акушерскую патологию. Тяжелая преэклампсия отмечалась у 31,3% беременных, многоводие наблюдалось у 27,3% женщин после 26-28 недели гестации. Течение родов у 20,5% беременных осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод (раннее излитие вод), то есть на ранних стадиях родовой деятельности. Причем безводный период более 18 часов продолжался у 14% женщин в сроках после 37 недель, хотя роженицам вводили с целью профилактики генерализации инфекции антибиотики. При этом возрастал риск возможного внутриматочного инфицирования в родах восходящим путем.

Все эти факторы, выявленные в наших исследованиях, согласуются с данными литературы и служили возникновению напряжения адаптации, при-

водящего к ее срыву и развитию патологических состояний у новорожденных [3, с. 5; 94, с. 12; 209, с. 23; 242, с. 43; 255, с. 53; 299, с. 109].

Изучая особенности течения перинатального периода, состояния новорожденных в период раннее адаптации, рожденных от матерей с экстрагениальной патологией мы провели проспективное наблюдение у матерей. Для выявления причинно-следственной связи между осложнениями беременности или заболеваниями, осложняющими беременность, и развитием дисфункционального состояния новорожденного, на основании ретроспективного анализа (случай - контроль) нами были рассчитаны шанс и риск возникновения функционального нарушения у новорожденных.

Проспективный анализ позволяет выявить факторы риска, которые могут проявиться и ухудшить состояние новорожденного в первый месяц жизни. Учитывали следующие основные клинические ситуации: функциональные нарушения печени, почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, респираторной и сердечно-сосудистой системы. По интегральной оценке, течения дисфункциональных состояний можно высказать суждение об индивидуальных особенностях течения антенатального и неонатального периода и зрелости ребенка.

При многоводии нарушается ферментативная система околоплодных оболочек (нарушение функции амниона), т.е. нарушается водно-солевой обмен между плодом, фетоплацентарным барьером и околоплодной оболочкой. Накоплению вод могут способствовать как избыточная продукция вод амниотическим эпителием, так и замедление процесса выведения вод через межклеточные пространства. Об этом и свидетельствует высокая вероятность развития нарушения функции печени, ЖКТ и дыхательной системы при этих состояниях. У 42 (55,3%) беременных с многоводием родились новорожденные с нарушением функции печени. Шансы развития нарушений функции печени у них в 3,28 раза больше, а риск развития нарушения функции печени – в 2,02 раза выше. Шансы развития и риск развития нарушения функции же-

лудочно-кишечного тракта у новорожденных этой группы в 1,1 раза больше. Новорожденные с респираторными нарушениями у беременных с многоводием было 42 (55,3%). Шансы развития респираторных нарушений у новорожденных детей, рожденных от матерей с многоводием, в 3,28 раза больше, а риск развития в 2,02 раза выше.

Особого внимания заслуживает длительный безводный период, связанный с преждевременным излитием околоплодных вод. Внутриутробное инфицирование обуславливает антигенное воздействие на организм ребенка, перестраивает его реактивность, способствуя метаболическим изменениям. У 79 (89,8%) беременных с длительным безводным периодом родились новорожденные с нарушением функции желудочно-кишечного тракта. Длительный безводный период для плода является стрессом, при этом страдают стрессированные органы, к которым относится желудочно-кишечный тракт. Видимо, поэтому в этой группе шансы развития нарушения функции желудочно-кишечного тракта были в 19 раз больше, а риск развития нарушения функции желудочно-кишечного тракта – в 2,8 раза выше, чем в группе без длительного безводного периода. У 61 (69,3%) беременной с длительным безводным периодом родились новорожденные с нарушением функции ЦНС. Длительный безводный период характеризуется ранним спазмом маточных артерий, что может привести к формированию гипоксии [57,179]. У новорожденных этой группы шансы развития нарушений ЦНС в 4,9 раза больше, а риск развития – в 2,2 раза выше. Новорожденных с синдромом дизадаптации сердечно-сосудистой системы у беременных с длительным безводным периодом встречался в 65 (73,9%) случаях. Шанс развития синдрома дизадаптации сердечнососудистой системы у новорожденных детей в 6,1 раза больше, а риск развития в 2,3 раза выше, чем в группе без длительного безводного периода.

Из числа беременных, у которых роды протекали стремительно (где продолжительность родов составило менее 6 часов, в среднем $4,5 \pm 0,7$ ч.), у

35,8% новорожденные родились с нарушением функции респираторной системы. В этой группе шансы развития нарушения функции респираторной системы в 1,8 раза больше, а риск развития в 1,5 раза выше. Известно, что при стремительных родах выявляются преимущественно компенсированная и субкомпенсированная формы фетоплацентарной недостаточности с нарушением кровотока в артерии пуповины и ее терминальных ветвях [105, с. 29; 153, с. 29; 196, с. 10]. Видимо, гипоксия, начавшаяся внутриутробно, усугублялась выраженными респираторными расстройствами. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы в периоде ранней адаптации встречался у 27 (40,3%) новорожденных, шанс развития дезадаптации у них в 2,1 раза больше, а риск развития в 1,7 раза выше. По литературным данным, частота постгипоксических осложнений со стороны ССС у новорожденных достаточно высока и составляет около 40-70%. В результате гипоксии у плода и новорожденного нарушается вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе коронарных. Возникающие нарушения приводят к изменениям в энергетическом обмене миокарда плода, вызывают снижение сократительной функции. Результатом гипоксического повреждения миокарда может быть очаговая дистрофия [21, с. 125; 214, с. 15].

Более чем у половины обследованных беременных имели место преэклампсии, т.е. осложнения беременности дисфункцией внутренних органов, нарушения кровообращения, нарушения различных видов обмена веществ и в целом дезадаптацией организма женщины к беременности. Большинство авторов, при изучении тканей плода и плаценты от матерей, перенесших преэклампсию, находят значительный полиморфизм: от гипоксических изменений до наличия воспалительных процессов [198, с. 5; 277, с. 46; 288, с. 923]. Среди матерей, беременность которых протекала с тяжелой преэклампсией, соответственно у 77 (88,5 %) и 62 (71,3%) родились новорожденные с нарушением функции почки и с дезадаптацией сердечно-сосудистой системы. Шанс развития нарушения функции почек у новорожденных данной группы

в 16,9 раза больше, а риск развития в 2,8 раза выше. Шанс развития дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных в период ранней адаптации в этой группе в 5,4 раза больше, а риск развития в 2,2 раза выше. Кроме того, нарушение функции ЦНС у новорожденных в данной группе встречался в 46 (53%) случаях, шансы развития в 2,5 раза больше, а риск развития в 1,7 раза выше.

Дефицит железа в организме может быть связан с хроническими заболеваниями, недостаточным питанием, осложнениями течения беременности и способствует нарушению адаптационно-гомеостатических реакций в организме новорожденного. Среди матерей, беременность которых протекала с умеренной и тяжелой степени анемией, у 218 (88,6%) родились новорожденные с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Шанс развития дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных в период ранней адаптации в этой группе в 1,08 раза больше, а риск развития в 1,0 раза выше. При этом заболевании функциональные нарушения обусловлены уменьшением уровня железа в крови беременной и плаценте, что ведет к снижению активности дыхательных ферментов и транспорта микроэлементов к плоду.

Согласно данным литературы, следствием осложнения сердечно-сосудистой системы (возникают в 20% случаях) является хроническая маточно-плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода [18, с. 61; 208, с. 12; 283, с. 122]. Тяжелые нарушения ССС, пороки сердца у матери приводят к увеличению частоты ЗВУР плода в 8 раз [102, с. 10; 106, с. 252; 153, с. 29]. По нашим данным, у 26,3% матерей обследованных детей обнаружены заболевания сердечно-сосудистой системы, у 64 (87,7%) родились новорожденные с нарушением ЦНС, у 58 (79,5%) – с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Шанс развития нарушения ЦНС и дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных в период ранней

адаптации в данной группе в 19,9 и 10,8 раза больше, а риск развития – в 3,3 и 3,0 раза выше.

Ретроспективный анализ проведенных исследований показал, что у 34,9% матерей обследованных детей были обнаружены хронические заболевания ЖКТ. Из них у 73 (75,2%) родились дети с нарушением функции печени. В данной группе шанс развития нарушений функции печени новорожденного в 5,7 раза больше, а риск развития нарушения функции печени в группе с хроническим заболеванием ЖКТ в 2,2 раза выше, чем в группе без хронических заболеваний ЖКТ. Кроме того, в данной группе у 84 (86,6%) женщин родились дети с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, а у 35 (36%) – с нарушением функции ЦНС. Шанс развития нарушений функции желудочно-кишечного тракта и энцефалопатиями у таких детей в 12,05 и 1,05 раза больше, а риск развития – в 2,5 и 1,03 раза выше.

У 65 (55,5%) матерей, беременность у которых протекала с хроническом тубулоинтерстициальным нефритом, родились новорожденные с нарушением функции ЦНС, у 97 (82,9%) – с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Шанс развития нарушения функции ЦНС и дезадаптации сердечно-сосудистой системы в 1,7 и 6,7 раза больше, а риск развития в 1,3 и 1,9 раза выше. При хронической тубулоинтерстициальном нефрите развитие нарушений функционального состояния новорожденного в раннем адаптационном периоде обусловлено комплексом факторов сосудистого и инфекционного генеза, а также частым развитием сочетанных осложнений беременности. Сосудистые нарушения влекут за собой ухудшение доставки кислорода к тканям; в связи, с чем ухудшаются окислительные процессы, возникают изменения не только в водно-солевом, но и в белковом и жировом обмене [90, с. 57; 151, с. 9; 273, с. 2838; 312, с. 459].

При метаболическом синдроме имеется сочетание гормонального дисбаланса с выраженными нарушениями всех видов обмена и иммунного статуса. Об этом свидетельствуют данные и нашего исследования. У 85 (30%)

матерей, беременность которых протекала с метаболическим синдромом, и все рожденные дети в период ранней адаптации показали клинические проявления всех изучаемых дисфункциональных состояний. При метаболическом синдроме в организме накапливаются продукты нарушенного обмена – эндотоксины, которые способствуют повреждению мембран клеток эритроцитов и внутренних органов, усугубляя патологическое состояние организма [92, с. 13; 132, с. 33; 152, с. 24; 160, с. 14].

Таким образом, проведенный анализ результатов исследования показал, что существуют различные факторы риска развития патологии, которые как отдельно, так и в совокупности служат прогностическими и клиническими критериями развития функционального нарушения у новорожденных детей. Разработанные прогностические критерии, учитывающие наиболее частые анамнестические и клинические признаки, позволило с большей долей вероятности прогнозировать развитие функциональных нарушений и своевременно предупредить отрицательное действие выявленных факторов.

Теоретически и экспериментально доказано [115, с.7; 149, с. 25; 180, с. 14; 202, с. 12], что плацента не только не задерживает поступление токсических химических соединений в кровь плода, а напротив, обеспечивает в несколько раз большую их концентрацию, чем в крови матери. В данной ситуации отмечается прямая связь между повышенным уровнем эндотоксинов в крови матери и плода и наличием у последнего гипоксии, респираторных нарушений, инфицированность, нарушения функции почки, печени, желудочно-кишечного тракта.

Сложность диагностики дисфункционального состояния у новорожденных в период ранней адаптации определяется выраженным полиорганным проявлением, что в свою очередь, формирует мультифакторный характер клинических проявлений. Диагностический процесс состоит из нескольких этапов [4, с. 85; 85, с. 75]:

- первый этап - определение симптомов заболевания, которые следует объединить в синдромы;
- второй этап – сочетание синдромов у больного, определение нозологической принадлежности заболевания, основанное на проведении дифференциального диагноза и изучении генеза развития болезни;
- третий этап – оценка степени активности заболевания, что важно в плане выбора терапевтических воздействий;
- четвертый этап – определение функционального состояния органа, что также весьма существенно при решении вопроса о лечении.

При изучении раннего неонатального периода у новорожденных особое внимание уделялось изучению некоторых основных клинических симптомов дезадаптации. В частности, нами были исследованы показатели дисфункционального состояния печени (220 новорожденных), почек (179 больных), желудочно-кишечного тракта (200 новорожденных), синдрома дизадаптации ССС (220 новорожденных), респираторного синдрома (68 новорожденных), и ЦНС (120 новорожденных).

У 220 (66,2%) обследованных новорожденных в раннем неонатальном периоде обнаружены функциональные нарушения печени. Определяющим в диагностическом поиске в основном является изменение цвета кожи у новорожденного ребенка.

Нарушения функции печени проявлялись ранним появлением (до 24 ч жизни) желтушного синдрома, более позднее (после 3-4 сут.) нарастание желтухи, длительное течение гипербилирубинемии (более 3 нед.), увеличение концентрации общего билирубина в крови (более 200 мкмоль/л), относительное увеличение прямой фракции билирубина крови (более 15%), повышение активности щелочной фосфатазы. При ультразвуковом исследовании печени у пациентов визуализировались изменения в билиарной системе в виде утолщения стенки желчного пузыря и неоднородности его содержимого.

Высокий уровень непрямого билирубина у новорожденных в результате повышенного гемолиза эритроцитов или нарушения его конъюгации оказывает токсическое действие на многие органы и ткани организма. Для неонатологов традиционным положением считается нейротоксичность непрямого билирубина. Однако известны и другие токсические эффекты этого биохимического субстрата. Непрямой билирубин, являясь липотропным веществом, в больших концентрациях обладает токсическим тканевым эффектом на почки, поджелудочную железу, сердце, изменяет реологические свойства крови. В частности, имеются сведения, что концентрация его в сыворотке крови более 255 мкмоль/л оказывает угнетающее влияние на иммунитет [213, с. 24]. Высокие концентрации непрямого билирубина вызывают нарушение функционального состояния левого желудочка миокарда, что требует соответствующей терапии [149, с. 25]. Некоторые исследователи указывают на возможность воздействия непрямого билирубина на мембрану гепатоцитов [83, с. 686; 122, с. 14; 232, с. 840]. С этих позиций можно предположить, что изменения со стороны печени у новорожденных были обусловлены токсическим действием непрямого билирубина на физико-химические свойства желчи. Одной из главных причин, которая вызывает нарушение желчеобразования, является изменение обмена холестерина в гепатоцитах или замедление желчевыделения. Это состояние некоторые исследователи называют синдромом сгущения желчи с некоторыми уточнениями в клиническом плане – наличием у большинства новорожденных гепатомегалии, гипохолического стула. Нами это явление трактуется как нарушение экскреторной функции печени. Клинико-лабораторные и инструментальные данные, полученные у новорожденных с затяжным течением физиологической желтухи, позволяют предположить об изменении вязкотекучих свойств желчи: повышении её вязкости, сладже и реактивных изменениях со стороны желчного пузыря.

Одной из особенностей детей периода новорожденности является относительная незрелость ферментных систем печени, обеспечивающих захват

компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутрипеченочную желчевыделительную систему. Разнообразные причины, воздействующие на печень, при затяжном течении физиологической желтухи у обследованных новорожденных создавали напряжение в функционировании гепатобилиарной системы. В свою очередь это естественным образом приводило к нарушению синтеза, конъюгации, энтерогепатической циркуляции и экскреции желчных кислот. Любое из этих нарушений обуславливало у новорожденных с нарушением функции печени изменение вязкотекучих свойств желчи и реактивные изменения желчного пузыря.

В классическом понимании холестаза – застой желчи в тканях печени, однако у новорожденных с затяжным течением физиологической желтухи, по-видимому, преобладал сладж желчи, а не выраженный её застой. Это предположение косвенно подтверждалось отсутствием у большинства больных гепатомегалией и кратковременностью дисфункции печени.

Таким образом, можно сделать вывод, что морфологическим субстратом при нарушении функции печени у новорожденных с затяжным течением физиологической желтухи являются только нарушения вязкотекучих свойств желчи и реактивные изменения желчного пузыря. Изменения со стороны гепатоцитов, если и присутствовали, то имели не структурный, а функциональный характер с доброкачественным течением.

Для оценки эффективности фармакотерапии желтухи пациенты были разделены на две группы: контрольная - получали традиционное лечение с использованием фототерапии, сорбентов; основная - дополнительно назначали хофитол per os в течение 20 дней 3-кратно в сутки за 20 мин до кормления по 0,3-0,5 мл.

У 72,7% новорожденных контрольной группы отмечалась тенденция к более длительному течению желтушного синдрома (более 3-х нед.). Продолжительность желтухи нередко переходила границы первого месяца жизни (17,3%). Снижение уровня общего билирубина в данной группе было мед-

ленным, и к 20-му дню жизни ребенка этот показатель оставался высоким ($180,3 \pm 4,5$ мкмоль/л). В основной группе детей, получавших дополнительно хофитол, отмечалась достоверная тенденция к более быстрому снижению уровня билирубина в сыворотке крови (до $112,4 \pm 4,1$ мкмоль/л), которая наблюдалась к 10-му дню жизни, и более раннее клиническое разрешение конъюгационной желтухи (к 14-16-му дню). Наряду с нормализацией уровня непрямой и прямой фракций билирубина у новорожденных этой группы отмечалась положительная динамика показателей синдрома холестаза: снижение активности щелочной фосфатазы, содержания холестерина в сыворотке крови.

Клиническое улучшение сопровождалось нормализацией ряда биохимических показателей. Так, в процессе лечения хофитолом достоверно снижались активность печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровень билирубина на фоне увеличения содержания общего белка крови, что свидетельствует об уменьшении выраженности цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Благодаря своему химическому составу препарат нормализует функциональное состояние клеточных мембран, в том числе эндотелиальных, способствует устранению вазоконстрикции сосудов и снижает их проницаемость [122, с. 14; 144, с. 7].

Таким образом, дисфункциональное состояние печени у новорожденных с затяжным течением физиологической желтухи проявляется нарушением только экскреторной функции печени и является компенсированной стадией печеночных синдромов. С целью коррекции нарушений вязкотекучих свойств желчи и реактивных изменений желчного пузыря у новорожденных целесообразно назначить хофитол.

Последствие поражения почек в раннем детском возрасте настолько значимы, что своевременное их выявление является проблемой не только медицинского, но и социального характера.

Со времен Р. Брайта классическим для нефропатий считается наличие трех основных синдромов: отечного, гипертензионного и мочевого, однако по мере развития нефрологии и появления новых диагностических возможностей стало очевидным, что при некоторых болезнях почечной паренхимы единственным выраженным проявлением нефропатии оказывается мочевого синдром. Если рассматривать функцию почек, то в первую очередь к переходным состояниям следует отнести олигурию новорожденных, которая отмечается у всех здоровых младенцев первых трех дней жизни. Диурез менее 0,5 мл/кг/час в первые двое суток и менее 1 мл/кг/ч до конца первой недели жизни считается патологическим [239, с. 13]. Нормальной считается частота мочеиспусканий – 2-6 раз в первые двое суток, потом от 5 до 25 раз в сутки. Олигурия является нормальной и очень существенной компенсаторной реакцией новорожденного, на недостаточное в первые дни жизни поступление жидкости в организм из-за постепенного становления лактации у матери, увеличения объема желудка и активности сосания. Она также является следствием больших «неощутимых» потерь жидкости. В ответ на возникающую гиповолемию происходит сужение почечных артерий (вероятно, под влиянием ренина, активность которого у новорожденных существенно выше, чем у взрослых), возникает централизация кровообращения с гипоперфузией почки. Таким образом, за счет «экономии» жидкости организму удается поддерживать нормальный кровоток в жизненно важных органах – головном мозге, надпочечниках, сердце.

Подозрением на нарушение функции почки служил отечный синдром. У 66,2% обследованных новорожденных детей обнаружили функциональные нарушения почки (ишемическая нефропатия). Ишемическая нефропатия – транзиторное нарушение функции почек, развивающееся при ишемии (недостаточное кровоснабжение) почечной ткани [238, с. 734].

Клинические проявления ишемической нефропатии обычно маскируются общим тяжелым состоянием ребенка и часто диагностируются лишь при

максимальных степенях тяжести, в то время как исход заболевания напрямую зависит от своевременности и адекватности терапии [60, с. 5; 108, с. 34; 184, с. 131; 186, с. 154; 211, с. 43].

Клиническая картина функционального нарушения почек характеризовалась отечным синдромом, протеинурией, сниженным диурезом. Концентрация мочевины и креатинина была увеличена с 1-2-го дня жизни, повышенные значения сохранялись на протяжении всего раннего неонатального периода при всех степенях тяжести нефропатии. При сохранении признаков переходных состояний у 7-дневных (и старше) новорожденных необходимо относиться к ним как к нарушениям функции почек и проводить дополнительное обследование с целью установления характера нефропатии.

Актуальным является прогнозирование развития ишемического изменения клубочков и канальцев почек, проявляющегося существенным снижением скорости гломерулярной фильтрации [108, с. 33; 136, с. 7; 187, с.146]. Выявление почечной патологии у новорожденных с применением неинвазивных информативных диагностических тестов, необходимо для осуществления ранней диагностики.

Исследование ферментурии перспективно для диагностики преимущественно заболеваний почек, так как основным источником ферментурии являются клетки нефротелия. У всех детей высокий уровень ЩФ ($115,2 \pm 2,4$; $142,3 \pm 1,3$; $178,2 \pm 1,9$ Ед/мг креатинина) в моче отмечался на 5-7-й день жизни. Снижение этих показателей отмечалось к концу второй недели жизни, нормализация показателей – к концу месяца жизни у детей с транзиторным состоянием. К концу раннего неонатального периода активность ЩФ в моче увеличилась у новорожденных с дисфункциональным и патологическим состоянием почки ($P \leq 0,001$), чем у здоровых детей соответственно в 5,1 и 6,2 раза.

Холинэстераза - единственный фермент, отражающий поражение клубочкового аппарата [126, с. 27]. Мы установили повышение активности хо-

линэстеразы в моче у обследуемых новорожденных всех группах: на 5-7-й день жизни у новорожденных с патологическим состоянием ($14,9 \pm 0,5$ Ед/мг креатинина, $P \leq 0,001$): в 5,7 раза по сравнению со здоровыми детьми ($7,6 \pm 0,3$ Ед/мг креатинина, $P \leq 0,001$), в 3,6 раза по сравнению с детьми с ДФС ($8,8 \pm 0,4$ Ед/мг креатинина, $P \leq 0,001$). К концу неонатального периода активность у новорожденных с патологическим состоянием уже превышала показатель здоровых детей в 8,5 раза, а с ДФС – в 2 раза.

Определение активности ферментов в моче в первые дни жизни позволяет диагностировать и прогнозировать тяжесть течения дисфункционального состояния почки, когда прогноз заболевания еще не ясен, кроме того позволяет оценить степень повреждения структурно-функциональных элементов нефрона, уточнить преимущественную локализацию процесса и судить о прогнозе заболевания.

Проявления гастроинтестинального синдрома у новорожденного ребенка в основном является определяющим в диагностическом поиске. Известно, что желудочно-кишечный тракт, помимо пищеварительной и транспортной функции, исполняет роль защитного селективного барьера на пути пищевых веществ и микроорганизмов. Эта функция пищеварительного тракта у новорожденных сформирована недостаточно, что при определенных условиях (экстрагенитальные и гинекологические заболевания матери, осложненное течение беременности и родов) приводит к утрате доминирующей роли организма ребенка во взаимодействии с окружающим миром микробов, а также к различным нарушениям первичного формирования микробиоценоза пищеварительного тракта. Понятно, что от того, насколько сможет противостоять макроорганизм микробной флоре (микроорганизмам), зависит здоровье ребенка. У 60,2% обследованных новорожденных детей обнаружили функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта в раннем неонатальном периоде. Они развивались в пределах 24-36 часов после рождения и встречались в виде различных проявления гастроинтестинального синдрома. Функ-

циональные нарушения, проявляющиеся рвотой и срыгиванием, обусловлены замедленной эвакуацией пищи из желудка и кишечника вследствие недостаточной зрелости регуляции моторной функции этих органов. Срыгивания могут быть связаны с кишечными коликами из-за спазмов кишечной мускулатуры и повышенного газообразования. Отсроченная бактериальная колонизация кишечника с ограниченным числом разновидностей бактерий даже у здорового доношенного ребенка способна оказывать токсическое действие на организм. Токсические эффекты в случае нарушения физиологического состава микробиоты могут реализовываться за счет образования токсичных газов (серосодержащих метантиола и сульфида водорода). С этими газами в ряде случаев у младенцев связана кишечная колика [33, с. 1397; 128, с. 72; 168, с. 99]. Причинами метеоризма у новорожденных бывают функциональные возможности ЖКТ (ферментативная недостаточность) и нарушения микробиоценоза кишечника. Инфицирование кишечника у новорожденных может не иметь клинических форм, а характеризоваться лишь проникновением возбудителя в организм ребенка [13, с. 68; 20, с. 20; 225, с. 16; 335, с. 163].

Бактериологические исследования для изучения динамики заселения кишечника проводились при рождении (аспират и меконий), а также на 3-и и 6-е сутки жизни. Согласно результатам микробиологического исследования нестерильными в момент рождения были 69% новорожденных. Так, в аспирате у 57,5% детей обнаружен рост микроорганизмов, причем у 45% из них общая обсемененность микроорганизмами превышала 10^3 КОЕ/мл. У 53,5% новорожденных в аспирате был зарегистрирован рост только грамположительных бактерий, в основном представленных эпидермальным стафилококком, бациллами, энтерококками, в единичном случае – грибами рода *Candida*. Грамотрицательные микроорганизмы в аспирате высеяны у 21,5% новорожденных, микробные ассоциации – у 25%.

Обращало на себя внимание отсутствие в меконии бифидо- и лактобактерий, по частоте встречаемости доминировали стрептококки группы Д, эпи-

дермальные стафилококки, энтеробактерии. Последние в основном были представлены *E. coli*, *Proteus spp.* и *Citrobacter spp.* Следует отметить, что почти в половине образцов, где обнаруживались энтеробактерии, их уровень достигал 10^5 КОЕ/г.

Так, в кишечнике на 3-й день лактобактерии имелись у 81,3% новорожденных. Уровень колебался от 10^6 до 10^{10} КОЕ/г, у 12% детей лактобактерии не высевались. В то же время бифидобактерии в количестве до 10^6 КОЕ/г обнаружены только у 12% детей. У 56,3% новорожденных высевались нормальные *E. coli* (10^5 до 10^{10} КОЕ/г), у 50% – энтеробактерии: *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, лактозонегативная и слабоферментирующая *E. coli*.

К 6-му дню лактобактерии высевались у всех новорожденных в количестве от 10^5 до 10^{10} КОЕ/г, тогда как бифидобактерии – лишь у 12,5%, у одного – анаэробные кокки в количестве 10^6 КОЕ/г. Нормальные *E. coli* имелись у 62,5% обследованных в высоком титре 10^6 до 10^{10} КОЕ/г, энтеробактерии (*Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*) присутствовали у 18% новорожденных.

Таким образом, несмотря на большое количество лактобактерий к 6-му дню жизни микробиоценоз кишечника был сформирован только у 50% детей. Количественно у них преобладали лактобактерии, энтеробактерии были представлены нормальной *E. coli* в количестве 10^6 - 10^7 КОЕ/г. В микробном спектре доминировали грамположительные микроорганизмы. Анализ динамики становления микрофлоры в кишечнике показал, что более чем у половины новорожденных с синдромом дезадаптации ЖКТ нарушен процесс становления нормальной микрофлоры в основных источниках вхождения инфекции (в пищеварительном тракте).

Результаты позволяют высказать, что одной из возможностей предотвращения колонизации новорожденных грамотрицательными микроорганизмами является заселение его лакто- и бифидобактериями, входящими в состав бактериальных препаратов. Совершенно очевидно, что своевременно начатые профилактические мероприятия могут воздействовать на эти точки

механизма развития патологического процесса в организме. В основу патогенетического подхода нами было положено использование местных эубиотиков. Применение в раннем периоде пробиотиков у новорожденных с синдромом дезадаптации ЖКТ предотвращало заселение патологическими штаммами кишечника и способствовало оптимальному формированию микрофлоры указанных биотопов практически у 100% новорожденных с синдромом дезадаптации ЖКТ.

При формировании гиалиновых мембран в лёгких у новорождённых детей существуют компенсаторные процессы, обеспечивающие их постнатальную адаптацию. Согласно МКБ-10, исторически 2-й тип СДР обозначается термином "транзиторное тахипноэ новорожденных" (код P22.1). При отсутствии дополнительной информации о причине дыхательных расстройств в первые часы жизни может быть использован термин "дыхательное расстройство неуточненное" (код P22.9). Однако на практике его можно применять только в качестве предварительного диагноза. Другие причины дыхательных расстройств у новорожденных классифицированы в МКБ-10.

Определение степени риска развития РДС в родильном зале строится на анализе акушерских факторов риска и результатах первого врачебного осмотра новорожденного. У 20,5% обследованных новорожденных детей обнаружили респираторные нарушения в раннем неонатальном периоде. Клиническая характеристика состояния ребенка включала в себя оценку наличия и характера нарушений функции внешнего дыхания в течение первых 10 дней жизни. Особое внимание обращали на первые минуты и часы жизни (первые 30 мин, 2, 6 и 24 ч после рождения). Согласно методическим рекомендациям использовали шкалу Silverman и модифицированную шкалу Downs [228, с. 4], но окончательное заключение о тяжести дыхательных нарушений составляли на основании №225 приказа Мин. Здрав. РУ. Признаки: участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, частота дыхания

(подсчет за 10 мин), КОС (на 2-е сутки жизни), длительность оксигенотерапии.

Новорожденные были оценены по шкале Апгар через 1 мин в 7 баллов (только один ребенок получил оценку 6 баллов в связи с нерегулярным поверхностным дыханием). Через 5 мин оценка по шкале Апгар у всех детей составила 7-8 баллов, общее состояние расценивалось как удовлетворительное. Однако уже при первом осмотре через 15-30 мин после рождения у всех детей отмечалось тахипноэ: частота дыхания 60-80 в мин., у 12 детей более, у 17 наблюдалось небольшое участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, при аускультации у 23 детей дыхание было ослабленным.

Для измерения степени насыщения крови кислородом использовали пульсоксиметр. У всех детей сатурация кислорода составляло менее 90%. На основании этого все дети получили кислородотерапию (с помощью назальной вилки (канюли) со скоростью подачи кислорода 0,5 л/ мин., насыщение крови кислородом (сатурация) составляло от 92 до 95%). Оксигенотерапия была направлена на стабилизацию состояния и предупреждение ухудшения. Подачу кислорода прекращали, когда ребенок мог самостоятельно поддерживать уровень насыщения выше 90% при комнатной температуре и общее состояние младенца улучшалось, а приведенные выше симптомы исчезали.

В течение первых 2 часов жизни симптомы сохранялись, но уже к 6-му часу только у 5 детей по-прежнему выслушивались мелкопузырчатые хрипы в легких, еще у 2 дыхание было ослаблено.

С функциональными нарушениями респираторной системы все дети получили кислородотерапии, с помощью назальной вилки (канюли) со скоростью подачи кислорода 0,5 л/ мин., насыщение крови кислородом (сатурация) составляло от 92 до 95%. Подачу кислорода прекращали, когда ребенок мог самостоятельно поддерживать уровень насыщения выше 90% при комнатной температуре и общее состояние младенца улучшалось, а приведенные выше симптомы исчезали.

Видимо, тяжесть соматической и акушерской патологии матери отразилась на характере течения нарушений респираторных функций новорожденного. Правильная оценка факторов риска по развитию РДС позволяет организовать более эффективную медицинскую помощь новорожденным высокого риска. В свою очередь, своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий, способствует уменьшению тяжести дыхательных нарушений и снижению частоты осложнений при РДС.

Система кровообращения в каждом возрастном периоде плода имеет свои индивидуальные особенности. После рождения ребёнка происходит адаптация к новым условиям жизни: прекращается плацентарный кровоток, и функция газообмена переходит к лёгким, закрываются активно функционировавшие внутриутробно фетальные коммуникации. Начало лёгочного дыхания вызывает кардинальные изменения гемодинамики: увеличивается сердечный выброс ЛЖ, становятся последовательными большой и малый круг кровообращения, изменяется сопротивление сосудов.

В процессе нашего обследования у 66,3% новорожденных детей обнаружен синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде. Согласно литературным данным, в структуре сердечно-сосудистой патологии неонатального периода транзиторная ишемия миокарда (МКБ 10-Р.29.4) занимает 2-е место после врожденных пороков сердца [7, с. 220; 48, с. 507; 167, с. 15; 214, с. 15].

Анализ состояния здоровья, течения беременности и родов у всех матерей наблюдаемых детей выявил отягощенный акушерский анамнез, что привело к внутриутробной гипоксии плода. Гипоксическое состояние способствовало увеличению нагрузки на сердце, поскольку у ребенка происходит сужение сосудов, как в малом, так и в большом круге кровообращения, что является результатом освобождения катехоламинов и прямого действия углекислоты. Увеличивается возврат крови к сердцу, повышается давление в правом желудочке, которое может стать равным системному артериальному

давлению. Миокардиальный кровоток не может полностью обеспечить кардиомиоциты кислородом и, соответственно, растет в нем потребность. Развивается коронарная недостаточность и ишемия миокарда [8, с. 10; 20, с. 20; 49, с. 20; 215, с. 3; 278, с. 1023].

Симптомами нарушения постнатальной перестройки системы кровообращения были внезапные приступы беспокойства (75%), бледность и/или цианотичность кожных покровов (57%), т.е. клинические признаки неонатальной легочной гипертензии и персистирования фетальных коммуникаций. Приглушенность тонов сердца (83,3%), систолический шум недостаточности атриовентрикулярных клапанов (66,7%), расширение границ относительной сердечной тупости (57%).

Диагностическими признаками можно считать одышку, приглушенность или глухость сердечных тонов, акцент II тона над легочной артерией, перкуторное расширение границ относительной сердечной тупости. Нарушения ритма встречались часто (89%). На первом месте стояло синусовая тахикардия. При рентгенологическом исследовании органов грудной полости у новорожденных было выявлено 2 формы легочной гипертензии – прекапиллярная, проявляющаяся обеднением легочного рисунка (у 68,9% новорожденных), и капиллярная, характеризующаяся усилением легочного рисунка (у 32,2%). Были выявлены небольшие увеличения КТИ. При значениях 53-54% (при норме до 50%) легочный рисунок характеризовался обеднением по периферии в сочетании с расширением тени корня легкого.

При ЭКГ-исследовании почти у 91,3% детей встречалось нарушение процессов реполяризации по субэндокардиальному типу. Мы установили кратковременность существования ST-T –нарушений, наиболее распространенной была синусовая тахикардия (72,2%). В возрасте 1-3 мес. эти нарушения имели только 6,5% детей. На ЭХО-КГ выявлялись недостаточность атриовентрикулярных клапанов, умеренное снижение фракции выброса одного или обоих желудочков сердца (до 45%).

Поскольку клинические проявления дисфункции ССС у новорожденных крайне неспецифичны и встречаются при большом количестве заболеваний этого возрастного периода, то большое значение в нашей работе имеют результаты традиционных методов исследования, доступных больнице любого уровня.

Установили повышение активности кардиоспецифических изоферментов по сравнению с здоровыми новорожденными. Увеличение содержания КФК и ЛДГ у здоровых детей носит транзиторный характер: в последующие две недели жизни эти показатели нормализуются.

Изучали симптоматическую коррекцию этого состояния, отдавая основную роль физиологии развития и созревания. Для оценки ее эффективности пациенты были разделены на две группы: контрольная, в которой не проводили коррекцию; основная, в которой дополнительно назначали актовегин (0,5-1,0 мл/кг внутривенно струйно курс 7-10 дней).

Исследования, проведенные в ближайшем катамнезе, показали, что уровень КФК и ЛДГ у детей с синдромом дезадаптации остается повышенным до 40-го дня жизни в обеих группах детей.

Таким образом, у новорожденных детей, перенесших как хроническую внутриутробную, так и перинатальную гипоксию, в периоде ранней адаптации выявляется синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы, сопровождающийся повышением активности кардиоспецифических ферментов вплоть до 40-дневного возраста. Этот период можно считать переходным в плане метаболизма миокарда у новорожденных, пострадавших от гипоксии. При этом у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, дезадаптация ССС носит транзиторный доброкачественный характер с быстрой обратной динамикой клинических симптомов и почти полным отсутствием остаточных явлений. Детям, перенесшим перинатальную гипоксию, при выявлении стертых клинических форм сердечной дезадаптации вперед выпиской из родильного дома и в 40-дневном возрасте необходимо проведение

ЭКГ. Активация метаболизма с последующим улучшением миокардиальных функций под действием актовегина позволяет рекомендовать его в качестве средства, улучшающего кислородоснабжение миокарда [6, с. 38, 161, с. 55; 243, с. 277].

С целью определения границ между адаптационными, физиологическими и заведомо патологическими состояниями нервной системы у новорожденных осмотрами в первые 5 суток жизни обнаружены неврологические изменения. При первичном осмотре в первые 5 суток жизни ни у одного из детей не выявлено изменений спонтанной двигательной активности, крика, наличия судорог, снижения или повышения сосательного и хватательных рефлексов или рефлекса Бабинского, вегетативной дисфункции в виде тахили или брадикардии, изменений в уровне артериального давления, нарушения ритма дыхания, изменений зрачковых реакций. Между тем, у 5% детей отмечались периодически возникающие плавающие движения глаз, у 2% снижение коммуникабельности, у 5% имел место стойкий тремор подбородка при распеленании и осмотре в первые 5 суток жизни, у 6% – легкие изменения мышечного тонуса, у 2% новорожденных отмечалось оживление периостальных рефлексов, у 12,5% – снижение рефлекса Моро (абортивная 1 фаза), у 12,5% – снижение рефлекса Галанта и Переса, у 8% – шагового рефлекса, у 10% – рефлекса опоры.

Анализ динамики неврологического статуса новорожденных, условно оцененных как здоровые, показал четкую закономерность, заключающуюся в том, что отклонения в неврологическом статусе на первом году жизни у детей, имевших неврологические нарушения в период новорожденности, отмечаются достоверно чаще, чем у детей, у которых они зафиксированы не были. Анализ состояния 76 (38%) детей, расцененных в период новорожденности как неврологически здоровые, но в дальнейшем имевших отклонения, показал следующее. Эти дети рождались достоверно чаще от матерей, во время беременности перенесших метаболический синдром ($p \leq 0,001$). В пери-

од новорожденности у этих детей чаще отмечались явления тремора, повышение более физиологического уровня мышечного тонуса, либо сочетание этих симптомов.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии более чем у половины неврологически здоровых детей (57,7%) транзиторных физиологических изменений в неврологическом статусе (транзиторная неврологическая дисфункция новорожденного), заключающихся в преходящем косоглазии или эпизодически плавающих движениях глаз, снижении реакции на осмотр, нестойком треморе и незначительном изменении амплитуды периакустических рефлексов, незначительном повышении более физиологического или снижении мышечного тонуса, снижении рефлексов Моро, Галанта, шагового и опоры, рассеянных очаговых знаках (не более двух) в первые четверо суток жизни при наличии соответствующей динамики: преобладание симптомов угнетения в 1-е сутки жизни с нарастанием угнетения на 2-е сутки и наименьшими проявлениями угнетения к 4-м суткам с последующим исчезновением в конце периода новорожденности (к 4-ой неделе жизни).

Неврологические симптомы перинатальных гипоксических мозга отличаются от транзиторных изменений со стороны нервной системы здоровых новорожденных выраженностью и многообразием клинических проявлений, а также их динамикой: умеренная манифестация в 1-е сутки, сглаживание клинической картины на 2-е сутки и максимальные проявления к 4-м суткам с нарастанием очаговой неврологической симптоматики.

Таким образом, интегральная оценка течения дисфункционального состояния у новорожденных в раннем неонатальном периоде показал, что существуют различные факторы риска развития патологии, которые как раздельно, так и в совокупности служат прогностическими и клиническими критериями развития функциональных нарушений у новорожденных.

С целью оценки состояния функциональных нарушений у новорожденных в раннем неонатальном периоде приведены анализ клинико-

диагностических признаков - алгоритм диагностики (приложения). Так как распознавания факторов риска заболеваний, начиная со стадии пограничных состояний, ранней диагностики патологических состояний и реабилитации больных, требует иных тактических и терапевтических подходов.

Эндотелий выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов [34, с. 19; 177, с. 96; 326, с. 1506]. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ (в том числе оксид азота – NO), поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределённый по всей поверхности человеческого тела.

При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикации, воспаление) происходит истощение и извращение функции (дисфункция) эндотелия. Эндотелиальная дисфункция является самым ранним маркером из важных патогенетических звеньев для определения возникновений ряда заболеваний.

Была исследована пуповинная кровь 85 доношенных новорожденных, рожденных от матерей с ЭГЗ. Новорожденные были разделены на группы в соответствии с рекомендациями Ю. И. Барашнева [28, с. 20]. 1-я группа состояла из 25 младенца с низким (перинатальным риском) ПР. 2-я группа включала 20 - с повышенным ПР и 3-ая группа - 18 с высоким ПР. Контрольная группа- 20 новорожденные с нормальным развитием, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и родов.

Проведенные исследования показали достоверное увеличение уровня стабильных метаболитов оксида азота в пуповинной крови новорожденных. Степень повышения уровня стабильных метаболитов оксида азота напрямую зависел от степени выраженности перинатальных факторов риска, достовер-

но превышая значения контрольной группы новорожденных в 1,09; 1,4 и 1,8 раза, соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах.

Полученные нами данные, видимо, обусловлены развитием гипоксии, тяжесть которой зависела от наличия факторов риска. Образование NO в клетках катализирует сложный Ca^{2+} -зависимый фермент NO-синтаза. В состав фермента входит гем, необходимы два флавиновых кофермента ФАД и ФМН, $\text{H}_4\text{БП}$, а также ионы Zn^{2+} . Аминокислота аргинин служит в организме источником NO. Следует сказать, что в норме оксид азота постоянно синтезируется эндотелием в микромолярных концентрациях при участии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Она продуцируется различными типами клеток, но в наибольшей степени эндотелиоцитами сосудов и кардиомиоцитами.

Определение активности eNOS у новорожденных с ПР показало достоверное угнетение. Наибольшее ее ингибирование было отмечено у новорожденных с 3-й степенью ПР в 1, 4 раза. Согласно данным литературы, в сердечно-сосудистой системе eNOS выполняет защитную функцию. При сравнении функции eNOS и nNOS показано, что именно eNOS защищает от ишемии головной мозг, поддерживая циркуляцию крови в его сосудах. Возможно, что наблюдаемое нами снижение активности eNOS в пуповинной крови новорожденных с ПР является усугубляющим моментом в формировании энцефалопатий, выраженность которых в наших исследованиях совпадала со степенью снижения активности eNOS.

Другим источником образования оксида азота является индуцибельная синтаза (iNOS), которая была впервые выделена из макрофагов при их активации цитокинами или эндотоксином. В большинстве случаев она синтезируется индуцибельно при воспалительной реакции и по сравнению с другими изоформами активность iNOS в наименьшей степени зависит от концентрации Ca^{2+} . Наиболее важная функция iNOS - это ответ на инфекцию, обусловленный макрофагами. Поэтому повышенный уровень iNOS может свидетель-

ствовать о различных патологиях: септическом шоке, гиперактивации макрофагов при инфекциях бактериальной природы, при воспалительных процессах. В результате гиперпродукции NO кровяное давление может значительно снижаться, что приводит к полиорганной дисфункции.

Анализ данного показателя у новорожденных исследования показал достоверное повышение ее активности в 1,2; 1,5 и 1,8 раза, соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Такая экспрессия фермента совпадала с высоким уровнем оксида азота и, вследствие развития гиперпродукции может приводить к развитию полиорганной недостаточности у обследованных новорожденных. Следует сказать, более высокая экспрессия индуцибельной формы синтазы оксида азота была отмечена у новорожденных с внутриутробной инфекцией при наличии у матерей инфекционного фактора.

Такая гиперпродукция оксида азота может приводить к его взаимодействию с активными формами кислорода, образуя высокотоксичное соединение – пероксинитрит. Протонированная форма пероксинитрита (ONOO) является сильным окислителем и может вызывать уменьшение сульфгидрильных (-SH) групп, окисление различных молекул. По повреждающему эффекту это напоминает действие OH \cdot . В результате возникают разрывы ДНК, окисляются белки, происходит нитрование остатков ароматических аминокислот в белках (в частности образование нитротирозина). Пероксинитрит может реагировать с другими компонентами, присутствующими высокой концентрации, такими как H $_2$ O или CO $_2$. Образующиеся продукт опосредуют многие повреждающие эффекты на уровне клетки и целостного организма. Учитывая его сильное окислительное действие, мы исследовали уровень данного соединения в пуповинной крови новорожденных. Проведенные нами исследования показали статистически значимое его увеличение в 1,25; 1,5 и 1,9 раза, соответственно группам 1-й, 2-й и 3-й степени ПР. Полученные нами данные свидетельствуют о токсическом действии данного метаболита

на организм новорожденных, что совпадает с высокой частотой наблюдаемых у новорожденных осложнений.

На фоне увеличения уровня NO в пуповинной крови новорожденных была установлена высокая скорость образования O_2^- , интенсивности увеличения которого соответствовала степени ПР и сроку рождения новорожденных.

Его уровень в 1-й, 2-й и 3-й группах у младенцев статистически значимо возрастал до $1,08 \pm 0,04$ ($P < 0,05$); $1,28 \pm 0,06$ и $1,85 \pm 0,09$ мкмоль/л/мин ($P < 0,001$), при значении данного показателя у новорожденных с физиологическим течением беременности $0,93 \pm 0,04$ мкмоль/л/мин. Полученные нами данные совпадают с высоким уровнем пероксинитрита в обследованных группах новорожденных и указывают на важную роль свободно-радикальных процессов в развитии патологии новорожденных.

Следует сказать, что активизации свободно-радикальных процессов противостоит антиоксидантная защита организма, включающая ферментные и неферментные компоненты. Начальным защитным этапом является СОД, блокирующая свободно-радикальные процессы. Исследование активности СОД у новорожденных с I степенью ПР по сравнению с показателями контрольной группы достоверно увеличивалась до $5897,2 \pm 19,1$ усл.ед. ($P < 0,001$), имела лишь тенденцию к увеличению во второй, составляя $4664,2 \pm 200,2$ усл.ед. ($P < 0,001$) с III степенью ПР достоверно снизилась до $4119,2 \pm 181,1$ усл.ед. ($P > 0,05$), при значении этого показателя у новорожденных с физиологическим течением беременности $3886,6 \pm 86,3$ усл.ед.

Проведенные исследования показали, что нарушения в NO-системе пуповинной крови новорожденных увеличиваются в зависимости от степени ПР. Повышение уровня NO происходит вследствие активации НР реакции, которая способствует сохранению состояния клеточных мембран на стабильном уровне. Увеличение активности СОД у новорожденных с I степенью ПР, вероятно, соответствует данному процессу, направленному на защиту и со-

хранение стабильности мембран, метаболических систем в тканях организма от окислительного разрушения O_2^- . В то же время высокий уровень O_2^- может быть одним из важных факторов ингибиции и модификации мембранозависимых ферментативных систем, включая СОД, из-за непосредственной активации реакций свободных радикалов и процессов перекисного окисления липидов.

Таким образом, усиление синтеза NO следует рассматривать как компенсаторно-адаптационную реакцию, направленную на сохранение микроциркуляторных гемодинамических процессов в органах и системах новорожденных, что было продемонстрировано в пуповинной и венозной крови детей, рожденных от матерей с нормальной физиологической беременностью и родами.

Состояние системы интерферона у человека определяет его иммунологическую зрелость. Каждый период развития организма определяется своими специфическими, характерными для конкретного возраста параметрами гомеостаза. Не является исключением и интерфероновая система новорожденных. Исследований по изучению иммунной системы у здоровых новорожденных, особенно интерферонового статуса, в динамике в условиях адаптации его к новой форме существования, мало, а результаты их порой противоречивы. Весьма важным представляется вопрос о функционировании интерфероновой системы у здоровых новорожденных в условиях адаптации.

Уровень ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови определяли у 110 практически здоровых новорожденных детей 3-4 дней жизни, родившихся от здоровых женщин (20-24 лет) с благоприятным течением беременности и родов, а также благоприятным течением раннего неонатального периода. За ИФН-статус принимали титры ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови, свидетельствующие об ИФН-продуцирующей способности иммуноцитов.

Содержание ИФН- α в сыворотке крови здоровых новорожденных варьировало от 0,6 до 114,5 пг/мл. Содержание ИФН- γ в сыворотке крови здоро-

вых новорожденных также колебалось в широких пределах от 0,0 до 1568,8 пг/мл.

В 1-ю группу были включены 35 детей с низким уровнем ИФН- α от 0,6 до 0,8 пг/мл (в среднем $0,7 \pm 0,03$ пг/мл) и полным отсутствием ИФН- γ (в среднем 0 ± 0 пг/мл). Во 2-ю группу были включены 37 детей с уровнем ИФН- α от 1,9 до 2,9 пг/мл (в среднем $2,6 \pm 0,12$ пг/мл) и ИФН- γ от 17,6 до 59,4 пг/мл (в среднем $31,6 \pm 3,59$ пг/мл). В 3-ю группу вошли 38 детей с высоким ИФН статусом, т.е. уровень ИФН- α колебался от 69,9 до 114,5 пг/мл (в среднем $90,0 \pm 3,2$ пг/мл) и ИФН- γ от 891,8 до 1568,8 пг/мл (в среднем $1239,6 \pm 53,8$ пг/мл). 1-ю группу мы условно назвали «новорожденные с нулевым интерфероновым статусом», 2-ю группу – «условно здоровые новорожденные», 3-ю группу – «новорожденные с высоким интерфероновым статусом». Такое деление детей объясняется разнообразием интерферонового показателя в ранних неонатальных периодах у новорожденного.

Исследованиями ряда авторов установлено, что у новорожденных детей в сыворотке крови циркулирует значительное количество «раннего» интерферона [65, с.176; 109, с. 3; 183, с.196]. Анализ имеющихся данных литературы позволяет рассматривать действие «раннего» интерферона не столько на защиту, сколько на развитие и дифференциацию клеток плода. Следует сказать, что в исследованиях Ф. И. Ершова и соавт. [101, с. 446] была установлена взаимосвязь снижения продукции «раннего» интерферона и отклонений от нормы развития плода у беременных женщин.

Поскольку на первой неделе жизни интерпретация интерферонового статуса новорожденных имеет свои сложности в связи с недостаточной контролируемостью выброса α - и γ интерферонов, видимо, выявленные различия можно расценивать как временное биологически целесообразное иммунокомпромиссное состояние. Оно может быть связано с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и адаптационным периодом, каждое звено которой сопровождается соответствующим профилем гормонов и цитоки-

нов. Это происходит в результате непрерывной смены механизмов адаптации на всех уровнях регуляции.

В клинической практике низкое содержание ИФН- γ в сыворотке крови у новорожденных принято считать диагностическим критерием внутриутробной инфекции плода [120, с. 15; 237, с. 9]. По нашим данным, у новорожденных, родившихся от здоровых женщин с благоприятным течением беременности и родов, а также благоприятным течением раннего неонатального периода, наблюдается недостаточно контролируемый выброс α - и γ интерферонов. Согласно данным литературы, у детей раннего возраста функции ИФН направлены в большей степени на регуляцию развития, чем на антиинфекционную защиту [114, с. 5; 233, с. 63].

Учитывая вышеизложенные, а также для более полной оценки физиологического и функционального состояния интерферона представляло интерес изучение уровня интерфероновой системы в катамнезе. Так как состояние системы интерферона у новорожденного определяет его иммунологическую зрелость, мы изучили динамику изменения содержания интерферонов у детей трех групп. Такой подход позволит дифференцированно проводить лечебно-профилактические мероприятия и определять прогноз перинатального риска.

Катамнестические исследования, проведенные на третьем месяце жизни новорожденных, позволили установить ряд механизмов снижения неспецифической резистентности раннего этапа онтогенеза и ее взаимосвязь с несовершенством функционирования системы интерферона.

У новорожденных 1-й группы с исходно «нулевым уровнем интерферонов» к 3-му месяцу жизни содержание α -ИФН статистически значимо возрастает в 10,3 раза, ИФН- γ – более, чем в 35 раза. У детей 2-й группы эти показатели увеличивались соответственно в 3,2 и 1,2 раза. У детей 3-й группы с исходно высоким уровнем интерферонов наблюдалось резкое снижение выработки интерферонов: содержание ИФН- α достоверно снизилось в 19 раза,

ИФН- γ – в 7748 раза. При этом, если показатели интерферонового статуса у новорожденных 1-й и 2-й групп в 3-месячном возрасте приблизительно одинаковы, то в 3-й группе уровень ИФН- α все еще достоверно превышает показатели 1-й и 2-й групп в 6,6 и 5,7 раза, а содержание ИФН- γ статистически значимо ниже в 220,6 и 228 раза из-за резкого снижения синтеза данного интерферона. Можно предположить, что изменение интерферонового статуса у новорожденных является ответной реакцией на экстремальные воздействия во время беременности и родов, а также в раннем неонатальном периоде. Согласно полученным катамнестическим данным «новорожденные с нулевым интерфероновым статусом» и из группы – «условно здоровых новорожденных» можно прогнозировать как группы с благоприятным течением, а 3-ью группу – «новорожденные с высоким интерфероновым статусом» прогнозировали как неблагоприятное.

Учитывая, что уровень ИФН- γ в сыворотке крови является диагностическим критерием инфицирования, можно предположить, что резкое снижение его содержания будет предрасполагать к развитию инфекционно-воспалительных процессов.

Проведенные исследования показали предрасположенность детей 3-й группы к развитию ОРВИ и инфекций нижних отделов дыхательных путей. Так, если заболеваемость ОРВИ за период новорожденности составила 3,5%, то в дальнейшем по мере снижения уровня ИФН- γ частота данной патологии возросла в 18 раз и отмечалась у 63% обследованных детей. Пневмония развились у 37,1 и 96,3% детей, причем по мере снижения выработки ИФН- γ заболеваемость этим патологиям возросла в 2,6 раза по сравнению с периодом новорожденности.

Острые респираторные вирусные инфекции на 1-3 месяцах жизни перенесли 63% детей, во втором полугодии жизни число периодически повторяющихся у детей ОРВИ возросло до 73%. Следовательно, можно сказать, что высокий уровень ИФН- γ у новорожденных и резкое его снижение в даль-

нейшем является фактором, предрасполагающим к развитию инфекций органов дыхательной системы. Это позволит выделить группу риска часто болеющих детей и проводить среди них профилактические мероприятия по снижению заболеваемости.

Для выяснения данного предположения мы исследовали заболеваемость детей этой группы в исследуемом промежутке времени. В то же время инфекции ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей выявлялись с одинаковой частотой в течение всего периода наблюдения. Частота инфекции кожи и слизистых по мере снижения уровня ИФН- γ заметно снижались. Видимо, это было обусловлено в основном высокой частотой мацерации кожи и слизистых в период новорожденности, вследствие массивной контаминации микроорганизмов из окружающей среды.

Таким образом, в наших исследованиях, как показал анализ полученных результатов, на первой неделе жизни интерпретация интерферонового статуса новорожденных имеет свои сложности в связи с недостаточной контролируемостью выброса α - и γ -интерферонов, видимо, выявленные различия можно расценивать как временное биологически целесообразное иммунокомпромиссное состояние. Оно может быть связано с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и адаптационным периодом, каждое звено которой сопровождается соответствующим профилем гормонов и цитокинов. Так как, это происходит в результате непрерывной смены механизмов адаптации на всех уровнях регуляции. Согласно данным литературы, у детей раннего возраста функции ИФН направлены в большей степени на регуляцию развития, чем на антиинфекционную защиту [101, с. 11];

Учитывая влияние функциональных нарушений у новорожденных на процессы становления и функционирования всех органов и системы, мы провели катamnестический анализ данных детей в 3-летнем возрасте. Регистрировали наиболее часто встречаемые соматические заболевания: респираторные заболевания, вегетовисцеральную дистонию, пиелонефрит, колит и

диарею. У абсолютного большинства нелеченых новорожденных дисфункциональное состояние протекало с осложнениями.

Итак, при дисфункциональном состоянии ЦНС дети не получали коррекции так, как клинические симптомы дисфункции исчезли в 40- дневном возрасте; в 43% случаях обнаружена вегето- висцеральная дисфункция (ВВД).

По данным Ю. И. Барашнева и А. В. Розанова (2006) [28, с. 20], у 47 % новорожденных, перенесших легкую степень гипоксии, диагностирована вегето–сосудистая дистония (ВСД). Это подтверждает достоверность нашего исследования.

При дисфункции ССС без коррекции она продолжалась до 3- месячного возраста (бледность, цианоз носогубного треугольника, систолический шум) и в 100% случаях мы выявили ВСД, и в 68%- частые респираторные заболевания (ЧРЗ); при коррекции в 9 % случаях обнаружили частые респираторные заболевания. По данным Котлуковой Н.П. и Симоновой Л.В. (2010) [200, с. 9], у новорожденных, перенесших, миокардиальную дисфункцию установлены нарушение питания (гипотрофия) и частые респираторные заболевания с сопутствующим кардитом.

При дисфункциях респираторной системы лишь у 14% детей обнаружили частые респираторные заболевания. Исследования Г. Хеланда и К.К. Лодрупа (2016) [315, с. 1683] подтверждают, что снижение функциональной способности легких в течение первых дней после рождения, является фактором риска развития астмы и обструктивного поражения дыхательных путей у детей в течение первых 10 лет жизни.

При дисфункции ЖКТ в 79% случаях мы диагностировали диарею. При дисфункции печени ВСД и запор были выявлены у 68 и 79% детей.

Исходя из полученных нами данных, можно заключить следующее:

- крайне низкая информированность врачей общей практики о развитии функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде,

приводит к необоснованной мотивации профилактических и лечебных мероприятий (или упущению ситуации), частым манифестациям и, как следствие, к ухудшению прогноза функционального нарушения;

- причинно-следственная связь (выявленная по результатам ретроспективного анализа: случай - контроль) между осложнениями беременности или заболеваниями, осложняющими беременность, и развитием дисфункционального состояния новорожденного, позволяет с большой долей вероятности прогнозировать шанс и риск возникновения функциональных нарушений у новорожденных, что важно для ранней диагностики:

- развитию у младенцев функциональных нарушений печени 56-87% случаев способствовало многоводие, анемия, заболевание ЖКТ и эндокринные органы;

- развитию функциональных нарушений почек 31-89% случаев способствовало анемия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, эндокринные заболевания и преэклампсия;

- развитию функциональных нарушений ЖКТ 28-90% случаев способствовало многоводие, длительный безводный период, заболевание ЖКТ и эндокринные органы;

- развитию функциональных нарушений ЦНС и ССС 36-89% случаев способствовало все экстрагенитальные заболевания;

- развитию функциональных нарушений респираторной системы 36-56% случаев способствовало многоводие, длительный безводный период, стремительный род и эндокринные заболевания.

- основные дополнительные диагностические критерии для прогнозирования характера дисфункциональных состояний у новорожденных: общее состояние ребенка, клинические (срок появления, продолжительность, нарастание/интенсивность) и лабораторные (продолжительность изменений, повышение/ снижение) показатели;

- среди функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде оказалось, что детей с ДФС в 3,8 раза больше, чем с транзиторным и в 1,8 раза больше, чем с патологическим состоянием. ДФС всех органов и систем сочеталось с ДФС ЦНС. Желтушный синдром сопровождался с ДФС ЖКТ (79%), ДФС почки - ДФС респираторной системы (38%). Определены особенности дисфункциональных состояний новорожденных.

- нарушение активности эндотелиальной системы в пуповинной крови является важным патогенетическим механизмом возникновения и прогрессирования функциональных нарушений у новорожденных с перинатальным риском;

- изменение интерферонового статуса, недостаточный контроль организма за выбросом альфа- и гамма-интерферонов у новорожденных является ответной реакцией на экстремальные воздействия во время беременности, родов и раннего неонатального периода;

- по результатам катamnестических наблюдений установлено достоверное влияние дисфункционального нарушения у новорожденных в период адаптации последующие 3 года с формированием осложнений.

- разработанный алгоритм диагностики дизадаптации по каждому органу и системе новорожденного позволил выявить его дисфункциональное состояние на этапе первичного звена. Раннее выявление дисфункции позволяет снизить процент хронизации и дальнейшей инвалидизации детей.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что транзиторные состояния трансформируются в ДФС 64% случаях, т.е. сохранялись дольше завершения неонатального периода. У 17,5% отмечались развернутые патологические состояния. ДФС всех органов и систем, как правило, сопровождалось дисфункциональными состояниями ЦНС. Это требует от врачей служб первого контакта умения правильно оценивать выявляемые признаки и прогнозировать их потенциальные последствия для оказания своевременной и адекватной медицинской помощи.

2. Установлена крайне низкая информированность врачей общей практики о развитии функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде: 85,9% врачей общей практики СП и СВП не отражали функциональных нарушений в записях амбулаторных карт (форма 112).

3. В качестве основных предикторов установлены, выделены и обоснованы прогностические критерии трансформации транзиторных состояний в ДФС и в патологическое состояние: клинические симптомы (срок появления симптомов, продолжительность, нарастание/интенсивность, общее состояние ребенка), лабораторно-инструментальные показатели (продолжительность изменений, повышение/снижение). Эти критерии диагностики ДФС рекомендованы нами для включения в программу первого патронажного визита ВОП.

4. Применение определение активности ферментов в стандартах «Оказания медицинских услуг детям в амбулаторно-поликлинических учреждениях», позволяет с высокой достоверностью диагностировать развитие ранней неонатальной дезадаптации.

5. Выраженность и длительность сохранения симптомов, неудовлетворительное общее состояние ребенка имеют значение при прогнозировании вероятности трансформации ДФС в патологию.

6. В качестве важнейших критериев диагностики ДФС нами выделены:

- неврологическая дисфункция, выявленная у большинства пациентов, длительностью не более 4х недель;
- респираторная дисфункция (персистирующее апноэ, выраженная гипоксемия, аритмия дыхания), наблюдаемая более 6 часов;
- нестабильность ССС (повышения кардиоспецифических ферментов, бледность и цианоз, аритмия, преходящее удлинение QT, смещение и инверсия ST-T), более 3-х месяцев;
- дизадаптации ЖКТ (регургитация, колика, функциональная диарея, дисхезия) в течение 3-х месяцев;
- гипербилирубинемия, персистирующая \geq 3-х нед. без нарастания;
- дисфункциональное состояние почек (олигоурия, ферментурия без нарастания), длительностью не более 2-х недель.

7. Ведущими факторами риска ДФС являются:

- многоводие повышает риск развития ДФС респираторной системы и печени у новорожденных (в 2,02 раза выше), ЖКТ (в 1,1 раза выше).
- длительный безводный период повышает риск развития ДФС ЖКТ у новорожденных (в 2,8 раза выше), ЦНС и ССС (в 2,3 раза выше)
- стремительные роды повышают риск развития ДФС респираторной системы у новорожденных (в 1,5 раза выше), ССС (в 1,7 раза выше)
- преэклампсия повышает риск развития ДФС почек у новорожденных (в 2,8 раза выше), ССС (в 2,2 раза выше), ЦНС (в 1,7 раза выше).
- риск развития ДФС ССС и ЦНС у новорожденных повышают анемия (в 1,0 раза выше), заболевания ССС (в 3,3 и 3,0 раза выше), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (в 1,3 и 1,9 раза выше);
- хронические заболевание ЖКТ повышают риск развития ДФС ЖКТ и ЦНС у новорожденных (в 2,5 и 1,03 раза выше);
- метаболический синдром повышает риск развития всех изучаемых дисфункциональных состояний.

- в формировании функциональных нарушений у новорожденных, родившихся с фактором риска, большое значение имеет развитие эндотелиальной дисфункции, т.е. в зависимости от степени выраженности перинатальных факторов риска, уровень стабильных метаболитов оксида азота повышается от 1,09 до 1,8 раза;

- высокий уровень ИФН- γ у новорожденных и резкое его снижение в дальнейшем является фактором, предрасполагающим к развитию инфекций органов дыхательной системы. Согласно полученным катаристическим данным у детей с высоким уровнем ИФН- γ , ОРИ на 1-3 месяцах жизни перенесли 63% детей, во втором полугодии жизни число периодически повторяющихся у детей ОРИ возросло до 73%.

8. Установлена достоверная взаимосвязь ДФС новорожденных в период адаптации с формированием у них в последующие 3 года осложнений: при дисфункциях ЦНС - в 43% случаев развилась вегетовисцеральная дисфункция (ВВД), при дисфункции ССС - в 100% случаев выявлялась ВВД, и в 68% - ЧРЗ, при респираторных дисфункциях - у 14% детей обнаруживали ЧРЗ, при дисфункциях печени - ВВД и запоры выявлялись у 2/3 детей, при дисфункции ЖКТ - ВВД, тубулоинтерстициальный нефрит и диарея диагностированы у большинства детей, при дисфункции почки в 90% случаев наблюдалось осложнение в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

9. Разработан алгоритм диагностики дизадаптации по каждому органу и системе новорожденного. Он позволит определить состояние ребенка в первую неделю его жизни и своевременно провести коррекцию нарушений, предупредить дисфункцию у ребенка, снизить частоту ранней неонатальной смертности, улучшить демографические показатели.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики дисфункциональных состояний в неонатальном периоде рекомендуется тщательно обследовать во время патронажа новорожденного в первичном звене здравоохранения. При обнаружении транзиторных состояний, нужно учитывать прогностические критерии трансформации в дисфункциональное состояние на основании: клинических признаках (время появления симптомов, длительность, рост/интенсивность, общее состояние ребенка), лабораторно-инструментальных показателях (длительность изменений, увеличение/уменьшение).

2. В составе комплексной диагностики дисфункциональных состояний, необходимо определить течение беременности у матерей, так как развитие этих состояний у новорожденных детей напрямую связаны с состоянием здоровья беременных женщин и обусловлены комплексом неблагоприятных перинатальных приводящих факторов.

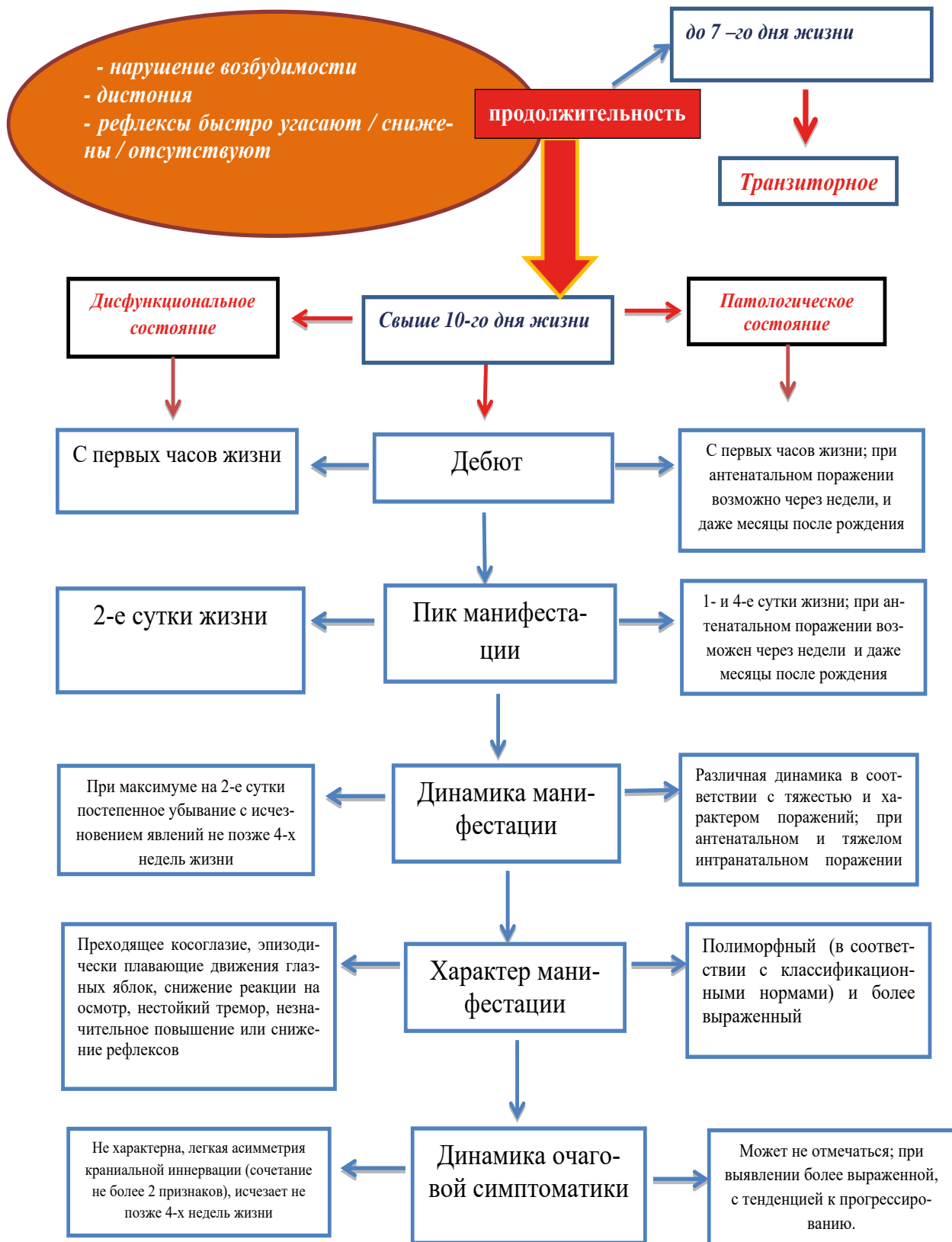
3. С целью проведения мероприятий по ранней диагностике и прогнозу дисфункциональных состояний у новорожденных предлагаем алгоритм диагностики, который обеспечивает дифференцированный подход к организации патронажа новорожденного в первичном звене здравоохранения. Алгоритм диагностики позволяет с высокой достоверностью выявлять развитие ранней неонатальной дизадаптации новорожденных, оценить степень тяжести функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде.

4. С целью профилактики дисфункциональных состояний в неонатальном периоде рекомендуется определить уровень активности ферментов. Повышение активности того или иного фермента указывает на повреждение клетки, свидетельствовать о развитии патологического процесса, причем еще задолго до появления их первых симптомов.

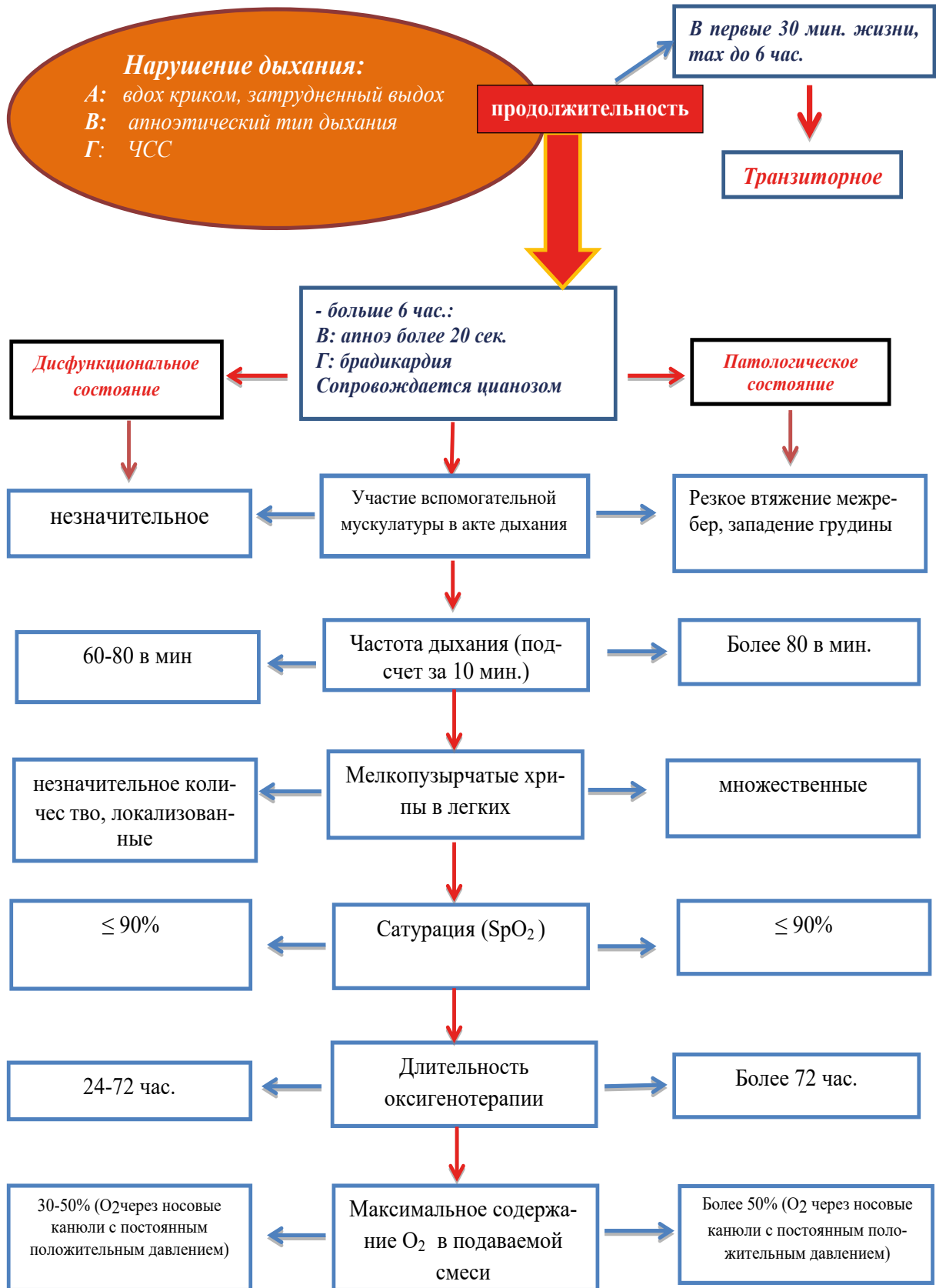
5. Применение определение активности ферментов в стандартах «оказания медицинских услуг детям в амбулаторно-поликлинических учре-

ждениях» позволяет с высокой достоверностью диагностировать развитие ранней неонатальной дезадаптации.

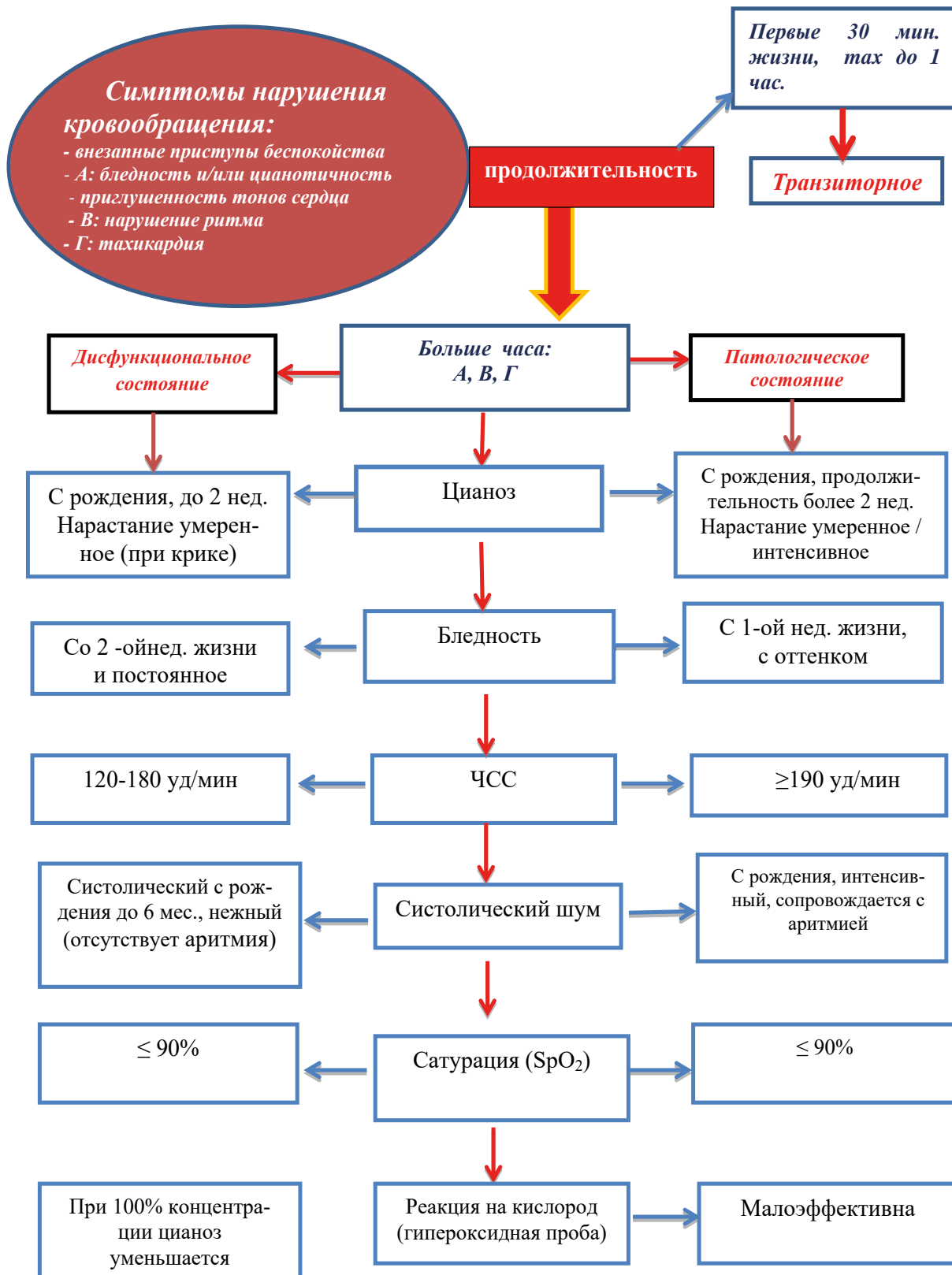
Алгоритм диагностики дисфункции нервной системы у новорожденных



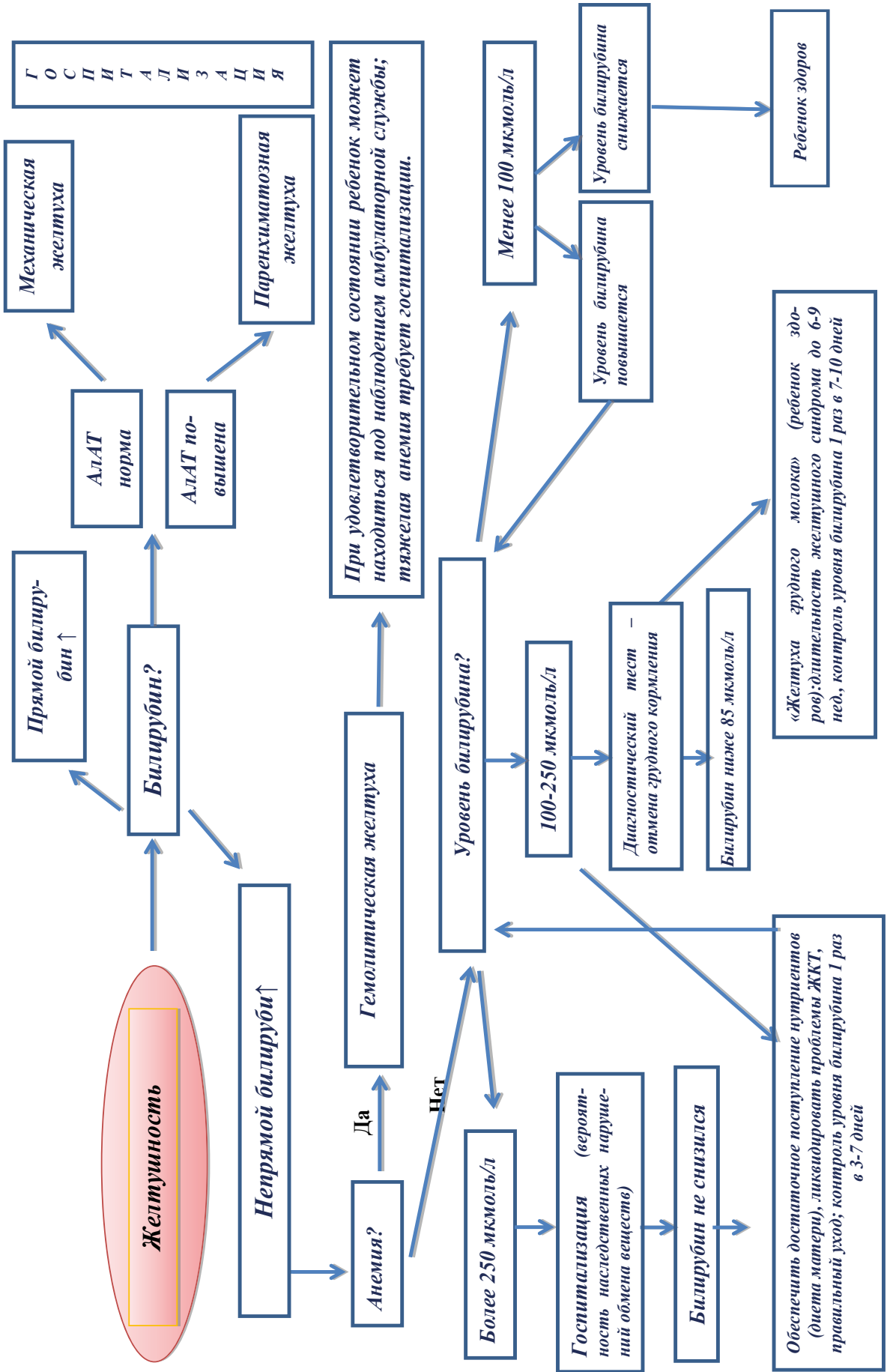
Алгоритм диагностики нарушений дыхательной системы у новорожденных



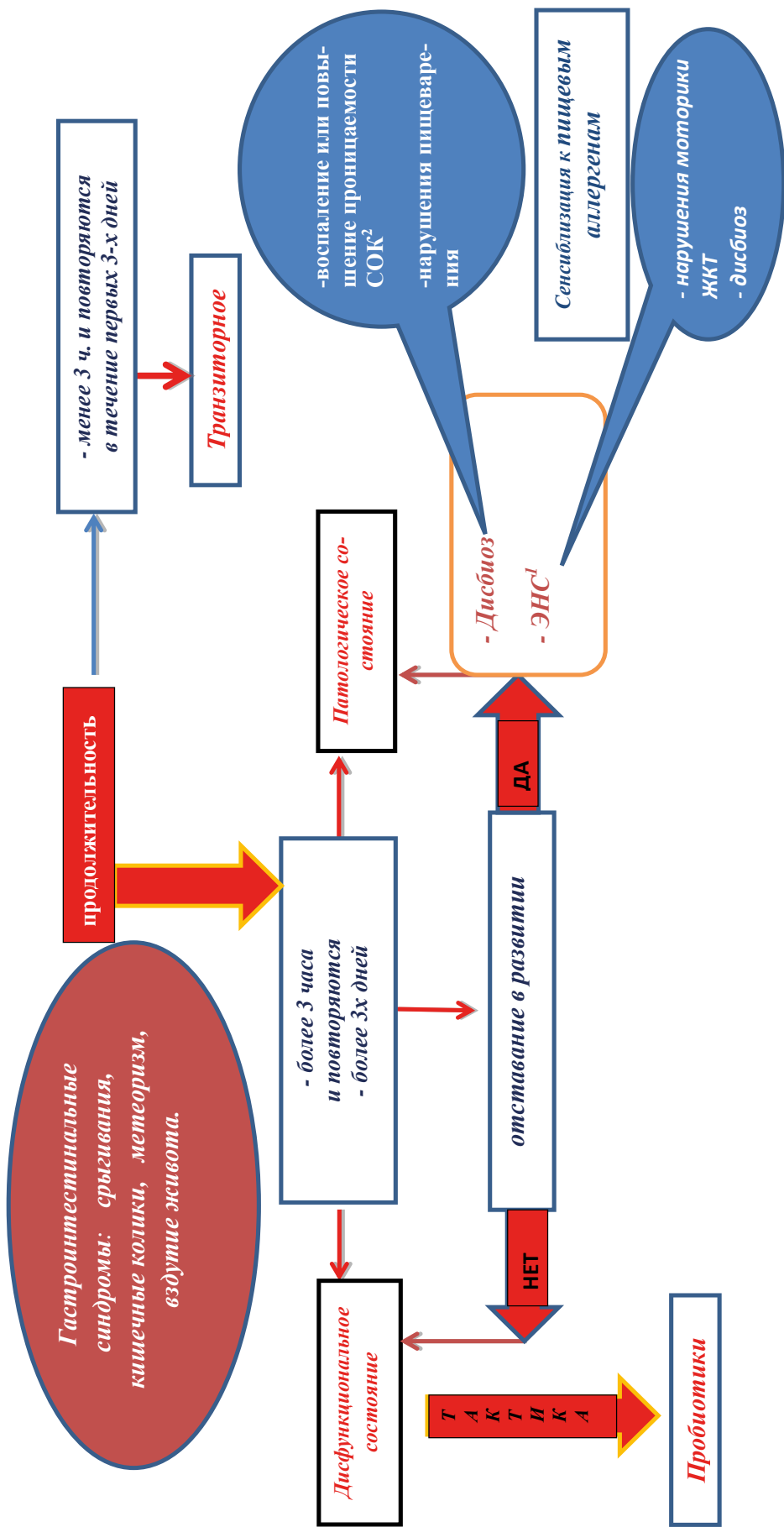
Алгоритм тактики при выявлении у новорожденных дисфункции сердечно-сосудистой системы



Алгоритм тактики врача амбулаторной службы при выявлении желтушного синдрома у новорожденных

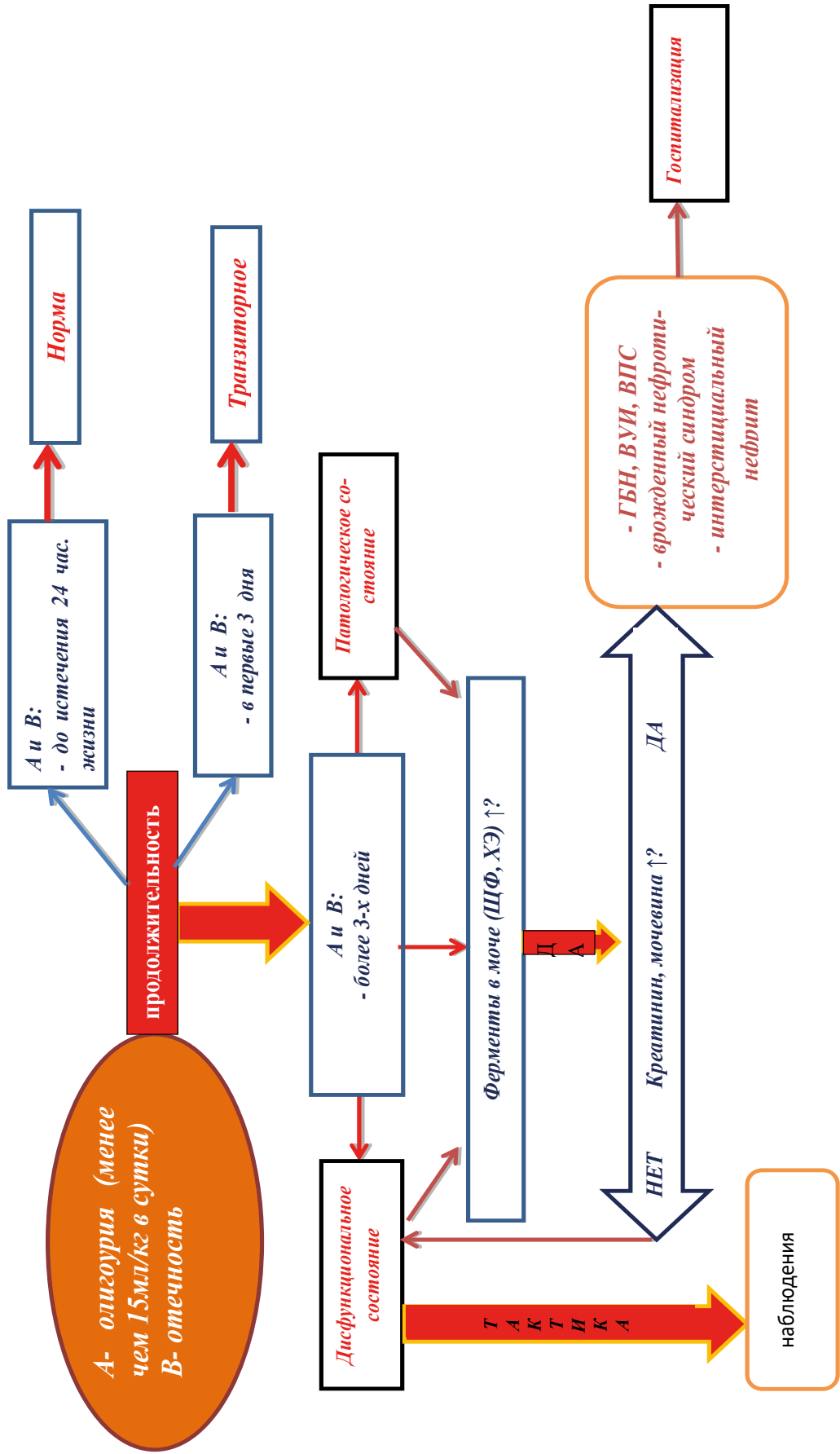


Алгоритм диагностики при дисфункциональном состоянии желудочно-кишечного тракта



Примечания: ¹—энтеральная нервная система (ЭНС): ганглии ЭНС к моменту рождения ребенка еще не окончательно зрелы, их количество в десятки раз меньше, чем у взрослых, координация работы всей регуляции ЖКТ еще не установлена.
²-слизистая оболочка кишечника (СОК).

Алгоритм диагностики дисфункции почки у новорожденных



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева М.Н., Бобоева Н.Т. Оценка причинно-следственных механизмов пролонгированной гипербилирубинемии у новорожденных // Проблемы биологии и медицины. – 2013. - №4. - С. 120.
2. Абдуллаева М.Н., Тухтаева М.М. Клинико-лабораторные взаимосвязи в острый период гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных // Ж. Педиатрия. – Ташкент, 2014. – №3-4. – С. 21-24.
3. Авруцкая В. В., Орлов В. И., Пономарева А. Ю. Изменения в эндотелиальной системе сосудов у беременных женщин при гестозе // Рос. бюл. акуш. и гин. – 2007. – №1. – С. 4-7.
4. Азарова Е. В., Бирюкова Т. В., Гриценко В. А., Вялкова А. А. Клинико-anamnestическая характеристика новорожденных с различным течением ранней неонатальной адаптации // Вестн. Уральской мед. акад. науки. – 2007. – №2. – С. 14-17.
5. Алешкин В., Афанасьев С., Феклисова Л. Иммуноглобулины и цитокины – перспективные основы лекарственных препаратов // Врач. – 2001. – №8. – С. 33-35.
6. Алиева М. Н. Дизадаптация гемодинамики у новорожденных // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе: Материалы 4-й Региональной научно-практической конференции // Неврол. вестн. – 2007. – Том 39, №3. – С. 38.
7. Алиева М. Н., Саттарова Л. И. Кардиоадаптация новорожденных и тропонин I // 3-я Международная (12-я Всероссийская) Пироговская студенческая научная медицинская конференция // Вестн. РГМУ. – 2008. – Том 61, №2. – С. 220.
8. Алиева М. Н., Фазлеева Л. К., Абдулхаев Ф. А. Диагностика постгипоксической патологии миокарда новорожденных // Актуальные проблемы педиатрии: 12-й Конгресс педиатров России. – М., 2008. – С. 10.

9. Алиева М. Н., Хамидуллина З. А., Печерица О.Г. Анализ некоторых данных эхокардиографии детей грудного возраста // 3-я Международная (12-я Всероссийская) Пироговская студенческая научная медицинская конференция, 2008 // Вестн. РГМУ. – 2008. – Том 61, №2. – С. 201-202.
10. Амирова В. Р., Ахмадеева Э. Н., Габидуллин З. Г., Малиевская Т. А. Особенности колонизации новорожденных в условиях перинатального центра // Педиатрия. – 2000. – №3. – С. 17-19.
11. Амирова В. Р., Ахмадеева Э. Н., Габидуллин З. Г., Малиевская Т. А. Характеристика микрофлоры и антибиотикорезистентность микрофлоры у новорожденных из группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Педиатрия. – 2000. – №3. – С. 14-16.
12. Андреева А. А., Евсюкова И. И., Опарина Т. И, Арутюнян А. В. Продукция оксида азота и состояние центральной гемодинамики у здоровых и перенесших гипоксию новорожденных // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 18-22.
13. Ардатская М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Тер. арх. – 2001. – №2. – С. 67-72.
14. Арипова Т. У. Нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2004. – 16 с.
15. Арипова Т. У. Цитокины – регуляторы и эффекторы иммунной системы: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2005. – 23 с.
16. Арипова Т. У., Умарова А. А., Петрова Т. А. Диагностическая ценность цитокинов в клинической практике // Журн. теорет. и клин. мед. – 2006. – №5. – С. 21-28.
17. Ароскинд Е. В. Оптимизация клинико-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности у новорожденных детей: Дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2000. – 135 с.

18. Аширова А. А., Нисевич Л. Л., Яцык Г. В., Дворяковский И. В. Затяжные желтухи у недоношенных новорожденных // Педиатрия. — 1998. — Том 6. — С. 59-63.
19. Ахмадеева Э. Н., Амирова В. Н., Брюханова О. А. Клиническое обследование новорожденного и этапы диагностического поиска. — Уфа, 2006. — 85 с.
20. Ахмадеева Э. Н., Амирова В. Н., Брюханова О. А. Особенности микробного пейзажа новорожденных в зависимости от способа родоразрешения // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2006. — №51. — С. 19-21.
21. Ахматова Ш., Хайдарова С., Мирзаева Г. Факторы высокого риска формирования постгипоксической кардиопатии у новорожденных // Проблемы биологии и медицины. — 2013. - №4. - С. 125.
22. Алешкин В., Афанасьев С., Феклисова Л. Иммуноглобулины и цитокины – перспективные основы лекарственных препаратов // Ж. Врач. — 2001. - №8. - С. 33-35.
23. Баев О. Р., Буданов П. В., Рыбин М. В. Профилактика железодефицита у беременных – основа лечения анемии и ассоциированных осложнений беременности // Вопр. гин., акуш. и перинатол. — 2006. — №5. — С. 93-97.
24. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Перинатальная медицина: от теории к практике // Росс. вест. перин. и педиатрии. — 2013. - №5. - С. 4-8
25. Баранов А. А., Таточенко В. К., Намазова Л. С., Самсыгина Г. А. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и Российский национальный педиатрический формуляр лекарственных средств // Педиатрическая фармакол. — 2006. — Том 3, №2. — С. 42-45.
26. Барашнев Ю. И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2001. — №1. — С. 6-11.
27. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. — М.:Триада-Х, 2001. — 468 с.

28. Барашнев Ю. И., Розанов А. В., Панов В. О., Волобуев А. И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2006. – №4. – С. 19-23.
29. Баринова И. В., Логутова Л. С., Барыкина О. П., Аксенова А. А., Шидловская Н. В., Бурумкулова Ф. Ф. Особенности течения беременности и морфологические изменения плаценты при диффузном токсическом зобе // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2006. – №6. – С. 23-26.
30. Барычева Л.Ю. Особенности иммунной адаптации у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2004. – №3. – С. 43-54.
31. Башакин Н. Ф., Аксенов А. Н., Троицкая Н. В., Шидловская Н. В., Бурумкулова Ф. Ф. Особенности неонатального периода у детей, родившихся у матерей с диффузным токсическим зобом различной степени компенсации // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2006. – №6. – С. 14-18.
32. Бениова С.Н., Бабко С.В., Бескровная О.Л., Макарова О.А., Особенности адаптации детей грудного возраста в условиях медико-социального отделения: значение биоценоза кишечника и цитокинового профиля //Ж.Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. - 2014. - Том 93, №1. - С. 17-21.
33. Бердникова Е. К., Кешишян Е. С. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Рус. мед. журн. – 2011. – Т. 14, №19. – С. 1397.
34. Бердовская А. Н. Эндотелиальные маркеры сердечной недостаточности // Актуальные проблемы педиатрии: 18-й Конгресс педиатров России. – М., 2015. – С. 19.
35. Бережанская С.Б., Ищенко Е.В., Каушанская Е.Я., Лукьянова С.Ю. Динамика морфофункциональных нарушений печени у детей, перенесших перинатальную гипоксию, на протяжении первого года жизни // Ж.Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2013. - Том 92, №2. - С. 52-57.

36. Бердникова Е.К., Кешишян Е.С. Функциональные нарушения желудочно–кишечного тракта у детей раннего возраста // Русский медицинский журнал. – 2011. - Том 14, №19. - С. 1397.
37. Бирюкова Т. В., Носова Н. П. Клинико-микробиологические подходы к прогнозированию характера течения восстановительного периода тяжелого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. – 2006. – №3. – С. 207.
38. Бирюкова Т. В., Азарова Е. В., Курлаева О. В., Носова Н. П., Ибрагимова Н. В. Характеристика респираторного дистресс-синдрома у новорожденных Оренбургского региона // Казанский мед. журн. – 2006. – Т. LXXXVII, Приложение. – С. 128.
39. Бирюкова Т. В., Вялкова А. А., Гриценко В. А., Азарова Е. В. Характеристика новорожденных с респираторными нарушениями // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы 4-го Рос. конгресса. – М., 2005. – С. 134.
40. Бирюкова Т. В., Вялкова А. А., Гриценко В. А., Пахмутов В. Г. Клинико-эпидемиологические аспекты респираторного дистресс-синдрома у новорожденных // Новые технологии в перинатологии: Материалы ежегод. конгресса специалистов перинатальной медицины – М., 2006. – Том 1, №4. – С. 15.
41. Бирюкова Т. В., Гриценко В. А., Вялкова А. А. Видовая структура и биологические свойства стафилококков – доминирующих возбудителей перинатальной инфекционно-воспалительной патологии // Здоровая женщина – здоровый новорожденный: Материалы 1-й Междисциплинарной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии – СПб, 2006. – С. 20-21.
42. Бирюкова Т. В., Гриценко В. А., Вялкова А. А., Воропаева И. Н., Космович Т. В., Азарова Е. В. Клинико-эпидемиологические аспекты респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (по данным ММУЗ «Муниципальный перинатальный центр» г. Оренбурга) // Рос. педиатр. журн. –

2007. – №3. – С. 62-64.

43. Бэр Ф. М. Клиническое значения эндотелиальной дисфункции // Топ медицина. – 2000. – Том 3. – С. 13-17.

44. Блинов Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде // Акушерство, гинекология, репродукция. - 2012. – Том 6, №3. - С. 34-38.

45. Ботвин М. А., Побединский Н. М., Липман А. Д., Мукаева А. Ш., Борисова Н. И. Тактика ведения беременности у женщин с центрипетальным ростом крупных миоматозных узлов // Акуш. и гин. – 2004. – №1. – С. 24-27.

46. Бобоева Н.Т., Абдуллаева М.Н. Роль маркеров воспаления при пролонгированной гипербилирубинемии новорожденных // Ж. Педиатрия. - Ташкент, 2014. – №3-4. – С. 61-65.

47. Булатов В. П., Алиева М. Н. Вариабельность показателей электрокардиографии доношенных и недоношенных новорожденных // Диагностика и лечение нарушений вегетативной регуляции сердечнососудистой системы у детей и подростков: 5-й Всерос. семинар памяти проф. Н. А. Белоко-
ня // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра. – 2007. – Том 55, №3. – С. 67-68.

48. Булатов В. П., Алиева М. Н. Функциональное состояние миокарда у новорожденных и детей грудного возраста // Казанский мед. журн. – 2008. – №4. – С. 507-510.

49. Булатов В. П., Алиева М. Н., Казакова Ф. М. Дизадаптация миокарда новорожденных: Уч.-метод. пособие. – Казань, 2008. – 22 с.

50. Булатов В. П., Вахитова Л. В., Алиева М. Н. Корреляция динамики электрокардиографических данных и некоторых показателей кислотно-основного состояния крови новорожденных детей // Здоровье детей – шаг в будущее: Педиатрический форум // Ремедиум Приволжье (спец. вып.). – Н. Новгород, 2000. – С. 46.

51. Бухарин О. В., Бухарин О. В., Валышев В. А., Гильмутдинова Ф.

Г. Экология микроорганизмов человека. Под ред.: акад. РАМН О. В. Бухарина. – Екатеринбург, 2006. – 476 с.

52. Бухарин О. В., Вялкова А. А., Гриценко В. А. и др. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // Рос. педиатр. журн. – 2003. – №2. – С. 42-47.

53. Бухарин О. В., Гриценко В. А., Вялкова А. А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита // Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы у детей. Рос.науч.-практ. конф. – Оренбург, 2001. – С. 48-65.

54. Вавилова Т. П., Петрович Ю. А. Определение активности нитрат редуктазы в смешанной слюне // Вопросы медицинской химии. – 1991. – №2. – С. 69-74.

55. Ванин А. Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма // Образоват. Соросовский журн. – 2001. – Том 7, №11. – С. 7-12.

56. Вареница А. Н., Герасимова А. А., Демкин В. В., Костюк О. Б., Панина О. Б., Клиненко П. А. Герпес вирусная инфекция и беременность // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2006. - №5. – С. 21-24.

57. Вартанова А. О., Кирющенков А. П., Довлатян А. А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом // Акуш. и гин. – 2006. – №2. – С. 8-11.

58. Васильева З. В., Тягунова А. В., Дрожжева В. В. Функция почек и показатели эндогенной интоксикации при гестозах // Акуш. и гин. – 2006. – №1. – С. 16-20.

59. Васильев В.В., Скрипченко Н.В.Романова Е.С. и соавт. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе беременная-плод-ребенок первого года жизни // Росс.вест. перин. и педиатрии. – 2013. -№3. - С. 92-95.

60. Вербицкий В. И., Чугунова О. А., Яковлева С. В. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов

мочевой системы у детей раннего возраста // Педиатрия. – 2002. – №2. – С. 4-9.

61. Викторов И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов при ишемической церебральной патологии // Бюл. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5-10.

62. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Бюл. РАМН. – 1998. – №7. – С. 43-51.

63. Волков М.А. Основные представления об интерферонах // Гематол. и трансфузиол. – 1999. – Том 44, №4. – С. 32-37.

64. Володин Н. Н., Дегтярева А. В., Дегтярев Д. Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2004. – №5. – С. 18-23.

65. Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Симбирцев А.С и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // Intern. J. Immunorehabilitation. – 2000. – Том 2, №1. – Р. 175-184.

66. Волков М.А. Основные представления об интерферонах // Гематол. и трансфузиол. – 1999. - Том 44, №4. - С. 32-37.

67. Вялкова А. А., Гриценко В. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей – Оренбург, 2002. – С. 61.

68. Вялкова А. А., Гриценко В. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей // 3-й Конгресс педиатров-нефрологов России. – СПб, 2003. – С. 21-31.

69. Вялкова А. А., Бирюкова Т. В., Азарова Е. В., Гриценко В. А., Лященко Л. Н., Жуков С. Г., Воропаева И. Н., Космович Т. В. Респираторный дистресс-синдром (РДС) у новорожденных: эпидемиологические и клинические аспекты, клиничко-микробиологические подходы к прогнозированию течения восстановительного периода // Информационно-методическое письмо

Минздрава Оренбургской области. – Оренбург, 2007. – 18 с.

70. Вялкова А. А., Бирюкова Т. В., Бухарин О. В., Гриценко В. А., Воропаева И. Н., Космович Т. В. Перинатальная инфекционно-воспалительная патология у новорожденных г. Оренбурга: региональные особенности, эпидемиология, нозология, микробиология // Тихоокеан. мед. журн. – 2006. – №3. – С. 80-83.

71. Вялкова А. А., Бирюкова Т. В., Гриценко В. А., Космович Т. В., Васильева Е. В. Клинико-микробиологическая характеристика новорожденных с патологией дыхательной системы // Вестн. Оренбург гос. ун-та. – 2005. – №5. – С. 15-18.

72. Вялкова А.А., Бирюкова Т. В., Азарова Е. В., Гриценко В. А., Жуков С. Г., Воропаева И. Н., Космович Т. В. Перинатальная инфекционно-воспалительная патология у новорожденных: эпидемиологические аспекты, нозологическая структура, таксономический спектр и антибиотикорезистентность возбудителей (региональные особенности): Информ.-метод. письмо Минздрава Оренбургской области. – Оренбург, 2006. – 14 с.

73. Вялкова А. А., Зыкова Л. С., Гриценко В. А., Бухарин О. В., Гордиенко Л. М. Клинико-микробиологические подходы к этиологической диагностике и лечению инфекции мочевой системы у детей // 2-й съезд педиатров-нефрологов России. – М., 2000. – С. 37.

74. Вялкова А. А., Зыкова Л. Т., Мотыженкова О. В., Любимова О. К., Коровина Н. А., Захарова Н. И., Нестребенко О. К. Вскармливание детей первого года жизни: Пособие для врачей. – Оренбург, 2005. – 70 с.

75. Гасанов С. Ш., Алиева М. Н. Клинико-биохимические критерии гипоксического поражения миокарда новорожденных детей // Актуальные проблемы педиатрии Азербайджана. – Баку, 2001. – С. 70-72.

76. Гнусаев С. Ф., Шibaев А. Н., Федерякина О. Б., Иванов Д. А. Значение доплероэхокардиографического метода в диагностике гипоксиче-

ской ишемии миокарда у новорожденных // Ультразвук. и функциональная диагностика. – 2006. – №1. – С. 89-95.

77. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко И. А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физиол. – 2000. – № 2. – С. 6-9.

78. Горбачев В. И., Ковалев В. В. Роль оксида азота в патогенезе заболеваний центральной нервной системы // Инсульт. – 2002. – №7. – С. 9-15.

79. Газиева И.А., Занина Е.В., Чистякова Г.Н. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью // педиатрия им Г.Н. Сперанского. – 2013. –Том 92, №2. - С. 6.

80. Гулямов М.Д., Ризопулу А.П., Камиллов Х.М. Иммунологическая характеристика больных хроническими герпетического и цитомегаловирусного генеза // Мед. иммунол. – 2005. – Том 7, №5-6. – С. 543-550.

81. Даминов Т. А. Интерфероновый статус у практически здоровых детей // Узбекистон тиббиёт журнали. – 2003. – №2. – С. 30-32.

82. Дегтярева А. В, Мухина Ю. Г, Володин Н. Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей (рекомендации РАСПМ, проект) // Вопр. практ. педиатр. – 2007. – Том 2, №1. – С. 55-63.

83. Дегтярева А. В., Володин Н. Н., Мухина Ю. Г., Пучкова А. А., Кыштыморов М. В. Принципы фармакотерапии неонатального холестаза // Человек и лекарство: Тез. докл. 14-го Рос. нац. конгресс. – М., 2007. – С. 686.

84. Дегтярева А. В., Мухина Ю. Г., Володин Н. Н., Туманова Е. Л., Разумовский А. Ю., Голоденко Н. В., Пучкова А. А., Куликова Н. В., Беглова С. М., Дегтярев Д. Н. Причинно-следственная взаимосвязь между внутриутробной ЦМВ инфекцией и атрезией внепеченочных желчных протоков // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2005. – Том 4, №5-6. – С. 59-63.

85. Дементьева Г. М., Вельтищев Ю. Е. Профилактика нарушений

адаптации и болезней новорожденных. – М., 2000. – 75 с.

86. Дементьева Г. М., Колоитаев А. С., Малышев В. С. Первичная и реанимационная помощь новорожденным. – М.: Медицина, 2000. – 78 с.

87. Демидов В. Н., Розенфельд Б. Е., Сигизбаева И. К. Значение одновременного использования автоматизированной кардиотокографии и ультразвуковой доплерометрии для оценки состояния плода во время беременности // SonoAce-International. – 2001. – №9. – С. 12-22.

88. Деревцов В.В., Козлова Л.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и адаптация в раннем неонатальном периоде у детей от матерей с анемиями // Росс.вест.перин.и педиатрии. – 2010. - №3. - С.14-20.

89. Дильмурадова К.Р. Состояние метаболизма у новорожденных // Проблемы биологии и медицины. – 2013. - №4. - С. 135.

90. Дильмурадова К. Р., Мусаева Н. Перекисное окисление липидов цитомембран у новорожденных от матерей с нефропатиями // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2001. – №2. – С. 56-57.

91. Дисбактериозы у детей: Уч. пособие для врачей и студентов / А. А. Воробьев, С. Г. Пак, К. И. Савицкая и др. – М., 1998. – 60 с.

92. Доброхотова Ю. Э., Милованов А. П., Хейдар Л. Х., Юшина М. В. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2006. – №5. – С. 12-17.

93. Додхоева М. Ф., Кошелева Н. Г., Парусов В. Н. Особенности течения беременности, родов и неонатальных исходов при дефиците массы тела у женщин // Акуш. и гин. – 2001. – №1. – С. 39-41.

94. Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В. Постнатальная адаптация новорожденных у матерей с ожирением: клинические и метаболические особенности // Росс.вест.перин.и педиатрии. – 2011. - №6. - С. 10-13.

95. Евстифеева Г. Ю., Ветеркова З. А. Комплексная оценка состояния здоровья новорожденных; Под ред. А.А. Вялковой, Т.Б. Хайретдиновой. –

Оренбург, 2006. – 30 с.

96. Елизарова М. Г., Михалев Е. В., Пеккер Я. С., Желев В. А., Ермоленко С. П., Рыбаков А. Н. Варианты адаптационных реакций у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Акуш. и гин. – 2005. – №4. – С. 19-23.

97. Еникеев А. В., Шумилов О. И., Касаткина Е. А., Храмов А. В. Влияние некоторых природных факторов в северных широтах на внутриутробное состояние плода // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2002. – №4. – С. 19.

98. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.

99. Ершов Ф. И., Малиновская В. В. Иммуномодуляторы в профилактике и терапии вирусных инфекций // Журн. микробиол. – 1996. – №3. – С.122-125.

100. Ершов Ф. И., Чижов Н. П., Комбинированное использование противовирусных препаратов // Вопр. вирусол. – 1984. – №6. – С. 644-656.

101. Ершов Ф. И., Готовцева Е. П., Лаврухина Л. А. Интерфероновый статус при различных заболеваниях // Вопр. вирусол. – 2000. – №6. – С. 444-448.

102. Зузенкова Л.В. Функциональное состояние эндотелия у новорожденных в критическом состоянии с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, их немедикаментозная коррекция: Автореф. Дисс.-канд.мед.наук. - Иваново, 2008.

103. Жданов В.М, Ершов Ф.И. Интерферон и гомеостаз. // Вестник АМН СССР. – 1985. - №7. - С. 35-40.

104. Иванова А. В., Мухина Ю. Г., Таболин В. А. Обоснование принципов симптоматического лечения холестаза у детей первых месяцев жизни // Человек и лекарство: Тез. докл. 6-го Рос. нац. конгресса. – М., 2007. – С. 207.

105. Игнатко И. В., Рыбин М. В., Дуболазов В. Д. Изучение гемодинамики плода в выборе акушерской тактики при плацентарной недостаточности // *Мать и дитя: Материалы 8-го Рос. форума.* – М., 2006. – С. 252.
106. Игнатко И. В., Рыбин М. В., Дуболазов В. Д. Перинатальные исходы при дифференцированном подходе к акушерской тактике у женщин группы высокого риска // *Мать и дитя: Материалы 8-го Рос. форума.* – М., 2006. – С. 252.
107. Игнатова М. С. Характеристика заболеваний органов мочевой системы у детей на рубеже XX и XXI веков // *Материалы 3-го Конгресса педиатров-нефрологов России.* – СПб, 2003. – С. 613.
108. Игнатова М. С. Современные проблемы детской нефрологии // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* – 2002. – №5. – С. 33-38.
109. Игнатьева Г.А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) // *Пат. физиол.* – 2003. – №2. – С. 2-7.
110. Ильенко И.Л., Холодова И.Н., Сырьева Т.Н., Рубцова А.А. К вопросу о лечении функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и первых лет жизни // *Ж.Педиатрия им. Г.Н.Сперанского.* – 2010. - Том 89, №5. - С. 118-124.
111. Ишкабулова Г. Д. Особенности функционального состояния почек у новорожденных от матерей больных хроническим пиелонефритом // *Педиатрия.* – 2001. – №3. – С. 42-45.
112. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – 2-е изд. – Минск: Белоруссия, 2002. – Том 2. – 463 с.
113. Каткова Л. И., Галахова О. О., Щербицкая О. Е. Перинатальный аудит — технология снижения младенческой смертности // *Актуальные проблемы педиатрии: 18-й Конгресс педиатров России.* – М., 2015. – С. 97.
114. Кешишян Е.С., Малиновская В.В. Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата виферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний // *Вестн.*

педиатрической фармакол. и нутрициол. – 2006. – Том 3, №3. – С. 3-8.

115. Клинико-организационное руководство по организации работы акушерского стационара на основе новых технологий родовспоможения и инфекционного контроля: Руководство. – СПб, 2003. – 23 с.

116. Клиническое руководство по асфиксии плода и новорожденного; Под. ред. А. Михайлова, Р. Турнелла. – СПб: Петрополис, 2001 — 144 с.

117. Ковалева О. В. Влияние регуляции микробиологических нарушений кишечника на течение затяжных конъюгационных гипербилирубинемий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2005. – 22 с.

118. Ковалева О. В., Литяева Л. А. Микробиология пищеварительной системы у детей с затяжными конъюгационными гипербилирубинемиями // Казанский мед. журн. - 2005. – Том 86. – С. 68-69.

119. Козлов И. Г. Ренессанс иммуностимулирующей терапии // Вестн. педиатрической фармакол. и нутрициол. – 2008. – №2. – С. 4-13.

120. Колосовская Е.Н. Эпидемиология иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2001. – 32 с.

121. Комарин А. С., Азимов Р. К. Патология обмена монооксида азота: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2005. – 29 с.

122. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Пыков М. И., Мухина Ю. Г., Дегтярева А. В., Туманова Е. Л., Малова Н. Е. Синдром холестаза у детей: Руководство для врачей-педиатров. – М.: Адамант, 2006.

123. Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии // Ж. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2010. - Том 89, №6. - С. 161-171.

124. Костоломова Г. А. Клинико-иммунологический анализ дисбиотических состояний у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Тюмень, 2001. – 25 с.

125. Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В., Дуданов И. П. Влияние поли-

морфизма генов эндотелиальной NO-синтазы и НАДФ-оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертонии // Кардиология. – 2008. – №3. – С. 27-33.

126. Куликова Н.Ю., Можаяева А.Н., Чаша Т.В., Ситникова О.Г. Диагностическое значение определения ферментурии у новорожденных с ишемической нефропатией // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2010. - Том 2, №4. - С. 25-30.

127. Линева О. И., Федорина Т. А., Прохорова Л. В., Цуркан С. В. Морфологические критерии прогнозирования реализации внутриутробной инфекции у новорожденного // Акуш. и гин. – 2004. – №3. – С. 23-26.

128. Литяева Л. А., Игнатова И. В., Сальникова Л. В. Особенности адаптационных реакций у детей с микрoэкологическими нарушениями кишечника // Казанский мед. журн. – 2005. – Том 86. – С. 72-73.

129. Лобанова Л. В. Допплерография в диагностике и прогнозе гипоксических поражений головного мозга у доношенных новорожденных // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2001. – №4. – С. 21-24.

130. Логинова И. С., Емельянова А. Е. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности // Рос. педиатр. журн. – 2000. – №3. – С. 50-52.

131. Логинова А.А. Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе // Ж. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2011. - Том 90, №1, - С. 13-19.

132. Логутова Л. С., Шидловская Н. В., Башакин Н. В., Бурумкулова Ф. Ф., Новикова С. В., Котов Ю. Б. Функция фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2006. – №6. – С. 32-35.

133. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергических нарушений в патогенезе гипоксии // Пат. физиология. – 2004. – №2. – С. 2-11.

134. Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М., Цыбина Т. А., Германова Е. Л.

Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимосвязь с транскрипционной активностью // Бюл. РАМН. – 2007. – №2. – С. 2-11.

135. Лучанинова В. Н., Погодаева Т. В., Крутова А. С. Прогностически значимые факторы риска формирования заболеваний почек у детей // Актуальные проблемы педиатрии: 18-й Конгресс педиатров России. – М., 2015. –С. 131.

136. Лучанинова В.Н., Погодаева Т.В. Программа неонатального скрининга структурно- функциональных нарушений почек // Ж. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2012. - Том 91, №6. - С. 6-12.

137. Маковецкая Г. А., Русакова Н. В., Мазур Л. И. Перспективы развития профилактического направления в нефрологии // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2003. – №3. – С. 43-45.

138. Малиновская О. Н., Белоусова Е. Д., Кешишян Е. С. Факторы риска формирования и прогноз детского церебрального паралича и эпилептических синдромов у недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2005. – №3. – С. 25-28.

139. Малышев И. Ю., Монастырская Е. А., Шмырин Б. И., Манухина Е. Б. Гипоксия и оксид азота // Бюл. РАМН. – 2000. – №9. – С. 44-48.

140. Мальков А. В., Шальнова С. Н. Экологическая ситуация региона как фактор риска развития патологии почек у детей // Вопр. соврем. педиатр. 2003. – Том 2, №1. – С. 221.

141. Моллаев Н.О., Насруллаева Г.М., Гулиев Н.Д. Изучение цитокинового статуса у новорожденных детей с внутриутробными инфекциями // Медицинские новости. – 2011. – №2. – С. 98-100.

142. Манухина Е. Б., Дауни Х. Ф., Мэлли Р. Т., Малышев И. Ю. Защитные и поврежденные действия периферической гипоксии: роль оксида азота // Бюл. РАМН. – 2007. – №2. – С. 25-33.

143. Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В. и соавт. Последствия перинатальных гипоксически- ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и лечения // Ж. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2011. - Том 90, №1. - С. 66-70.

144. Мухина Ю. Г., Бельмер С. В., Дегтярева А. В., Гасилина Т. В. Холестаз и пути его коррекции в педиатрической практике // Фарматека. – 2005. – №1. – С. 6-11.

145. Мухина Ю. Г., Дегтярева А. В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Детская гастроэнтерология (избранные главы); Под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук. – М., 2002. – Том 11. – С. 306-351.

146. Мухина Ю. Г., Дегтярева А. В., Морозов И. А., Туманова Е. Л., Талалаев А. Г. Лекции по педиатрии. – Т. 3. Гастроэнтерология - 2003. Патологические основы формирования неонатального холестаза. – М., 2003. – С. 179-191.

147. Назарова Г.К., Болтакулова С.Р. Перинатальная гипоксия, как фактор развития кардиопатии у новорожденных // Проблемы биологии и медицины. – 2013. - №4. - С. 150.

148. Новохатский А.С., Ершов Ф.И. Интерферон и его индукторы. - М.: Медицина, - 2006. - С. 12-15.

149. Николаева Л.Б., Ушакова Г.А., Широкова Т.В. Частота и структура перинатальных осложнений у новорожденных от первородящих разного репродуктивного возраста // Ж. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2013. - Том 92, №2. - С. 24-28.

150. Никольская И. Г., Тареева Т. Г., Микаелян А. В., Ефимочкина В. И., Мазурская Н. М. Пиелонефрит и беременность. Профилактика, принципы диспансерного наблюдения, лечение, родоразрешение // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2003. – №3. – С. 11-15.

151. Никольская И. Г., Тареева Т. Г., Микаелян А. В., Мазурская Н.

М., Ефимочкина В. И. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2003. – №2. – С. 8-14.

152. Ордынский В. Ф., Постникова Н. А. Особенности кровотока в артериальных сосудах системы мать-плацента-плод у беременных с сахарным диабетом при гестозе. К вопросу об этиопатогенезе гестоза // Ультразвук. и функциональная диагностика. – 2005. – №1. - С. 23-38.

153. Ордынский В. Ф., Макаров О. В., Постникова Н. А. Оценка состояния плода у беременных с сахарным диабетом по результатам доплерографии артериального кровотока в системе мать-плацента-плод // Акуш. и гин. – 2005. – №2. – С. 28-35.

154. Основы перинатологии: Учебник; Под ред. Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. – М.: МЕДпресса-информ, - 2002. – 386 с.

155. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – СПб: Питер, 2000. – 219 с.

156. Панина О. С., Эйберман А. С., Бочкова Л. Г. Характеристика ведущих факторов развития заболеваний мочевой системы у новорожденных от матерей из групп перинатального риска // Вопросы клинической урологии: Сб. науч. тр. – Рязань, 2007. – С. 201-204.

157. Панина, О. С., Бочкова Л. Г. Этиологическая структура заболеваний мочевой системы у новорожденных от матерей из групп перинатального риска // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2007. – №3. – С. 24-26.

158. Папаян М. З., Стяжкина И. С. Неонатальная нефрология: Руководство. – СПб: Питер, 2002. – 434 с.

159. Перепелкина Н. Ф., Вялкова А. А., Естеев В. М. Медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы: проблемы и их решение в условиях реформирования здравоохранения // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, №4. – С. 260-264.

160. Петрова В. Н. Течение родов, послеродового периода у женщин, проживающих в условиях природного йодного дефицита // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2006. – №2. – С. 12-16.

161. Подлевских Т.С., Попова И.В., Беляков В.А. Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с различным уровнем адаптации //Ж. Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. – 2012. - Том 91 (6), С. 54-57.

162. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические особенности // Тер. арх. – 2005. – №1. – С. 82-87.

163. Погодаева Т.В., Лучанинова В.Н. Прогнозирование формирования заболеваний почек у плода и новорожденного // Росс.вест.перин.и педиатрии, - 2012. - №4. - С.19-23.

164. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом //Росс.вест.перин.и педиатрии. - 2010.- №4. - С.18-23.

165. Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина Е.В. и соавт. Эндотелиальная функция в период ранней постнатальной адаптации доношенных новорожденных детей //Ж.Педиатрия им. Г.Н.Сперанского, 2013; Том 92 (2), С.16-21.

166. Прахов А. В., Гапоненко В. А., Игнашина Е. Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. – Н. Новгород, 2001. - 186 с.

167. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий // Росс.вест.перин.и педиатрии - 2010. - №2. - С.14-19.

168. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Младенческие кишечные колики: проблема и пути решения //Ж.Педиатрия им. Г.Н.Сперанского - 2012.- Том 91 (4). - С. 98-106.

169. Попова И.Г. Лабораторная оценка функционального состояния

эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом.
// Клин.лаб. диаг. – 2009. – № 6. – С. 12-15.

170. Приходина Л. С., Длин В. В., Настаушева Т. Л. Диагностическое значение исследования спектра белков мочи у детей с заболеваниями почек, протекающими с синдромом гематурии // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2002. – №4. – С. 52-57.

171. Попова И.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии перинатальной патологии у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом: Автореф. дисс..... канд.мед. наук. – СПб., 2010. – 16 с.

172. Пустотина О. А., Гуртовой Б. Л., Павлютенкова Ю. А., Мелько А. И. Частота, факторы риска и причины развития мало- и многоводия // Акуш. и гин. – 2005. – №5. – С. 18-22.

173. Раевский К. С., Башкатова В. Г., Ванин А. Ф. Роль оксида азота при глутаматэргической патологии мозга // Бюл. РАМН. – 2000. – №4. – С. 11-15.

174. Ратнер А. Ю. Неврология новорожденных. – М.: Бином, 2005. – 367 с.

175. Рахматуллаева Ш.Б. Особенности иммунного и интерферонового статуса у детей с затяжным течением вирусного гепатита В: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Ташкент, 2005. – С. 13-36.

176. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. – Т. 4. – Неонатология; Под ред. А. Д. Царегородцева, В. А. Таболина. – М. - ИД Медпрактика-М, 2004. – С. 22-34.

177. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Косицын Н. С., Охотин В. Е. Проблема оксида азота в биологии и медицине в принципе циклического повторения (ретроспективный анализ идей, принципов и концепций) // Europ. J. G.G. – 2003. – № 3. – 96 с.

178. Савельева Г. М. Пути снижения перинатальной заболеваемости и

смертности // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. – 2008. – №2. – С. 6-11.

179. Савельева Г. М., Курцер М. А., Шалина Р. И. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов // Акуш. и гин. – 2000. – №5. – С. 3-8.

180. Савельева Г. М., Панина О. Б., Сичинава Л. Г., Курцер М. А., Гнетецкая В. А. Пренатальный период и его значение в развитии плода и новорожденного // Акуш. и гин. – 2001. – №4. – С. 13-18.

181. Савченков Ю. И., Лобынцев К. С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод. - М.: Медицина, 2010. - 256 с.

182. Салимова Н. Р. К вопросу о роли оксида азота в функционировании в центральной нервной системе // Неврология. – 2005. – №2 (26). – С. 63-66.

183. Самсыгина Г. А., Савельева Г. М., Коноплянников А. Г. и др. Характеристика иммунного ответа плода в перинатальном периоде жизни в норме и при патологии // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы конгресса. – М., 2002. – С. 196.

184. Сахарова Н. В. Клиническая характеристика новорожденных с ишемической нефропатией, находящихся в критическом состоянии // Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии: Сб. науч. работ и материалы науч.-практ. конф. молодых ученых, посв., 75-летию со дня рождения основателя института, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ В. Н. Городкова. – Иваново, 2007. – С. 130-131.

185. Сахарова Н. В. Молекулы средней массы как критерий тяжести ишемической нефропатии у новорожденных // Неделя науки – 2007: Материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА. – Иваново, 2007. – С. 132.

186. Сахарова Н. В., Можяева А. Н. Прогнозирование ишемической нефропатии у новорожденных, находящихся в критическом состоянии // Неделя науки – 2008: Материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых уче-

ных ИвГМА. – Иваново, 2008. – С. 154.

187. Сахарова Н. В., Куликова Н. Ю., Можаяева А. Н. Показатели ферментурии у новорожденных детей с ишемической патологией почек // Неделя науки – 2008: Материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА. – Иваново, 2008. – С. 146.

188. Сахарова Н. В., Куликова Н. Ю., Чаша Т. В. Клинико-анамнестическая характеристика матерей новорождённых с ишемической нефропатией // Проблемы репродукции: Материалы 3-го Междунар. конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2009. – Спец. вып. – С. 95-96.

189. Сахарова Н. В., Куликова Н. Ю., Чаша Т. В. Клинические проявления тяжелой ишемической нефропатии доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии // Вопросы практической педиатрии: Материалы 3-го ежегод. конгресса; Современная перинатология: организация, технологии и качество: Материалы 4-го съезда Рос. ассоц. специалистов перинатальной медицины. – М., 2008. – С. 31.

190. Сахарова Н. В., Куликова Н. Ю., Чаша Т. В. Молекулы средней массы как критерий эндогенной интоксикации и показатель выделительной функции почек у новорожденных детей с ишемической нефропатией, находящихся в критическом состоянии // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – №3. – С. 169-171.

191. Сахарова Н. В., Можаяева А. Н., Куликова Н. Ю. Эндогенная интоксикация у новорожденных с ишемической нефропатией, находящихся в критическом состоянии // Неделя науки – 2008: Материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА. – Иваново, 2008. – С. 149.

192. Сахарова Н. В., Куликова Н. Ю., Чаша Т. В., Кузьменко Г. Н., Беликова М. Э. Дополнительные критерии тяжести ишемической нефропатии у новорожденных детей // Мать и дитя: Материалы 9-го Всерос. научн. форума. – М., 2007. – С. 606.

193. Сахарова Н. В., Куликова Н. Ю., Чаша Т. В., Кузьменко Г. Н.,

Кулагина Т. Г. Эндогенная интоксикация у доношенных новорожденных с ишемической нефропатией, находящихся в критическом состоянии // Материалы 4-го съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 550-551.

194. Сахарова Н. В., Чаша Т. В., Куликова Н. Ю., Кузьменко Г. Н. Уровень молекул средней массы при различной степени тяжести ишемической нефропатии у новорожденных детей // Мать и дитя: Материалы 8-го Всерос. науч. форума. – М., 2006. – С. 609-610.

195. Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Зубков В.В., Зайдиева З. С. Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью // Акуш. и гин. – 2002. – №3. – С. 16-21.

196. Сидорова И. С., Макаров И. О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. – М.: Знание-М, 2000. – 127 с.

197. Сидорова И. С. Габибова А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопр. гин. акуш. и перинатологии – 2007. – №1. – С. 41-46.

198. Сидорова И. С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // Рос. вестн. Акуш. и гин. – 2015. – №2. – С. 4-9.

199. Симонова Л. В., Ерофеева М. Е. Деадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2006. – №5. – С. 12-16.

200. Симонова Л. В., Котлукова Н. П., Гайдукова Н. В. Постгипоксическая деадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2001. – №2. – С. 8-12.

201. Симонова Л.В., Гайдукова Н.В. и др. Постгипоксическое состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Рос. вест. перинатол и педиатрии. – 2004. – №3. – С. 6-10.

202. Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Калашников С. А., Ермолаева А. С. Перинатальные исходы при многоплодной беременности // Акуш. и гин. – 2006. – №4. – С. 10-15.

203. Стрижаков А. Н., Баев О. Р., Игнатко И. В. Прогнозирование развития гестоза и фетоплацентарной недостаточности // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2001. – №1. – С. 39-42.
204. Стрижаков Н. В., Калюжина Л. С., Гавриленко А. С. Возможность прогнозирования перинатальных осложнений у беременных с исходной артериальной гипотензией // Акуш. и гин. – 2006. – №6. – С. 15-18.
205. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Баев О. Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 53-63.
206. Стрижаков А. Н., Баев О. Р., Игнатко И. В., Дуболазов В. Д. Клиническое значение исследования гемодинамики матери и плода при физиологической и осложненной беременности // Вестн. РАМН. – 2004. – №11. – С. 3-7.
207. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции.//Цитокины и воспаление 2004. –том 3. №2. С. 16-23.
208. Стрижаков А. Н., Мусаев З. М., Тимохина Т. Ф., Наумчик Б. И., Буданцев А. В. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей // Акуш. и гин. – 2003. – №1. – С. 11-15.
209. Стрижова Н. В., Сиракянц И. К., Саркисова А. В., Гавриленко А. С., Хлынова С. А. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением // Акуш. и гин. – 2004. – №6. – С. 22-24.
210. Судакова Н. М. Клинические проявления поражения нервной системы у новорожденных, родившихся от матерей с хроническим пиелонефритом // Рос. педиатр. журн. - 2001. – №3. – С. 8-10.
211. Таболин А. В., Вербицкий В. И., Чугунова О. Л. Динамическое наблюдение детей, имевших нефропатию в неонатальном периоде // Педиатр.

рия. – 2000. – №3. – С. 42-47.

212. Таболин В. А., Иванова (Дегтярева) А. В., Володин Н. Н., Мухина Ю. Г. Особенности метаболизма и печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот у плода и новорожденного // Педиатрия. – 1997. – №3. – С. 89-94.

213. Таболин В. А., Иванова (Дегтярева) А. В., Мухина Ю. Г., Корнева Т. И, Дьяконова Г. В. Принципы дифференциальной диагностики и лечения синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Сб. работ участников 5-й конф. – М., 2008. – С. 23-36.

214. Таболин В. А., Котлукова Н. П., Симонова Л. В. и др. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии // Педиатрия. – 2010. – №5. – С. 13-18.

215. Таболин В. А., Котлукова Н. П., Симонова Л. В. и др. Синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, его клинико-патогенетические варианты и роль в формировании патологии сердца у детей раннего возраста // Кардиология детского возраста. – 2010. – №1. – С. 1-6.

216. Ташбаев О.С., Нуритдинова Г.Т., Хакимов Ш.К. К изучению анамнеза рожениц с преэклампсией и их значение в оценке состояния новорожденных // Проблемы биологии и медицины. – 2013. - №4. - С.160.

217. Тикко О. В., Ежова Л. С., Гуменюк Е. Г. Состояние фетоплацентарной системы при хламидийной инфекции // Акуш. и гин. – 2004. – №6. – С. 19-22.

218. Титченко Л. И., Туманова В. А., Ефимушкина О. А., Мельников А. П., Витушко С. А., Шидловская Н. В. Перинатальные аспекты беременности, осложненной заболеваниями щитовидной железы // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2004. – №1. – С. 14-18.

219. Тумаева Т.С., Балыкова Л.А. Функциональная активность ЦНС у доношенных детей, рожденных путем операции Кесарева сечения, с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в раннем

периоде адаптации // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2013. - Том 5. - №3. - С. 38-45.

220. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англо-русская энциклопедия 13-е изд. - 2009. -- С. 19-22.

221. Тяжева А. А., Печкуров Д. В., Алленова Ю. Е., Шахматова Е. А., Липатова Е. С. Особенности формирования функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей // Актуальные проблемы педиатрии: 18-й Конгресс педиатров России. – М., 2015. –С. 246.

222. Тютюнник В. Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода при плацентарной недостаточности инфекционного генеза // Акуш. и гин. – 2004. – №5. – С. 13-17.

223. Умарова А. А. Изучение спонтанной продукции цитокинов при иммунодефицитных состояниях // Журн. теорет. и клин. мед. – 2008. – №2. – С. 42-46.

224. Умарова А. А. Цитокиновый спектр при иммунодефицитных состояниях различного генеза: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – Ташкент, 2009. – 30 с.

225. Урсова Н. И. Современные технологии в коррекции дисбактериозов у детей. – М., 2003. – 83 с.

226. Федорова М. В., Логутова Л. С., Ларичева И. П., Левашова И. И., Новикова С. В. Технология дородовой подготовки беременных с учетом патологии матери и плода // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2001. – №1. – С. 98-103.

227. Филиппов О. С., Казанцева А. А. Факторы риска развития фето-плацентарной недостаточности в условиях промышленного города Восточной Сибири // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2004. – №2. – С. 32-35.

228. Филиппова Н.А., Каминская Л.Ю., Михаленкова И.В. Продукты NO-синтазной активности и воспаления дыхательных путей: метаболизм, патоморфологическая роль при аллергических заболеваниях // Клин. лабор. диагностика. - 2006. - №8. - С. 3-8.

229. Фоменко Б. А., Парусов В. Н. Особенности адаптации новорожденных с задержкой развития функций центральной нервной системы и состояние последа // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2002. – №6. – С. 18-22.
230. Фролова Н.А. Особенности формирования микробиоценоза детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Смоленск, 2001. – 23 с.
231. Фролова О. Г., Пугачева Т. Н., Макарова Е. Е., Юдаев В. Н. Причины перинатальной смертности при многоплодных родах // Акуш. и гин. – 2002. – №6. – С. 28-31.
232. Хавкин А. И., Волынец Г. В., Жихарева Н. С., Осипова Э. К. Лечение билиарных дисфункций у детей // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, №18 (162). – С. 839-841.
233. Хаитов Р. М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. – №1. – С. 61-64.
234. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. – 2001. – №4. – С. 4-6.
235. Харламова Н. В., Чаша Т. В., Шилова Н. А., Кузьменко Г. Н. Изучение содержания нитратов и молекул средней массы у женщин с хронической внутриматочной гипоксией плода в 3-м триместре беременности для прогнозирования постгипоксической кардиопатии у новорожденных // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – №7. – С. 11-14.
236. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т. Про- противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией.// Рос.вест.перинат. и педит. –2013. – №2. –С. 66-70.
237. Чередеев А.Н., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения. //Ж.Иммунология.- 1998, №6.- С.8-10.
238. Чугунова О.Л., Думова С.В. Особенности заболеваний органов

мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение. Руководства для врачей. - М.:МИА, 2016. - С. 734.

239. Чугунова О.Л., Панова Л.Д. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей //Росс.вест. перин. и педиатрии. – 2010. - №1.- С.12-21.

240. Шабалов Н. П. Неонатология: Уч. Пособие. – В 2 т. – Т. 1. - 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 608 с.

241. Шабалов Н. П., Цвелев Ю. В. Основы перинатологии. – М.: Мед-пресс-информ, 2002. – 575 с.

242. Шалина Р. И., Амельхина И. В., Херсонская Е. Б., Карачунская Е. М. Длительная угроза прерывания беременности. Перинатальные и отдаленные результаты развития детей // Акуш. и гин. – 2004. – №4. – С. 41-44.

243. Шайтор В. М., Ежова О. Л. Подходы к диагностике функциональных нарушений сердца у детей с последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы// Актуальные проблемы педиатрии: 18-й Конгресс педиатров России. – М., 2015. –С. 277.

244. Шовкун В. А., Лутовина О. В., Васильева Л. И., Брагина Л. Е., Пятницкая С. А., Швыдченко Н. Ю., Орлова Л. Н. Прогнозирование частой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста // Актуальные проблемы педиатрии: 18-й Конгресс педиатров России. – М., 2015. –С. 278.

245. Шахбазова Н.А. состояние новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами. //Росс.вест. перин. и педиатрии. – 2014.-№5.- С.36-38.

246. Хакимов Ш.К., Ташбаев О.С., Нуритдинова Г.Т. Оценка нервно-психического развития детей в период новорожденности // Проблемы биологии и медицины. – 2013. - №4. - С.165.

247. Эйберман А. С. Проект стандартов диагностики и лечения функциональных нарушений органов пищеварения у детей Спец. вып. «Детская гастроэнтерология и нутрициология» // Материалы 10-го юбилейного кон-

гресса детских гастроэнтерологов России. Рус. мед. журн. – 2003. – Т.11, №3 (175). – С. 46-51.

248. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Д., Краутер К., Дьюпи Л., Ходнет Э., Хофмейер Д. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка/ Пер. с англ. – Изд 3-е. – СПб: Петрополис, 2003. – 242 с.

249. Якубина А. А., Аксенов А. Н., Бочарова И. И., Башакин Н. Ф., Троицкая М. В., Букина М. Ю. Особенности раннего неонатального периода у детей от матерей с хронической болезнью почек// Актуальные проблемы педиатрии: 18-й Конгресс педиатров России. – М., 2015. – С. 301.

250. Andres R., Day M. Perinatal complications associated with maternal tobacco use // Sem. Neonatol. – 2000. – Vol. 5, Is. 3. – P. 231-141.

251. Australasian Society for Ultrasound in Medicine (ASUM). Guidelines for the Performance of Third Trimester Ultrasound. ASUM Guidelines revised 1999 // (Position Statement) // Australian Fam. Physic. – 2005. – Vol. 34, №9. – P. 345-349.

252. Austin T. How to study a monitoring device: the safeboostc trial of nirs P42. // The 5th Congress of the European Academy of pediatrics societies EAPS. - Barcelona, Spain, 2014. - P. 42.

253. Arca-diaz G. Martin-Ancel A. Agut T. Camprubi M. Carcai-Alix A. Perinatal factors and perinatal arterial ischemic stroke (pais): a prospective case-control study //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. Barcelona, Spain. 2014. P.1861

254. Axt-Flidner R. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population // Arch. Gynecol. Obstet. – 2005. – Vol. 271, №1. – P. 53-58.

255. Ayres-de-Campos D., Costa-Santos C., Bernardes J. Prediction of neonatal state by computer analysis of fetal heart rate tractings: the antepartum arm of the SisPorto multicentre validation study // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. – 2005. – Vol.118, Is. 1. – P. 52-60.

256. Baines P. Ethical issues of research in critically ill children and neonates: is co-enrolment in multiple studies an ethical problem? //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. Barcelona, Spain. 2014. P. 36.
257. Bajcetic M., Jelisavcic M., Mitrovic J. et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 61, №10. – P. 775-779.
258. Baschat A. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 111-118.
259. Baschat A. A., Gembruch U., Weiner C. P., Harman C. R. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 240-245.
260. Bilardo C. M., Wolf H., Stigter R. H., Ville Y., Baez E., Visser G. H. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 23, №2. - 119-125.
261. Biophysical profile in the management of intrauterine growth-restricted fetuses with birth weights less than 1000 grams // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197, Is. 6. – P. S181.
262. Bjerklund Johansen T.E. Diagnosis and imaging in urinary tract infection // *Curr. Opin. Urol.* – 2002. – Vol. 12, №1. – P. 39-43.
263. Bloemen Kamp K.W. Fetal growth // *Int. Congress Series.* – 2005. – Vol. 1279. – P. 295-301.
264. Bohniewska V., Goszczyk A., Jung A., Muszynska J. Reasons for urinary tract infection in children based on personal observations // *Pol. Merkuriusz Lee.* – 2001. – Vol. 10, №58. – P. 281-283.
265. Bonacorsi S., Lefevre S., Clermont O. et al. Escherichia coli strains

causing urinary tract infection in uncircumcised infants resemble urosepsis-like adult strains // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173, №1. – P. 195-197.

266. Breeze A. C., Lees C. C. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction // *Sem. Fetal. Neonatal. Med.* – 2007 – Vol. 12, Is. 5. – P. 383-397.

267. Bricker L., Neilson J. P. Routine Doppler ultrasound in pregnancy // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2001. – №2. – P. 345-348.

268. Bricker I., Neilson J. P. Routine ultrasound in late pregnancy (>24 weeks gestation) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2000, Is. 1. – P. 768-771.

269. Canivet C., Ostergren P. O., Jakobsson I., Hagander B. Higher risk of colic in infants of nonmanual employee mothers with a demanding work situation in pregnancy // *Int. J. Behav. Med.* – 2004. – Vol. 11, №1. – P. 37-47.

270. Cesarelli M., Romano M., Bifulco P., Fedele F., Bracale M. An algorithm for the recovery of fetal heart rate series from CTG data // *Comp. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 37, Is. 5. – P. 663-669.

271. Cetin I., Foidart J. M., Miozzo M., Raun T. Fetal growth restriction: a workshop report // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25, Is. 8-9. – P. 753-757.

272. Chandraharan E. Sabaratnam Arulkumarn Electronic fetal heart rate monitoring in current and future practice // *J. Obstet. Gynec. India.* – 2008. – Vol. 58, №2. – P. 121-130.

273. Chassin C., Hornef M. W., Bens M. et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol.204, №12. – P. 2837-2852

274. Chauhan S., Doherty D., Magann E., Chahanding F., Moreno F., Ki J. Amniotic fluid index vs single deepest pocket Technique during modified biophysical profile: a randomized clinical trial // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* –2004. – Vol. 191, Is. 2. – P. 661-667.

275. Chidini A., Salafia C., Kirn V., Spong C. Biophysical profile in pre-

dicting infection in preterm rupture of membranes before 32 weeks // *Obstet. Gynec.* – 2000. – Vol. 96, Is. 2. – P. 201-206.

276. Clinical Green Top Guidelines 2002. The investigation and management of the Small-for-Gestational-Age Fetus // *Royal Col. Obstet. Gynecol* – 2002. – 520p.

277. Colville G. Psychological research in paediatric and neonatal intensive care: assessing outcomes at follow up // *The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS*. Barcelona, Spain. 2014. P. 46.

278. Cox D. Quantitative assessment of preterm left ventricular anatomical development and remodeling using neonatal cardiac mri and atlasng techniques // *The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS*. Barcelona, Spain. 2014. P. 1023.

279. Conroy S., Choonara ., Impicciatore P. et al. For the European Network for Drug Investigation in Children. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 320. – P. 79-82.

280. Corazziari E., Shaffer E. A., Hogan W. J. at al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // *Gut*. – 1999. – Vol.45 (Suppl.2). – P. 1148-1154.

281. De Jong C. L. D., Francis A., van Geijn H. P., Gardosi J. Customised fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 36-40.

282. Degtyareva A. V., Muhina U. G., Puchkova A. A., Pavlushkina L.V. Efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonatal cholestasis // *Falk symposium N 141. XVIII International Bile Acid Meeting. Bile Acid Biology and its Therapeutical Implications.* – Stockholm (Sweden), 2004.

283. De Mol A. Neonatal ECMO and risk factors for the brain // *The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS*. Barcelona, Spain. 2014. P. 122.

284. Donekal S., Somisetty S. Antenatal hydronephrosis- what does it mean postnatally? //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. Barcelona, Spain. 2014. P. 1900.

285. Duijvestijn Y. C., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – Vol. 21, №1. – P. 124.

286. Evans N. Assessment of cardiac function in the newborn //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. Barcelona, Spain. 2014. P. 8.

287. Ergaz Z., Avgil M., Ornou A. Intrauterine growth restriction – etiology and consequences: What do we know about the human situation and experimental animal models? // Reproductive Toxicol. – 2005. – Vol. 20, Is. 3. – P. 301-322.

288. Espinoza J., Romero R., Nien J. K., Kusanovich J. P., Goncalves L., Medina L., Hassan S. identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, Is. 4. – P. 921-931.

289. Facco F. L., Nash K., Grobman W. A. Are women who have had a preterm twin delivery at greater risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy? // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, Is. 3. – P. 253-255.

290. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction // Early Hum. Development. – 2005. – Vol. 81, Is. 11. – P. 889-900.

291. Fawke J. Neurological outcomes following preterm birth // Sem. Fetal. Neonatal. Med. – 2007. – Vol. 12, Is. 5. – P. 374-382.

292. Fayyad A., Harrington K. Prediction and preeclampsia and IUGR // Early Hum. Development. – 2005. – Vol. 81, Is. 11. – P. 865-876.

293. Filho G. A., Araujo E., Nardoza L., Dias da Costa L., Moror Mattar A. Ultrasound assessment of the fetal biophysical profile: What does a radiologist need to know? // Europ. J. Radiology. – 2007. – Vol. 13, Is. 2. – P. 207-210.

294. Forman E.B., Cathain N.O., Sills A., Croin S., Mc Callion N. Neonatal discharge planning: can we reduce unscheduled reviews in the first 6 week of life? //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. Barcelona, Spain. 2014. P. 1903.

295. Gromada N.E. Changes in the levels of cytokines and indices of kariometrii in infants with perinatal hypoxia. // Ros.immunol.zhurn. 2008. Is. 3. – P. 87-91.

296. Gonzales J., Stamilio D., Ural S., Macones G. Relationship between abnormal fetal tasting and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. - Vol. 196, Is. 5. – P. 48-51.

297. Gourounti K., Sandall J. Admission cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart rate: Effects on neonatal Apgar score, on the rate cesarean sections and on the rate of instrumental delivery – A systematic Review // Int. J. Nurs. Stud. – 2007. – Vol. 44, Is. 6. – P. 1029-1035.

298. Grisaru-Granovsky S., Halevy T., Eidelman A., Elstein D. Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestational age neonate: not a simple relationship // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. Is. 4. – P. 335-340.

299. Gülmezoglu A. M., Hofmeyr G. J. Hormones for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library // Oxford: Update Software. – 2002. – №2. – CD000109.

300. Guo X. Y., Lei H. Z., Weng S. W., Jing Y., Tong X. T. Clinical study of L-arginine in treating intrauterine growth retardation of fetus // Guangdong Med. J. – 2002. – Vol. 23, №8. – P. 864-865.

301. Gurol A., Kurt N., Tekgunduz K., Gur F., Caner I., Bundancamanak I., Polat F. Effects of phototherapy on antioxidant status of preterm and term neonates with jaundice //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. Barcelona, Spain. 2014. P. 1905.

302. Habek D., Hodek B., Herman R., Matičević A., Jugović D., Čerkez H., Salihagić A. Modified fetal biophysical profile in assessment of perinatal out-

come // Zentralbl Gynäkol. – 2001. – Vol. 123. – P. 411-414.

303. Habek D., Jugovi D., Hodek B., Herman R., Habek J., Pisl Z., Salihai A. Fetal biophysical profile and cerebro-umbilical ratio in assessment of brain damage in growth restricted fetuses. // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 114, Is. 1. – P. 29-34.

304. Habli M., Levine R. J., Qian C., Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and normotensive pregnancies that delivered at 35,36 or 37 of gestation // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, Is. 4. – P. 406-412.

305. Haddad B., Kayem G., Deis S. Are perinatal and maternal outcomes during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction? // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196, Is. 3. – P. 237-241.

306. Hammoud A., Bujold E., Sorokin Y., Scnild Ch., Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: Finding from a large population-based study // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192, Is. 6. - P. 1856-1862.

307. Haram K., Softeland E., Bukowski R. Intrauterine growth restriction // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2006. – Vol. 93, Is. 1. – P. 5-12.

308. Harman C. R., Baschat A. A. Arterial and Venous Dopplers in IUGR // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Vol. 46. – P. 931-946.

309. Harman C. R., Baschat A. A. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 15. – P. 147-57.

310. Harmsen H. J. M., Wildeboer A. C. M., Raangs G. C. et al. An intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods // J. Pediatr. Gast. Nutr. – 2000. – Vol. 30, №1. – P. 61-67.

311. Hartung J., Kalache K. D., Heyna C., Heling K. S., Kuhlig M., Wauer R., Bollmann R., Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prena-

tally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol.25, Is. 6. – P. 566-572.

312. Heller F., Heller F., Lindenmeyer M.T., Cohen C.D. et al. The contribution of B cells to renal interstitial inflammation // *Amer. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, №2. – P. 457-468.

313. Hellerstein S. Urinary tract infections in children: pathophysiology, risk factors, and management // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173, № 1. – P. 197-199.

314. Hernandez-Andrade E. Uterine artery score and perinatal outcome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 19, №5. – P. 438-442.

315. Heland G, Lodrup Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced Lung Function at Birth and the Risk of Asthma at 10 Years of Age// *New England Journal of Medicine* № 355, 2016: P.1682–9.

316. Hinh N. D. Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2005. – Vol. 91. – P. 132-136.

317. Hodnett E. D., Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2003. – Issue 3. – P. 543-548.

318. Hoffman C. M., Jeffers S., Carter J., Duthely L., Cotter A. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. - Vol. 196, Is. 5. – P. 11-13.

319. Hogan L., Ingemarson I., Thorngren-Jerneck K., Herbst A. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 130, Is. 2. – P. 169-175.

320. Hyman P. E., Milla P. J., Benninga M. A. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1519-1526.

321. Impey L., Reynolds M., MacQuillan K., Gates S. Admission cardiography: a randomised controlled trial // The Cochrane Library. – 2005. – Issue 3.
322. Jaddoe V. W., Bakker R., Hofman A. Mackenbach J., Moll H. Moderate Alcohol Consumption During Pregnancy and Risk of low birth weight and preterm birth. The generation study // Ann. Epidemiol. – 2007. – Vol. 17, Is. 10. – P. 834-840.
323. James D. Assessing fetal health // Cur. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 12, Is. 5. – P. 243-249.
324. Janben T., Schwarz C, Preikschat P. et al. Virulence-associated genes in avian pathogenic Escherichia coli (APEC) isolated from internal organs of poultry having died from colibacillosis // Int. J. Med. Microbiol. – 2001. – Vol. 291, №5. – P. 371-378.
325. Jiang T., Suarez F.L., Levitt M.D. et al. Gas production bu feces of infants // J. Pediatr.Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 32, №5. – P. 534-541.
326. Julio D. J. L., Cude N. M., King R. L. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in blood // Reprod. Development. – 1995. – Vol. 7, №7. – P. 1505-1508.
327. Joseph R., Chinnadurai A., Yeo W.S.Y., Nkouibert P.A., George M.S. Reducing serium bilirubin determinations in outpatient newborns by screening with transcutaneousbilirubinometry //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. - Barcelona, Spain. - 2014. -P. 1908.
328. Youngmee Ahn, Sabgmi Lee. Weight variations in hospitalized term nevborns during early postnatal period // The 2nd World Congress on Controversies in pediatrics. - Budapest, Hungary, 2015. - P. 54.
329. Kantele A., Palkola N., Arvilommi H. et al. Local immune response to upper urinary tract infections in children // Clin. Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15, №3. – P. 412-417.
330. Kistka Z. A., Palomar L., Boslaugh S. E. Risk for postterm delivery

after previous delivery // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol.196, Is. 3. – P. 241-245.

331. Kullmer U., Zygmunt M., Munstedt K., Lang U. Pregnancies in Primiparous Women 35 or older: Still Risk Pregnancies? // Geburtsh. Frauenheilk. – 2000. – Vol. 60, Is. 11. – P. 569-575.

332. Khashaba M.T., Aly N., El-Ayouty M. et al. Il-1beta, Il-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // Brain Dev – 2006. - Vol. 28. - №3. – P. 178 – 182.

333. Кургалюк Н. Н. Оксид азота как фактор адаптационной защиты при гипоксии // Достижения физиол. наук. – 2002. – Т. 33, №4. – С. 65-79.

334. L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante (ANAES). Fetal heart rate monitoring protocols during normal labour: indications and benefits // The Cochrane Library. - 2005, Issue 3. Oxford: Update Software.

335. Leung A.K., Lemay J.F. Infantile colic: a review // J R Soc Health. – 2004. – Vol. 124, №4. – P. 162-166.

336. Levis and trends in child mortality. World Health Organization. – Geneva. – 2012. – P. 32.

337. Lindow S. W., Mantel G. D., Anthony J., Coetzee E. J. A double-blind randomised controlled trial of continuous oxygen therapy for compromised fetuses // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 109. – P. 509-513.

338. Lindow S., Mantell G., Anthony J., Coetzee E. A double-blind randomised controlled trial of continuous oxygen therapy for compromised fetuses // J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 23, №22. – P. 35.

339. Liston R., Vancouver B. C., Crane J. Fetal health surveillance in labour // Clin. Pract. Guid. – 2002. – Vol. 112. – P. 367-371.

340. Loughna P. Intrauterine growth restriction: Investigation and management // Cur. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 16, Is. 5. – P. 261-266.

341. Mak R. H., Kuo H. J. Pathogenesis of urinary tract infection: an update // Cur. Opin .Pediatr. – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 148-152.

342. Makhseed M., Jirous J., Ahmed M. A. et al. Middle cerebral artery to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2000. – Vol.71, Is.2. – P. 119-125.
343. Matheson I. Infantile colic – what will help? // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 1995. – Vol. 115, №19. – P. 2386-2389.
344. Maynew T. M., Manvani R., Ohadike C., Wijesekara J., Baker P. The placenta in preeclampsia and intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28, Is.2-3. – P. 233-238.
345. Manuel S.L. Diagnosis, treatment and prognosis of enterovirus sepsis in nicu //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. Barcelona, Spain. 2014. P. 21.
346. Medina Villanueva A. Main differences between volume control and volume guarantee //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. - Barcelona, Spain, 2014. - P. 63.
347. Mikkola K., Leipala J., Boldt T. Fetal growth Restriction in preterm Infants and Cardiovascular Function at Five Years of age // *J. Pediat.* – 2007. – Vol. 30, Is. 4. – P. 547-552.
348. Millea P. J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications // *Amer. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 80, №3. – P. 265-269.
349. Mohlkert L.A., Norman M., Sonesson S. E. Childhood cardiac outcome of twin-twin transfusion syndrome after intrauterine laser treatment : an echocardiographic study of ventricular function //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. - Barcelona, Spain, 2014. - P.1031
350. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing // 11-th International Supplement. – 2001. – Vol. 21. – P. 73-116.
351. Neilson J. P. Assessment of fetal nuchal translucency test for Down's syndrome // *Lancet.* – 2007. – Vol. 350. – P. 754-755.
352. Neilson J. P. Biochemical tests of placental function for assessment in

pregnancy // The Cochrane Database of Systematic Review. – 2003. – Issue 2.

353. Nova E., Warnberg J., Gomez-Martinez S., Diaz L. E. et al. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life // Brit. J. Nutr. – 2007. – Vol.98, Suppl. 1. – P. S90-95.

354. Nyberg D. A., Abuhamad A., Ville Y. Ultrasound Assessment of Abnormal Fetal Growth // Sem. Perinatol. – 2004. – Vol. 28. – P. 3-22.

355. Odibo A., Quinones J., Lawrence-Cleary K., Stamilio D. What antepartum fetal test should guide the timing of delivery of the preterm growth-restricted fetus? A decision – analysis // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191, Is. 4. – P. 1477-1482.

355₁ Oski F. A., Naiman S. L. Haematologic problems in the newborns. — Philadelphia: Londres, 2002. - 360 p.

356. Pandolfini C., Bonati M. A literature review on off-label drug use in children // Europ. J. Pediatr. – 2005. – Vol. 164. – P. 552-558.

357. Patisson N. McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment // The Cochrane Library. – 2005. – Issue 3.

358. Peltier M., Ananth C. Is the association of maternal smoking and pregnancy-induced hypertension dependent on fetal growth? // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196, Is. 6. – P. 532-537.

359. Perez Cruz M., Cambra F. J., Gomez O., Carretero J. Gomez Roig M.D. Crispi F. Bartrons J. Cardiac function in newborns with fetal growth restriction: morphological and functional changes //The 5th Congress of the European Academy of paediatric societies EAPS. - Barcelona, Spain, 2014. - P. 1032.

360. Perez Solis D., Pardo de la Vega R., Fernandez Gonzalez N., Ibanez Fernandez A., PrietoEspunes S., Fanjul Fernandez JL. // Pediatr (Barc). – 2003. – Vol. 59 (1). – P. 54–8.

361. Piazzze J., Padula F., Cerekja A., Cosmi E. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2005. – Vol. 91, Is.3. – P. 223-237.

362. Polito C., Manna A. L., Cioce F. et al. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 15, №3. – P. 211-214.

363. Regnault T. R., Galan H. L., Parker T. A. Placental development in normal and compromised pregnancies // *Placenta.* – 2002. – Vol. 23, Is. 1. – P. 119-129.

364. Resnik R. Intrauterine growth restriction // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99, №3. – P. 490-496.

365. Say L., Gülmezoglu A. M., Hofmeyr G. J. Betamimetics for suspected impaired fetal growth // *The Cochrane Database of Systematic Rev.* – 2001. – Issue 4.

366. Say L., Gülmezoglu A. M., Hofmeyr G. J. Hormones for suspected impaired fetal growth // *The Cochrane Database of Systematic Rev.* – 2003. – Issue 1.

367. Say L., Gülmezoglu A. M., Hofmeyr G. J. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth // *The Cochrane Database of Systematic Rev.* – 2003. – Issue 1.

368. Schifrin B. The CTG and the timing and mechanism of fetal neurological injuries // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2012.-Vol. 18, Is. 3. – P. 437-456.

369. Severi F. M., Bocchi C., Visentin A., Falco P., Cobellis L., Florio P., Zagonari S., Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 19, №3. – P. 225-228.

370. Smith-Bindman R., Chu P. W., Ecker J. L., Feldstein V. A., Filly R. A., Bacchetti P. US Evaluation of Fetal Growth: Predictors of Neonatal Outcomes // *Radiology.* – 2002. – Vol.223. – P. 153-161.

371. Solis P. D., Pardo de la Vega R., Gonzalez F. N., Ibanez F. A., Espunes P. S., Fanjul F. J. L. // *Pediatr (Barc).* – 2003. – Vol. 59, №1. – P. 54-58.

372. Sondergaard C., Henriksen T. B., Obel C., Wisborg K. Smoking during pregnancy and infantile colic // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108, №2. – P. 342-346.
373. Sondergaard C., Skajaa E., Henriksen T.B. Fetal growth and infantile colic // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* – 2000. – Vol. 83, №1. – P. 44-47.
374. Soucie J. E., Yang Q., Kee Fung K. F., Walker M. Neonatal mortality and morbidity rates in term twins with advancing gestational age // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195, Is. 1. – P. 172-177.
375. Steer P. Fetal distress // *Cur. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 12, Is. 1. – P. 15-21.
376. Tharmaratham S. Fetal distress // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 14, Is. 1. – P. 155-172.
377. Thomas W., Spepr O. C. Universitats-Kinderklinik Wurzburg / Bronchopulmo-nale Dysplasie Fruhegcborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie // *Monatsschrift Kinderheilkd.* – 2005. – Vol. 153. – P. 211-219.
378. Tjon W. E., Ten A., Wolters M. Infant crying diary: a useful aid in distinguishing between normal and excessive crying behavior // *Ned Tijdschr. Geneesk.* – 2004. – Vol. 148, №6. – P. 257-260.
379. Tongprasert F., Jinpala S., Srisupandit K., Tongsong T. The rapid biophysical profile for early intrapartum fetal well-being assessment // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 95, Is.1. – P. 14-17.
380. Touwen B. C. *Care of the Handicapped Child.* – London, 2008. – P. 99-110.
381. Turner S. W., Palmer L. J., Rye P. J. et. al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness and asthma // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 169. – P. 921-927.
382. Tyrrell S. N., Lilford R. J., Macdonald H. N., Nelson E. J. Porter J. Randomised comparison of routine vs highly selective use of Doppler ultrasound and biophysical scoring to investigate high risk pregnancies // *The Cochrane Li-*

brary. – 2005. – Issue 3.

383. Varelogianni G., Oliynyk I., Roomans G. M., Johannesson M. The effect of N-acetylcysteine on chloride efflux from airway epithelial cells // *Cell. Biol. Int.* – 2010. – Vol. 34, №3. – P. 245-252.

384. Villar J., Carroli G., Wojdyla D., Abalos E., Giardano D., Baaqeel H., Farnot U. et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, Is. 4. – P. 921-931.

385. Walker G. Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by calpain // *Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1568. – P. 216-224.

386. Williams K. P., Farquharson D. F., Bebbington M., et al. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomised controlled clinical trial // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. – P. 1366-1371.

387. Willis F. R., Findalli C. A., Gorrie M. S. et al. Children of Renal transplantant recipient mothers // *J. Pediatr. Child Health.* – 2010. – Vol. 12. - P. 145-151.

388. Ziegler E., Carrie A.-L., Hascheke F. et al. Modified whey formula with protein-energy ratio 1,8/100 kcal; metabolic-balance studies in infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 31, №2. – P. 173.