

На правах рукописи

ШУМИЛИНА
Мария Васильевна

**Предикторы неврологического исхода у доношенных детей с
тяжелой интранатальной асфиксией в условиях применения
управляемой умеренной гипотермии**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ.

Научный руководитель: **Амелин Александр Витальевич**,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Пальчик Александр Бейнусович**, доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Чутко Леонид Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации Института Мозга Человека РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Военно - медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Защита состоится «__» _____ 2014 г. в ____ час на заседании диссертационного совета Д 208.090.06 при ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке университета и на сайте www.spb-gmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время перинатальная асфиксия остается одной из наиболее значимых причин смертности и инвалидности среди новорожденных. Неонатальная летальность является интегративным показателем качества медицинской помощи в стране. По данным Всемирной Организации Здравоохранения основными причинами неонатальной смертности являются недоношенность (28%), тяжелые инфекции (26%), асфиксия в родах (23%). Термин «асфиксия» применяется при недостаточности плацентарного или легочного газового обмена, приводящего к трем биохимическим составляющим: гипоксемия, гиперкапния и ацидоз. В клинической практике под термином «асфиксия новорожденного» понимают отсутствие или несостоятельность самостоятельного дыхания при наличии других признаков жизни при рождении или в первые дни жизни. Для описания патофизиологических механизмов используют термин «гипоксически-ишемическое повреждение» (Американская коллегия акушеров и гинекологов, 2005; Шабалов Н.П., 2006; Яцык Г.В., 2006; Levene M.I. 2009).

Частота встречаемости гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) составляет от 1 до 8 случаев на 1000 новорожденных, а тяжелой - 1-2 на 1000 новорожденных (Hull J., 1992; Thornberg E., 1995; Kurinczuk, J. J., 2010; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2006).

Одним из основополагающих открытий патогенеза перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии прошлого века явились данные, что повреждение ткани головного мозга, возникшее во время гипоксии-ишемии, во многих случаях продолжается и в восстановительном периоде, когда ускорятся механизмы запрограммированной гибели клетки (апоптоз) (Beilharz, E. J., Bennet, L., 1994; Edwards, A., 1995). Было сформировано предположение о существовании «терапевтического окна» для эффективных воздействий с целью уменьшения или предотвращения нарастающего поражения мозга. Временные рамки у новорожденного после интранатальной асфиксии в настоящее время равны 6 часам (на экспериментальной модели они определены от 5.5 до 8 часов (Gunn A.J., 1997; Iwata O., 2007)) и должно быть продолжено до 72 часов с поддержанием ректальной температуры 33,5 – 34,5 °С. Было показано значительное уменьшение к возрасту 18 месяцев неврологических нарушений, задержки психомоторного развития при использовании продолженной умеренной гипотермии у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией среднетяжелой и тяжелой степени (Perlman J.M., 1996; Shalak L., 2004; Jacobs S., 2007; Azzopardi D.V., 2009).

Известно, что обычно контролируемые показатели у младенца с асфиксией (ЧСС, рН крови, газы пуповинной крови, дефицит оснований, лактат крови, значение по шкале Апгар и т.д.) имеют низкую значимость для предсказания отдаленного прогноза (Барашнев Ю.И., 2002; van Laerhoven H., 2013). В последних исследованиях было показано, что часть устоявшихся маркеров

тяжести ГИЭ, в том числе амплитудно-интегрированная ЭЭГ, при использовании процедуры умеренной управляемой гипотермии теряют свою прогностическую значимость в условиях церебропротективного действия гипотермии (Azzopardi D., 2009; Wassink G., 2013).

Остается актуальным вопрос поиска и изучения биомаркеров ишемического поражения мозга в крови для определения пациентов, у которых гипотермия окажет наиболее благоприятное воздействие и поможет предсказать исходы терапии. Клинические проявления острой асфиксии изменчивы, особенно в первые 24-72 часов после рождения, что затрудняет клиническую оценку тяжести поражения мозга (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2006). Изучение корреляции биомаркеров с тяжестью поражения мозга поможет спланировать эффективное лечение.

Известно, что вследствие нейротоксического каскада вторично запускаются иммуно-воспалительные реакции, и клетки микроглии в свою очередь могут поддерживать и усиливать повреждение головного мозга. Однако механизм этого поражения до конца не изучен (Дамбинова С.А., 1997; Ramaswamy V., 2009; Sävmán K., 2012). При исследовании взрослых пациентов с васкуляроцеребральной патологией была выявлена прогностическая значимость определения аутоантител к NMDA-рецепторам как маркерам ишемии мозга (Скоромец А.А., Дамбинова С.А., 2009). В недавнем исследовании было подтверждено повышение титра таких антител у младенцев с асфиксией средней и тяжелой степени при стандартной терапии (Ветчинкина Ю.В., Скоромец А.П., 2014).

Все это делает актуальным поиск клинических, нейрофизиологических, нейроиммунологических маркеров тяжести гипоксической энцефалопатии у младенцев, в том числе при использовании таких современных методов терапии, как управляемая умеренная гипотермия.

Степень разработанности проблемы

Единичные исследования клинических исходов при тяжелой асфиксии в родах с использованием умеренной гипотермии проведены в европейских странах и США (Perlman J.M., 1996; Shalak L., 2004; Jacobs S., 2007; Azzopardi D.V., 2009). Среди них встречаются работы по выявлению специфических клинических, лабораторных и инструментальных маркеров для прогнозирования исходов тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии и влияния умеренной гипотермии на них. Отмечается снижение прогностической значимости амплитудно-интегрированной ЭЭГ, выполненной при поступлении в стационар у младенцев с тяжелой асфиксией в родах после проведения гипотермии в течение 72 часов (Wassink G., 2013). В Российской Федерации исследований по влиянию умеренной гипотермии на степень неврологического дефицита после тяжелого гипоксически-ишемического поражения мозга не проводилось.

Цель исследования

Улучшить исходы течения тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии доношенных новорожденных путем использования управляемой умеренной гипотермии и выявления биомаркеров тяжести поражения мозга.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности неврологического статуса при тяжелой асфиксии в родах доношенных новорожденных

2. Проанализировать особенности течения беременности и родов в случаях развития тяжелой асфиксии доношенных новорожденных

3. Исследовать с помощью амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) электрогенез головного мозга в первые 5 суток у новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией в условиях управляемой умеренной гипотермии

4. Определить и оценить показатели биомаркеров (аутоантитела к NMDA-рецепторам, GluR1-рецепторам и к белку S100) поражения головного мозга в первые 72 часа после рождения у доношенных новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией

5. Оценить динамику показателей повторных нейровизуализационных исследований головного мозга (МРТ, КТ, нейросонография) доношенных новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией на фоне лечения управляемой умеренной гипотермией

6. Проанализировать исходы лечения тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии с применением умеренной управляемой гипотермии у доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде и после его окончания

7. Сформулировать рекомендации для внедрения в практику лечебных и диагностических комплексов, применяемых в разные сроки неонатального периода при тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации были проанализированы прогностические факторы неврологических исходов у новорожденных с тяжелой асфиксией в родах при использовании умеренной управляемой гипотермии. При проведении работы была изучена динамика электрогенеза головного мозга по данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у пациентов с тяжелой асфиксией в родах на фоне использования умеренной управляемой гипотермии. Впервые у данной группы пациентов был выполнен иммуноферментный анализ аутоантител к NMDA -рецепторам, GluR1-рецепторам и к белку S100 в первые 72 часа жизни. Впервые выявлена корреляция тяжести клинических исходов с уровнем аутоантител к NMDA-рецепторам.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование умеренной управляемой гипотермии для лечения новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией при тяжелой асфиксии в родах значительно сокращает неонатальную смертность, улучшает клинический исход в период новорожденности и уменьшает экономические затраты на лечение пациентов с данной патологией за счет уменьшения сроков пребывания в отделении реанимации и длительности госпитализации

2. Положительные эффекты умеренной управляемой гипотермии значительно превышают ее возможные нежелательные явления. Гипотермия, начатая в первые 6 часов жизни и продолженная в течение 72 часов, обладает церебропротективным действием, что отражается в меньшей частоте развития грубого отека головного мозга и меньшими структурными изменениями вещества мозга к концу первого месяца жизни

3. Оценка титра аутоантител к NMDA-рецепторам в крови позволяет прогнозировать тяжесть неврологических осложнений в неонатальный период при проведении умеренной управляемой гипотермии

4. Умеренная гипотермия мозга снижает прогностическую значимость амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии в первые часы жизни, но уже через 24-48 часов ее показатели с высокой степенью достоверности коррелируют с клиническим исходом, оцениваемым на 30 сутки жизни

5. Обнаружение признаков ишемического поражения базальных ганглиев головного мозга по данным нейросонографии является одним из значимых факторов ухудшения прогноза в период новорожденности.

Практическая значимость новых научных результатов

Результаты выполненного исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность умеренной управляемой гипотермии у пациентов с тяжелой асфиксией в родах. Её использование позволяет сократить смертность и улучшить клинические исходы к концу первого месяца жизни, снизить прямые и косвенные экономические затраты.

Определение уровня антител в крови к NMDA-рецепторам в сочетании с динамическим наблюдением за параметрами амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии в первые сутки жизни и выявление в первые 5 суток жизни ишемии базальных ганглиев головного мозга по данным нейросонографии позволит определить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом и провести коррекцию терапии.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Участие автора выразилось в планировании исследования, наборе клинического материала, самостоятельном исследовании неврологического статуса, выполнении иммуноферментного анализа с определением уровня аутоантител к NMDA-рецепторам, GluR1-рецепторам и к белку S100, визуальном анализе всех данных амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии и рутинных электроэнцефалограмм, обработке и анализе всех полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова. Результаты исследования обсуждены на заседаниях кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, на шестой международной конференции по биохимическим маркерам повреждения головного мозга (г. Лунд, Швеция, 2011 г.), конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального Округа РФ с международным участием "Инновации в клинической неврологии" (г. Санкт-Петербург, 2012 г.), X всероссийском съезде неврологов (г. Нижний Новгород, 2013 г.), 12-ой школе выходного дня для неврологов (г. Зеленогорск, 2014 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в практической работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных «Детской Городской Больницы №1», г. Санкт-Петербург, в преподавании курсантам-неврологам, неонатологам в СЗГМУ им. И.И. Мечникова и СПбГПМУ.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 статьи в зарубежной печати и 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, содержащей собственные результаты и их анализ, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Диссертация содержит 50 таблиц и 39 рисунков. Список литературы включает 36 отечественных и 159 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Пациенты обследовались и находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга в 2011-2012 г.

Пациенты – 50 новорожденных доношенных дети с тяжелой асфиксией в родах (балл по шкале Апгар 5 и меньше на 5 минуте).

Были сформированы 2 группы: 1 группа (основная) – 40 детей, которые получали общую гипотермию (12 пациентов) и краниocereбральную гипотермию (28 пациентов). Во 2 группу (дополнительная) включены 10 младенцев, не получавших гипотермию. Обе группы сформированы из детей доставленных в реанимационное отделение в тяжелом состоянии. У пациентов 2

группы по данным аЭЭГ не было зарегистрировано выраженного угнетения электрофизиологической активности головного мозга, что являлось критерием исключения для проведения гипотермии. Кроме того, балл по шкале Апгар на 1 и 5 минуте у них был достоверно выше и выраженность ацидоза была меньше, чем в основной группе.

Все новорожденные получали стандартное лечение, включающее искусственную вентиляцию легких; инотропную поддержку сердечной деятельности; парэнтеральное и энтеральное питание; антибактериальную терапию, противосудорожную терапию под контролем аЭЭГ (Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К., 2003; Шабалов Н.П., 2009)

Критерии отбора для начала гипотермии у пациентов с острой асфиксией в родах (внутренний протокол ДГБ №1):

1. Балл по шкале Апгар меньше 5 на 5 минуте
2. Срок гестации 36 и более недель
3. рН крови < 7.1
4. Ребенок доставлен в стационар в первые 6 часов жизни при отсутствии пассивного охлаждения, или начало пассивного охлаждения в первые 6 часов жизни
5. Наличие следующих паттернов по аЭЭГ в первые 15-20 минут госпитализации: «вспышка – подавление», прерывистый фоновый паттерн, постоянный низковольтажный паттерн, паттерн «изолинии».

Процедура контролируемой умеренной гипотермии проводилась в течение 72 часов с поддержанием ректальной температуры 33.5 – 34.5 (в среднем 34,0 С). Во время гипотермии проводился контроль аЭЭГ, при наличии клинических судорог или икctalной активности по аЭЭГ – противосудорожная терапия.

Методы исследования

Клиническая оценка состояния пациентов проводилась с использованием историй болезни и справок из роддома. Учитывали балл по шкале Апгар на 1, 5, 10 минутах, объем реанимационных мероприятий в роддоме и стационаре, наличие судорог, длительность ИВЛ, шкала тяжести ГИЭ (Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat), осуществлялась оценка сознания, функционального состояния сердечнососудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, длительность коматозного состояния, длительность пребывания в отделении реанимации и в стационаре, фиксировали сроки начала энтерального питания.

В раннем и позднем неонатальных периодах у всех пациентов проводили оценку неврологического статуса, который исследовался по стандартной методике (А.П. Скоромец, А.А. Скоромца, 2012 г.). Оценивали уровень сознания, реакцию на осмотр, наличие спонтанной двигательной активности, окружность головы и грудной клетки, наличие кефалогематом, кривошеи, размер большого родничка, его соответствие уровню костных краев, наличие расхождение швов. Оценка черепных нервов включала: размер глазных щелей, их симметричность, реакция зрачков на свет, нистагм, наличие ограничений в движении глазных яблок, форма зрачка, симметричность лица, надбровный рефлекс, нижнеподбородочный и глоточный рефлекс, наличие бульбарных и

псевдобульбарных нарушений. Состоянии пирамидной и экстрапирамидной системы оценивали по положению конечностей, объему активных движений, мышечному тонусу, по состоянию глубоких и поверхностных рефлексов, наличию патологических знаков. Регистрировали изменения рефлексов новорождённых, шейно-тонических рефлексов (их симметричность и асимметричность), менингеальные знаки, наличие клинических судорог. Клинический исход у пациентов в возрасте 1 месяца жизни оценивали по аналогово-балльной шкале:

1. норма (физиологический мышечный тонус, живые симметричные глубокие рефлексы, рефлексы новорожденных);
2. легкие нарушения (изменение мышечного тонуса, все рефлексы в норме);
3. умеренные нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов);
4. тяжелые нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов, формирование спастического тетрапареза + выраженный синдром угнетения центральной нервной системы);
5. вегетативное состояние, отсутствие самостоятельного дыхания;
6. смерть до возраста 1 месяца.

Учитывали биохимические показатели (глюкоза, общий белок, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции, мочевины, ионы калия, натрия, кальция), критерии кислотно-основного состояния (рН, ВЕ, рСО₂, лактат), данные клинического анализа крови (лейкоциты и их процентное содержание, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, гематокрит).

Уровень аутоантител к NMDA – рецепторам, GluR1- рецепторам, белку S100 определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием диагностических наборов профессора С.А. Дамбиновой (Gold Dot NR2 Antibody test, CIS Biotech, Inc., Атланта, США, патент № 2123704; GluR1 Antibody test, CIS Biotech, Inc., Атланта, США, патент № 2164688) и лицензированных тест-систем для определения антител к белку S100 фирмы «Герофарм» (Россия). Учет результатов проводили спектрофотометрически при длине волны 450 нм (оптическая плотность, OD).

Нейросонография была выполнена на диагностической ультразвуковой системе Mindray M7 всем пациентам в первые 3-5 суток жизни и далее в динамике через 7-10 дней, в возрасте 25-35 дней жизни. Магнитно-резонансная томография выполнена на магнитно-резонансном томографе открытого типа "Aperto" фирмы Hitachi Medical Systems с напряженностью магнитного поля 0,4 Тл. Компьютерная томография выполнена на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе «Aguilion 32» фирмы Toshiba Medical Systems.

Данные амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии оценивали поступлении, через 1 сутки и через 3-5 суток после поступления с выделением паттернов фонового ритма, регистрацией минимальной и максимальной амплитуды по записи, наличие иктальной и эпилептиформной активности. Дополнительный визуальный анализ нативной кривой ЭЭГ помогал более точно идентифицировать паттерн фоновой активности.

Визуальный анализ рутинных электроэнцефалограмм проводили в возрасте 2-4 недель жизни с определением основного ритма и его характеристик (частота, амплитуда ритмов), оценивали наличие фокальных и диффузных изменений, эпилептиформной активности. Исследование выполнялось на элетроэнцефалографе «Мицар – ЭЭГ» с использованием 19 монополярных референциальных отведений по международной схеме «10-20» с последующим ремонтажем в программе WinEEG версия 2.84.44.

Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография

Запись аЭЭГ выполнялась с помощью цифрового электроэнцефалографа фирмы VIASYS HealthCare Inc., производства США, с программным обеспечением NicVue с помощью трех серебряных электродов, расположенных на голове новорожденных по международной схеме расположения электродов ЭЭГ «10-20» P3-P4 с референциальным электродом в отведении Fz. Для подавления артефактов использовался фильтр асимметричной волны с подавлением сигнала ниже 2 Гц и выше 15 Гц. Далее автоматически проводилась обработка кривой ЭЭГ с полулогарифмическим сжатием и выпрямлением сигнала во времени.

Данный метод позволяет длительно следить за фоновой активностью головного мозга новорожденных в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе с использованием управляемой умеренной гипотермии, оценивать наличие судорожной активности. Простота регистрации и интерпретации результатов позволяет широко использовать данную методику.

Выделение определенных паттернов фоновой активности выполнялось согласно классификации паттернов аЭЭГ Л. Хеллстром-Вестас (L.Hellström-Westas, 2006):

1. Паттерн постоянной активности с нормальным вольтажом: минимальная амплитуда (нижняя граница тренда) -5-10 мкВ и максимальная (верхняя граница тренда) - больше 10 (25-50) мкВ с регистрацией цикла сон-бодрствование (Рис. 1 А).

2. Паттерн прерывистого нормального вольтажа: периодически прерывается нормальный вольтаж с минимальным значением амплитуды менее 5 мкВ (вариабельна нижняя амплитуда), и максимальной амплитудой выше 10 мкВ, выраженность цикла сон-бодрствование снижено (Рис. 1 В).

3. Паттерн «вспышка-подавление»: выраженное угнетение фоновой активности между эпизодами «вспышек», в результате нижняя граница тренда менее 3 мкВ (отсутствует вариабельность минимальной амплитуды), верхняя граница более 10-25 мкВ (Рис. 1 С).

4. Постоянный экстремально низковольтажный паттерн: постоянная активность с очень низкой амплитудой, верхняя граница тренда около или чуть более 5 мкВ (Рис. 1 D).

5. Неактивный паттерн («изолиния»): отсутствие фоновой активности (биоэлектрическое молчание), максимальная амплитуда менее 5 мкВ (Рис. 1 E).

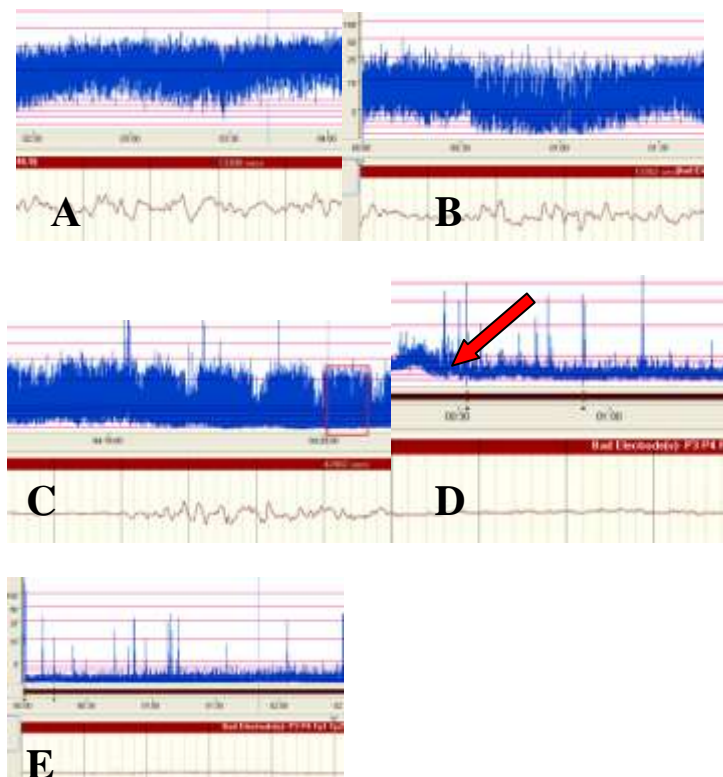


Рисунок 1 - А - (набл. 21, 5 сутки жизни) паттерн постоянной активности с нормальным вольтажом, хорошо различимы фазы цикла «сон-бодрствование», длительностью более 20 мин.; В - (набл. 21, 4 сутки жизни) паттерн прерывистого нормального вольтажа ; С - (набл. 25, 1 сутки жизни) паттерн «вспышка-подавление»; D - (набл. 5, при поступлении) паттерн постоянно экстремально низкого вольтажа, помечен красной стрелкой ; E - (набл. 5, 1 сутки жизни) паттерн «изолиния».

Математическая обработка и анализ результатов

Сбор первичных данных осуществлялся в электронных таблицах Microsoft Excel 2003. Статистическая обработка выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2003 и GraphPad Prism 5.0. Оценка результатов – системный статистический анализ (тест Колмагорова-Смирнова для нормального распределения, 95% доверительные интервалы, непарный t-тест, корреляционный анализ с использованием коэффициент Пирсона для параметрических данных и коэффициент Спирмена для непараметрических данных, метод линейной регрессии), нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди всех пациентов преобладали мальчики - 27 пациентов (54%). Первые роды достоверно чаще были в основной группе ($n=26$, 65%), чем в дополнительной группе - 2 пациента (20%), $p=0,002$ (Табл. 1). Средний возраст матерей значимо не отличался и составил в основной группе $29,5 \pm 1,0$ лет, в дополнительной группе $31,9 \pm 1,2$ лет ($p=0,24$). Срок гестации составил в среднем $39,5 \pm 0,2$ недель для основной группы и $39,6 \pm 0,7$ недель для дополнительной группы, статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,8$). Пятеро детей основной группы (12,5 %) были извлечены при экстренном кесаревом сечении, в дополнительной группе - 4 пациентов (40%), $p=0,03$. По остальным особенностям родовой деятельности (слабость родовой деятельности, частичная или полная отслойка плаценты, обвитие пуповины вокруг плода, перелом, окрашивание вод меконием) статистически достоверной разницы между двумя группами не выявлено. Средняя масса при рождении составила 3531 ± 93 г и 3453 ± 223 г в основной и в дополнительной группе, соответственно. Средний рост составил $51,7 \pm 0,4$ см в основной группе пациентов и $50,8 \pm 0,9$ см в дополнительной группе пациентов. Отмечается небольшая тенденция к более крупным детям в первой группе, однако статистически достоверных значений разницы не достигает ($p=0,72$ для массы тела, $p=0,37$ для роста). Распределение по росту и массе соответствуют нормальному распределению в обеих группах. При оценке по шкале Апгар пациенты 1 группы имели более низкий балл по сравнению с пациентами 2 группы на 1 ($p=0,0016$), 5 ($p=0,0021$) и 10 ($p=0,003$) минутах. Средний балл по шкале Апгар на 1, 5, 10 минуте составил в основной группе: $1,6 \pm 0,1$, $3,6 \pm 0,1$ и $4,8 \pm 0,2$, а в дополнительной группе: $3,8 \pm 0,7$ на 1 минуте, $5,3 \pm 0,6$ на 5 минуте и $6,2 \pm 0,2$. Основная группа пациентов характеризовалась более выраженным и длительным сдвигом кислотно-основного состояния в сторону ацидоза (табл. 1).

В основной группе 37 пациентов (92,5%) соответствовали 3 ст. тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии по Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat, 7,5 % - 2 ст. тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии. В дополнительной группе все пациенты ($n=10$) соответствовали 2 ст. тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии. Клинические судороги в первые сутки жизни отмечались у 97,5% пациентов из основной группы, в дополнительной группе судороги зарегистрированы у 2 пациентов (20 %). Средняя продолжительность проведения ИВЛ составила в основной группе $10,1 \pm 1,8$ дней, в дополнительной группе $2,9 \pm 0,7$ дней. Длительность проведения ИВЛ была больше в основной группе ($p<0.0001$) и была связана с более длительным коматозным состоянием. Начало энтерального питания происходило при стабилизации состояния и характеризовалось более поздним началом в основной группе ($p<0.0001$) и происходило на $5,2 \pm 1,1$ сутки жизни, в дополнительной группе на $3,2 \pm 0,4$ сутки жизни. Также в основной группе было более длительное пребывание в отделении реанимации ($p=0,0001$) и составило в основной группе $11,6 \pm 1,8$ дней, в дополнительной группе $4,4 \pm 0,8$ дней.

По длительности госпитализации в основной группе для выживших пациентов среднее количество койко/дней составило $32,6 \pm 3,4$, в

дополнительной группе $21,1 \pm 1,8$, медиана составила 29 и 20 дней соответственно.

Всего в основной группе за время госпитализации в результате полиорганной недостаточности умерло 4 пациента (на 20 сутки, на 25 сутки, на 58 сутки, на 165 сутки жизни), таким образом, смертность в неонатальный период составила 5%. Во 2 группе умерших пациентов не было (Табл. 1).

Таблица 1 - Клинические и лабораторные характеристики исследуемых новорожденных

	1 группа (гипотермия «+»), n=40	2 группа (гипотермия «-»), n=10	Достоверность различий
Материнские характеристики, особенности родов			
Средний возраст матерей, лет	29,5 ± 1,0	31,9 ± 1,2	<i>p</i> =0,24
Роды, медиана	1	2,0	<i>p</i> =0,007
Слабость родовой деятельности, %	10	10	<i>p</i> =0,87
Отслойка плаценты, %	5	10	<i>p</i> =0,3
Обвитие пуповины вокруг плода, %	12,5	10	<i>p</i> =0,46
Окрашивание вод меконием, %	12,5	20	<i>p</i> =0,67
Экстренное кесарево сечение, %	12,5	40	<i>p</i> =0,03
Неонатальные характеристики			
Срок гестации, недель	39,5 ± 0,2	39,6 ± 0,7	<i>p</i> =0,8
Мужской пол ребенка, %(n)	57,5 (23)	40 (4)	
Масса при рождении, грамм	3531 ± 93	3453 ± 223	<i>p</i> =0,72
Рост при рождении, см	51,7 ± 0,4	50,8 ± 0,9	<i>p</i> =0,37
Балл по шкале Апгар на 1 минуте:			
Медиана	1	4	<i>p</i> =0,002
Интерквартильный размах	1-2	2-5,5	
Балл по шкале Апгар на 5 минуте():			
Медиана	4	5	<i>p</i> =0,002
Интерквартильный размах	3-4	4-6,5	
Балл по шкале Апгар на 10 минуте():			
Медиана	5	6	<i>p</i> =0,003
Интерквартильный размах	4-5	6-6,5	
Клинические судороги в первые сутки жизни, %	97,5	20	
Продолжительность проведения ИВЛ, дни	10,1 ± 1,8	2,9 ± 0,7	<i>p</i> <0.0001
Длительность пребывания в отделении реанимации, дни	11,6 ± 1,8	4,4 ± 0,8	<i>p</i> =0,0001
Начало энтерального питания, дни	5,2 ± 1,1	3,2 ± 0,4	<i>p</i> <0.0001
Длительность госпитализации, дни	32,6 ± 3,4	21,1 ± 1,8	<i>p</i> <0.0001

Смертность в неонатальный период, %	5	0	
pH при рождении	7,09 ± 0,05	7,31 ± 0,03	p=0,037
pCO ₂ , мм. рт. ст.	50,81 ± 5,20	39,01 ± 4,0	p=0,3
Дефицит оснований (BE), ммоль/л	15,41 ± 1,33	6,93 ± 1,23	p=0,006
Лактат при поступлении, ммоль/л	6,7 ± 0,9	2,7 ± 0,6	p=0,06
Глюкоза, ммоль/л	6,05 ± 0,6	4,04 ± 0,8	p=0,18
Уровень abs NMDAR, OD	1,019 ± 0,07	1,153 ± 0,10	p=0,38
Уровень abs GluR1, OD	1,176 ± 0,08	1,406 ± 0,11	p=0,19
Уровень abs к белку S100, OD	0,824 ± 0,06	0,651 ± 0,09	p=0,23

Исследование нейромаркеров поражения головного мозга (аутоантитела к NMDA -рецепторам, аутоантитела к GluR1-рецепторам, аутоантитела к белку S100)

Нами выявлено повышение уровня аутоантител к NMDA -рецепторам, аутоантител к GluR1-рецепторам, аутоантител к белку S100 (табл.1) у всех обследованных пациентов (n=50) по сравнению с нормальными значениями у новорожденных без асфиксии в родах (Ветчинкина Ю.В., 2013). Анализ данных методом линейной регрессии выявил зависимость повышения уровня аутоантител к NMDA -рецепторам, к GluR1-рецепторам и тяжестью клинического исхода к концу первого месяца жизни выявлена корреляция с уровнем аутоантител к NMDA –рецепторам и GluR1-рецепторам вне зависимости от проведения гипотермии, с большей статистической значимостью для уровня аутоантител к NMDA –рецепторам ($p = 0,0001$) (Рис. 2). Чем ниже уровень аутоантител к NMDA –рецепторам, тем более благоприятный прогноз у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

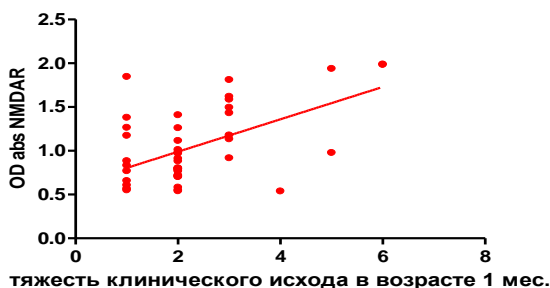


Рисунок 2 - Корреляция уровня аутоантител к NMDA-рецепторам и тяжестью неврологического исхода в конце первого месяца жизни.

При использовании метода линейной регрессии выявлена статистически значимая прямая корреляция между уровнем аутоантител к NMDA–рецепторам и длительностью проведения ИВЛ ($p=0,03$). Пациенты, перенесшие асфиксию в родах, с более высоким уровнем аутоантител к NMDA–рецепторам нуждались в более длительном проведении ИВЛ. Также выявлена корреляция для аутоантител

к GluR1-рецепторам, но не достигающая статистически значимых показателей ($p=0,3$). Для аутоантител к белку S100 зависимости не выявлено (рис. 3)

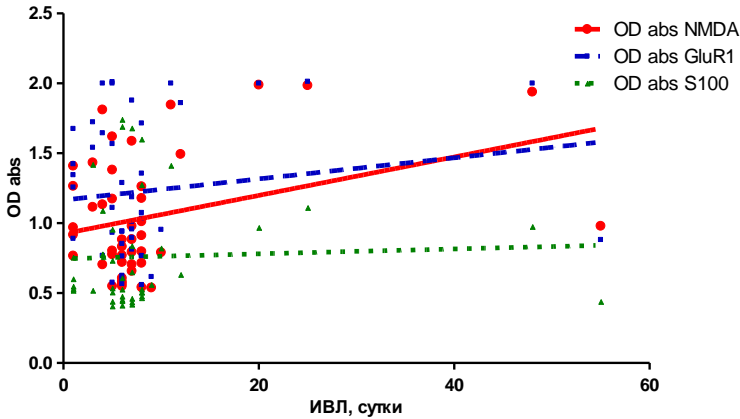


Рисунок 3 - Корреляция уровня аутоантител к NMDA -рецепторам, аутоантител к GluR1-рецепторам, аутоантител к белку S100 с длительностью поведения ИВЛ. Статистически значима только для аутоантител к NMDA –рецепторам ($p=0,026$).

Анализ методом линейной регрессии у пациентов с умеренной управляемой гипотермией выявил достоверную прямую корреляцию между уровнем аутоантител к NMDA-рецепторам ($p=0,013$) и длительностью пребывания в отделении реанимации (Рис. 4). При более высоком уровне аутоантител к NMDA-рецепторам отмечалась более длительное нахождение пациента в реанимационном отделении. Для остальных нейромаркеров поражения головного мозга отчетливой корреляции не выявлено.

Методом корреляционного анализа и линейной регрессии выявлена обратная зависимость уровня аутоантител к NMDA-рецепторам от уровня pH ($p=0,01$) и дефицита основания (BE) ($p=0,03$). При более низком значении pH и BE отмечается более высокий уровень аутоантител к NMDA-рецепторам (Рис. 5). Не обнаружено зависимости уровня аутоантител к NMDA-рецепторам и лактата. Если уровень pH и BE могут быть скорректированы уже через несколько часов после рождения, то уровень аутоантител к NMDA-рецепторам остается повышенным вне зависимости от скорректированного кислотно-основного состояния.

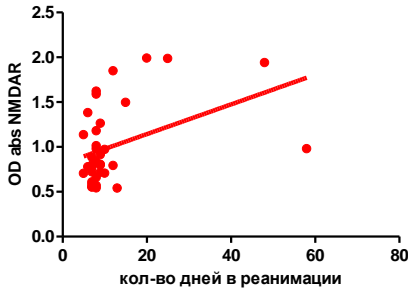


Рисунок 4 - Корреляция уровня аутоантител к NMDA –рецепторам и длительности пребывания в отделении реанимации.

Методом корреляционного анализа и методом линейной регрессии выявлена обратная зависимость уровня abs GluR1 от показателей рН ($p=0,0237$) и ВЕ ($p=0,0218$).

Не выявлена зависимость между уровнем аутоантител к белку S100 и показателями рН, ВЕ и лактата ни методом корреляционного анализа, ни методом линейной регрессии.

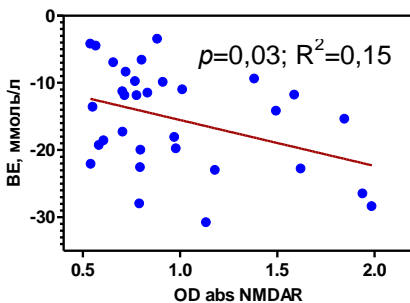
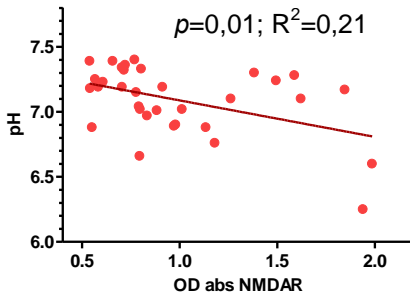


Рисунок 5 - Корреляция уровня аутоантител к NMDA-рецепторам от уровня рН и дефицита основание (BE).

Данные ROC-анализа клинических исходов в основной группе свидетельствуют о возможности использования уровня аутоантител к NMDA-рецепторам для определения группы пациентов с худшим прогнозом. Для пациентов с грубым неврологическим дефицитом в возрасте 1 месяца значение аутоантител к NMDA-рецепторам было $> 1,073$ OD («cutoff») с чувствительностью 88,9% (95% ДИ: 51,75% - 99,72%) и специфичностью 88,5 % (95% ДИ: 69,85% - 97,55%). Площадь под ROC-кривой составила – 0,942 (95% ДИ: 0.869 - 1.015). В работе Правдухиной Г.П. (2013) для пациентов с «незначительным улучшением» (наиболее неблагоприятная группа по клиническим исходам при среднетяжелой и тяжелой асфиксией в родах у доношенных младенцев при стандартной терапии, без использования гипотермии) было выявлено повышение титра антител к NMDA-рецепторам $> 1,034$ OD, что близко к значению в настоящем исследовании. Позитивная предиктивная значимость (PPV) для повышения титра антител к NMDA-рецепторам $> 1,073$ OD составила 88,5 %, негативная предиктивная значимость (NPV) - 88,9%.

Проведен анализ данных методом линейной регрессии поиска корреляции уровня аутоантител к NMDA-, GluR1-рецепторам, белку S100 и степени структурных нарушений, выявленных по данным нейросонографии к концу первого месяца жизни, как у пациентов основной, так и дополнительной группы. Выявлена корреляция с уровнем аутоантител к NR2-рецепторам ($p=0,03$), менее выраженная с уровнем аутоантител к GluR1 (статистически незначимая, $p=0,22$) и отсутствует корреляция для аутоантител к белку S100 ($p=0,92$). Чем выше отмечался уровень аутоантител к NMDA-рецепторам, тем более выраженные структурные изменения регистрировались по нейросонографии к концу неонатального периода.

Результаты нейросонографического исследования

Рассмотрены особенности нейросонографических паттернов в первые 5 дней госпитализации и в течение 1 месяца жизни в основной группе пациентов.

В первые 5 суток жизни по данным нейросонографии (НСГ) у 70% пациентов основной группы выявлен умеренно выраженный перивентрикулярный отек, 22 % признаков отека головного мозга не отмечено и у 8% был отмечен выраженный отек головного мозга. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано внутрижелудочковых кровоизлияний. У одного пациента из основной группы по НСГ отмечалось субарахноидальное кровоизлияние (набл. 21). У 5 пациентов (13,9%) отмечена выраженная ишемия базальных ганглиев (“Status marmoratus”).

В возрасте 1 месяца жизни у 31% пациентов выявлена небольшая наружная гидроцефалия (заместительная), без вентрикулодилатации, у 41% пациентов – наружная водянка и умеренная вентрикулодилатация; у 11 % - перивентрикулярная лейкомаляция выявлена с зонами деструкции и без; у 11% пациентов зарегистрированы грубые структурные изменения в виде мультикистозной лейкоэнцефаломалиции (Рис. 6). Два пациента умерли до возраста 1 месяц жизни, с подтверждением на патологоанатомическом вскрытии

грубых структурных изменений по типу мультикистозной лейкоэнцефаломалиции.

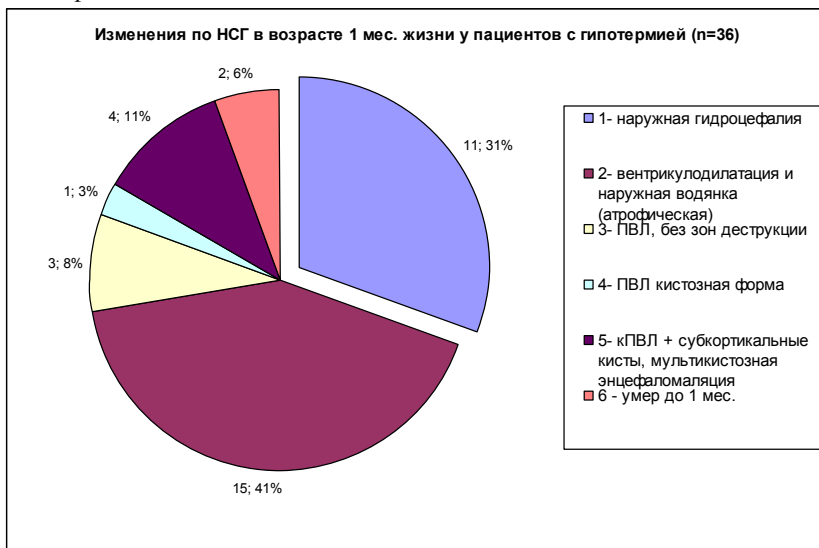


Рисунок 6 - Частота изменений выявленных при нейросонографии к концу первого месяца жизни у пациентов с гипотермией.

Нами выявлена значимая корреляция выраженности органических изменений по данным НСГ, проведенной в возрасте 1 месяц, и клинической тяжестью пациента в возрасте 1 месяц ($p < 0.0001$). Более грубые изменения по НСГ отмечались при более тяжелом неврологическом дефиците. У пациентов в обеих группах с более тяжелым течением гипоксически-ишемической энцефалопатии достоверно чаще встречалась ишемия базальных ганглиев головного мозга (длительность проведения ИВЛ ($p = 0,03$), пребывание в реанимационном отделении ($p = 0,03$)).

В основной группе пациентов с помощью линейной регрессии установлена зависимость выраженности отека мозга в первые сутки и последующими структурными изменениями в конце периода новорожденности ($p = 0,006$).

Особенности амплитудно-интегрированной ЭЭГ у пациентов с гипотермией

Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано эпилептиформной и/или эпилептической активности по данным аЭЭГ, выполняемой при поступлении и на следующий день, хотя практически у всех пациентов из основной группы клинически отмечались судороги (97,5%). Данные особенности могут быть объяснены трудностью регистрации фокальной активности по одному отведению, так как необходима непосредственная близость очага эпилептической активности под электродами P3-P4, кроме того, всем пациентам в основной группе

проводилась инфузия тиопентала натрия, которая могла подавлять эпилептическую активность по ЭЭГ.

При поступлении ни у одного пациента не зарегистрирована нормальная фоновая активность (1 паттерн); только у 7,5 % пациентов (n=3) выявлено умеренное угнетение фоновой активности по аЭЭГ, что соответствует 2 паттерну (прерывистый нормальный вольтаж); паттерн «вспышка-угнетение» зарегистрирован в 15 % случаев (n=6); наиболее часто встречаемые изменения фоновой активности были в виде постоянного экстремально низковольтажного паттерна, зарегистрирован у 52,5 % пациентов (n=21); вторым по встречаемости был паттерн «изолиния» (25%, n=10). В динамике аЭЭГ выполнена 34 пациентам, из них 28 через 1 сутки поступления, и 28 в последующие 3-5 сутки жизни (рис.7). В динамике наблюдалась постепенная «нормализация» фоновой активности с преобладанием 3 и 2 паттернов и появлением паттерна постоянной активности с нормальным вольтажом (1 паттерн).

По данным корреляционного анализа Спирмена наибольшая зависимость между тяжестью неврологического исхода и длительностью ИВЛ была найдена для аЭЭГ проводимой через 1 сутки от начала гипотермии ($p < 0.0001$, $p = 0,0011$). Отсутствие корреляции между тяжестью клинического исхода в 1 месяц и длительностью ИВЛ с данными аЭЭГ при поступлении может быть объяснено церебропротективным эффектом гипотермии.

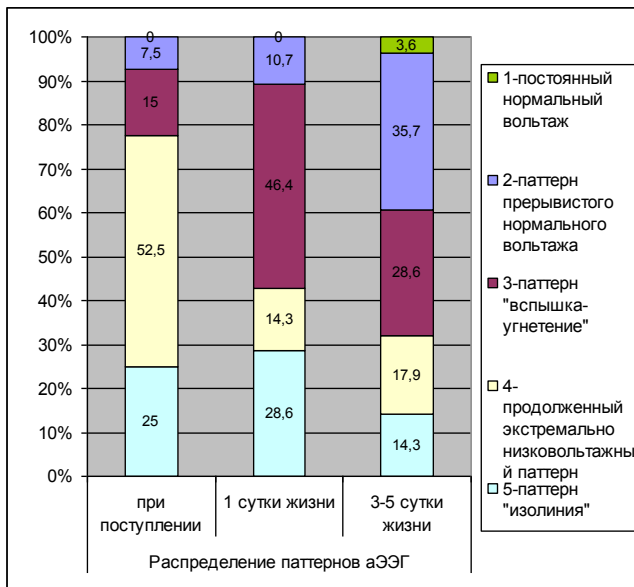


Рисунок 7 - Распределение паттернов аЭЭГ, выполненная при поступлении, через 1 сутки и через 3-5 суток после поступления в группе пациентов с гипотермией.

Осложнения при проведении процедуры управляемой умеренной гипотермии

В основной группе пациентов с гипотермией отмечалось небольшое временное снижение тромбоцитов у 7 пациентов из 36 (19,4 %). У 2-х пациентов (6%) снижение было в пределах от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$. Ни у одного из пациентов не зарегистрировано выраженного снижения тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Нарастание тромбоцитов происходило в последующие 3-5 дней. Невыраженная транзиторная артериальная гипотензия отмечалась у 19,4% пациентов, не потребовавшая медикаментозной коррекции.

Заключение

В последние годы всё большее распространение получило использование управляемой умеренной гипотермии у доношенных новорожденных с асфиксией в родах. Наиболее широкое применение в странах Европы, США. На территории Российской Федерации сроки использования данного метода терапии относительно невелики – с 2011 года. Одним из мест с наибольшим опытом проведения управляемой умеренной гипотермии является детская городская больница №1 города Санкт-Петербург, где ежегодно процедура проводится 40-50 младенцам. Хотя патофизиологические механизмы церебропротективного действия умеренной гипотермии подлежат уточнению, эффективность данного метода лечения подтверждена многоцентровыми исследованиями и в настоящее время входит в национальные протоколы различных стран (Великобритания, США и др.). В нашем исследовании подтверждена эффективность и безопасность проведения управляемой умеренной гипотермии, также отмечено уменьшение экономических затрат на ведение пациентов с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией (уменьшение длительности пребывания в реанимационном отделении, длительности госпитализации) по сравнению с данными литературы.

Клинические проявления неспецифичны в острый период гипоксически-ишемического поражения. Поэтому клинические маркеры в первые дни мало подходят для прогнозирования отдаленных последствий. В проведенном исследовании наиболее подходящим нейромаркером поражения головного мозга является показатель уровня аутоантител к NMDA-рецепторам крови (чувствительность 88,9% и специфичность 88,5 %). Когда основные составляющие кислотно-основного равновесия могут быть достаточно быстро скорректированы, определение повышения титра антител остается неизменным. Из инструментальных методик в условиях реанимационного отделения наиболее подходящими остаются амплитудно-интегрированная ЭЭГ и нейросонография. Данные аппаратных исследований имеют свои ограничения в чувствительности и специфичности (в зависимости от сроков выполнения), однако их мобильность и простота в использовании являются большим преимуществом во время проведения длительной непрерывной умеренной гипотермии у новорожденных, когда использование более «громоздких» технологий не возможно (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и др.). Использование в совокупности различных клинических, инструментальных, биохимических (в

том числе аутоантитела NMDA- рецепторам) нейромаркеров позволит точнее прогнозировать исходы у младенцев с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией.

ВЫВОДЫ

1. Тяжесть клинического исхода у пациентов с тяжелой асфиксией в родах после проведения процедуры управляемой умеренной гипотермии достоверно коррелирует с низким баллом по шкале Апгар оцененным на 5 и 10 минутах ($p=0,013$; $p=0,04$).

2. Тяжелая гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных развивается достоверно чаще ($p=0,002$) у первородящих. Не выявлено достоверной корреляции между особенностями беременности, родов и тяжестью исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии к концу 1 месяца жизни.

3. Отсутствует достоверная корреляция между паттернами фоновой активности аЭЭГ, выполненной при поступлении (до проведения управляемой умеренной гипотермией), и неврологическим статусом ребенка к концу 1 месяца ($p=0,06$). Достоверным предиктором тяжести клинических исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии к концу 1 месяца жизни являются данные паттернов фоновой активности аЭЭГ, выполненной в конце 1 суток жизни и на 3-5 сутки жизни ребенка ($p<0.0001$, $p=0,008$).

4. У всех младенцев после перенесенной асфиксии в родах выявлено повышение содержания нейромаркеров повреждения центральной нервной системы в крови (аутоантитела к NMDA -рецепторам, аутоантитела к GluR1-рецепторам, аутоантитела к белку S100). Однако достоверная корреляция с клинической тяжестью гипоксически-ишемической энцефалопатии выявлена только для аутоантител к NMDA-рецепторам ($p=0,0001$). Выявлена корреляция титра аутоантител к NMDA-рецепторам и выраженностью ацидоза в первые часы после асфиксии (при более низком значении pH [$p=0,0075$; $R^2=0,21$] и BE [$p=0,022$; $R^2=0,15$] отмечается более высокий уровень антител к NMDA-рецепторам).

5. Повышение титра аутоантител к NMDA-рецепторам больше 1,073 OD предполагает высокую вероятность сохранения неврологических нарушений к концу неонатального периода с чувствительностью 88,9% (95% ДИ: 51,75% - 99,72%) и специфичностью 88,5 % (95% ДИ: 69,85% - 97,55%).

6. У пациентов с клинически тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией использование управляемой умеренной гипотермии снижает риск развития выраженного отека головного мозга по данным нейросонографии в первые 5 суток жизни до 8%, по сравнению с пациентами, которым гипотермия не проводилась по данным литературы (40-55% по данным литературы).

7. Ишемия в базальных ганглиях в виде «Status marmoratus», обнаруживаемая при нейросонографии в первые 5 суток жизни ребенка является наиболее чувствительным маркером неблагоприятного клинического прогноза к концу первого месяца жизни ($p=0,03$).

8. У большинства пациентов с ГИЭ после проведения управляемой умеренной гипотермии при нейровизуализации (НСГ, МРТ, КТ) к концу первого месяца жизни выявляются негрубые постгипоксические диффузные симметричные изменения в виде венрикулодилатации (41%), атрофии коры лобных (54%), височных (42%), теменных долей (19%) и глиоз таламусов (8%), более выраженные нарушение структурности отмечены у 20 % пациентов в виде кистозной перивентрикулярной лейкомаляции (3 %) и мультикистозной энцефаломалиции (17%). Внутрижелудочковые кровоизлияния не были обнаружены ни у одного ребенка.

9. Управляемая умеренная гипотермия обладает церебропротективным действием у пациентов с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией, что подтверждается развитием небольшого числа (20%) грубых структурных изменений в мозге, регистрируемых к концу первого месяца жизни, по сравнению с пациентами без гипотермии по данным литературы (65-80 % у выживших пациентов).

10. Управляемая умеренная гипотермия проведенная в первые 72 часа при тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии (по шкале Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat) уменьшает смертность в неонатальный период до 5% по сравнению с пациентам без гипотермии (по данными литературы 25 - 40 %) .

11. При проведении процедуры управляемой умеренной гипотермии не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. У 6 % отмечено умеренное снижение тромбоцитов с последующим их восстановлением, у 19,4 % - транзиторная артериальная гипотензия, не потребовавшая медикаментозной коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии проведение управляемой умеренной гипотермии может быть использовано совместно со стандартной терапией для уменьшения смертности и тяжести неврологического дефицита у выживших пациентов.

2. Для определения группы риска пациентов с неблагоприятным прогнозом тяжести исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии в дополнение к стандартным предикторам (ст. тяжести по шкале Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat, аЭЭГ при поступлении, НСГ в первые 2-3-е суток) в первые сутки могут быть использованы биомаркеры крови (уровень антител в крови к NMDA-рецепторам).

3. Динамическое наблюдение за параметрами амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии и наличие ишемии базальных ганглиев по данным нейросонографии в первые 5 суток жизни позволяет выделить группу пациентов с большим риском структурных изменений после проведения управляемой умеренной гипотермии.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. В.Р. Гараев, А.П. Скоромец, В.А. Любименко, Н.П. Шабалов, А.В. Мостовой, М.В. Шумилина. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в неонатологии//Педиатрия. - 2008. - Т 87, № 1
2. Macri S, Granstrem O, Shumilina M, Antunes Gomes dos Santos FJ, Berry A, Saso L, Laviola G. Resilience and vulnerability are dose-dependently related to neonatal stressors in mice// Horm Behav. – 2009.- Oct; 56(4):391-8.
3. Дамбинова С. А., Скоромец, А. П., Шумилина М. В., Скоромец А. А.; Скоромец Т. А. Роль и место биохимических маркеров в диагностике ишемических церебральных инсультов // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2010. №9 - С. 24-29; ISSN 1997-7298
4. Скоромец А.П., Шумилина М.В., Ветчинкина Ю.В., Правдухина Г.П. Новые подходы в диагностике гипоксически-ишемической энцефалопатии// Педиатр. – 2011. - Т. 2, №3. – С. 35-42. – ISSN 2079-7850
5. Shumilina M., Dambinova S., Skoromets A., Vethinkina J. Evaluation of autoantibodies to NMDA-receptor in patients with perinatal asphyxial encephalopathy// The 6th international conference on biochemical markers for Brain Damage. – Lund, 2011. – P. 30
6. Скоромец А.П., Шумилина М.В., Гараев В.Р., Горелик Ю.В., Мостовой А.В., Любименко В.А., Шабалов Н.П., Каган А.В. Новые возможности терапии детей, родившихся в состоянии асфиксии, и предикторы их неврологического исхода// Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2012. - №1 (31). – С. 79-83. – ISSN 1680-6786
7. Скоромец А.П., Мостовой А.В., Шумилина М.В. Постгипоксическая энцефалопатия новорожденных: возможности лечения и мониторинга функций мозга// X Всероссийский съезд неврологов. Тезисы докладов - Нижний Новгород, 2012
8. Дамбинова С.А., Скоромец А.П., Скоромец А.А., Смолко Д.Г., Шумилина М.В., Ветчинкина Ю.В., Правдухина Г.П. Глава 12. Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Динамика биомаркеров при хронической недостаточности мозгового кровообращения и применении нейроцитопротекторов // В кн.: С.А. Дамбиновой, А.А. Скоромец, А.П. Скоромец Биомаркеры церебральной ишемии. СПб.: ООО «ИПК КОСТА», 2013 – С.306 - 327 (336 с.)

СПИСОК ОСНОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

abs - антитела

BE – дефицит оснований

NMDA – N- метил- D-аспартат

OD – единицы оптической плотности

pH – показатель кислотно-основного состояния

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

набл. – наблюдение

НСГ – нейросонография

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалограмма

Выражаю искреннюю благодарность профессору Светлане Александровне Дамбиновой (члену академической группы академика РАН А.А. Скоромца) за оказанную возможность пройти стажировку в её лаборатории на базе Эмори Университета (г. Атланта, штат Джорджия, США) с января по июль 2008 г. с освоением методик исследования биомаркеров ишемии головного мозга и предоставления реактивов и тест систем для их использования у анализированных нами пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией.