

**ГОО «Таджикский государственный медицинский университет
имени Абуали ибн Сино»**

УДК 616-053.3

На правах рукописи

Хотамова Матлуба Намозовна

**Состояния свёртывающей системы крови и фибринолиза у
новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в
зависимости от климата**

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14. 01.08-Педиатрия**

Научный руководитель, доктор медицинских
наук, профессор **Х.Д. Аминов**

Душанбе -2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы.....	7
Глава 1. Современные взгляды и аспекты о нарушении в системе гемостаза у новорожденных с гипоксически- ишемической энцефалопатией...13	13
1.1.Эпидемиология и факторы риска возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии.....	13
1.2.Диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии.....	16
1.3.Свёртывающая система крови у новорожденных.....	21
1.4. Особенности свёртывающей системы крови на фоне ГИЭ.....	25
1.5.Сезонная динамика показателей системы гемостаза.....	27
1.6.Прогноз при гипоксически-ишемической энцефалопатии.....	31
Глава 2. Материал и методы исследования.....	33
2.1. Общая характеристика обследованных лиц.....	32
2.2. Клинические и лабораторные методы исследования.....	36
2.3. Методы статистической обработки материала.....	39
Глава 3. Факторы риска и клинико-неврологическая характеристика новорожденных детей, родившихся с ГИЭ.....	40
3.1. Анализ частоты антенатальных и интранатальных факторов, способствующих развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных.....	40
3.2. Влияние перинатальных факторов риска на развитие кровотечения у новорожденных	44
3.3. Особенности клинико-неврологических и нейросонографических изменений у новорожденных с ГИЭ.....	53
Глава 4. Свёртывающая система крови у детей.....	61

4.1. Особенности нарушений свёртывающей системы крови у здоровых новорожденных	61
4.2. Особенности нарушений свёртывающей системы крови у новорожденных детей с ГИЭ.....	73
Глава 5. Взаимосвязь климатических и клинико-лабораторных сдвигов у новорожденных с ГИЭ.....	94
5.1. Климатогеографическая характеристика Таджикистана.....	94
5.2. Взаимосвязь сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза у здоровых новорожденных.....	97
5.4. Взаимосвязь сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза у новорожденных с ГИЭ.....	100
Обсуждение результатов.....	105
Заключение	117
Список литературы.....	121

Список сокращений и условных обозначений

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

ВЖК - Внутрижелудочные кровоизлияния

ГИЭ – Гипоксически ишемическая энцефалопатия

Д Ш ж-ка - Дилатация Ш желудочка

ДСИО – Детское соматическое и инфекционное отделение

КСС - Кисты сосудистых сплетений

МНО – Международное нормализованное отношение

ОМ - Отек паренхимы мозга

ОРВИ – Острая респираторная вирусная инфекция

ПВГ - Признаки внутричерепной гипертензии

ПП - Перинатальное поражение

СК - Субэпендимальные кисты

ЦНС – Центральная нервная система

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Среди проблем, имеющих государственное и медико социальное значение, ведущим является проблема материнства и детства. Проблема изучения перинатальной патологии нервной системы у детей раннего возраста актуальна и не нуждается в научной аргументации.

В последние годы возросла рождаемость новорождённых детей с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС), которая является одной из ключевых проблем педиатрии. При этом в качестве основного повреждающего фактора выступает гипоксия. Гипоксия и асфиксия в 70 % случаев становится одной из главных причин гибели плода и в ранний неонатальный период [Шабалов Н.П., 2003; Барашнев Ю.И., 2002; Зарубин А.А., 2017; Yates H.L., 2012; Kurinczuk J.J., 2010].

Ведущую роль в патогенезе гипоксическо- ишемической энцефалопатии (ГИЭ) отводится гемодинамическим и метаболическим нарушениям. Гипоксия через цепь метаболических нарушений приводит к повреждению нейронов, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), разрушению клеточных мембран [Соколова О.Г., 2006; Чупрова А.В., 2013; Joseph J.V., 2012]. Все это приводит к изменению гомеостатических параметров внутренней среды организма новорождённого, которая является причиной возникновения вторичных заболеваний или осложнений уже имеющейся патологии. Гемодинамические нарушения могут быть связаны с утратой регуляции мозгового кровотока, в котором участвуют свёртывающая и фибринолитическая система [Алиева Л.Б., 2011; Баркаган Л.З., 1984].

У детей свёртывающая система является сложной в системе гемостаза и постоянно меняется. Развитие гемостаза обеспечивает защитный механизм у новорожденных детей и следовательно, способствует уменьшению риска развития тромбоэмболических и/или геморрагических осложнений [Алиева Л.Б., 2011; Ромина И.А., 2006; Чупрова А.В., 1986]. Кроме того, система гемостаза обеспечивает сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку

кровотечения путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрое их тромбирование при повреждениях; устраняет последствия постоянного локального внутрисосудистого свертывания крови; тромбообразования и геморрагий, также активно участвует в реакциях защиты организма, которая является важным звеном процессов воспаления, регенерации, клеточного и гуморального иммунитета [Баркаган, Л.З., 1993; Грашин Р.А. 2001; Ледайкина Л.В., 2012].

Степень изученности научной задачи

Исследования последних лет во многом расширили представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении гипоксическо-ишемической энцефалопатии периода новорожденности, однако изучению факторов ГИЭ в условиях жаркого климата посвящены единичные работы и полученные авторами результаты противоречивы.

Малочисленность исследований по изучению показателей гемостаза и фибринолитической системы у новорожденных с ГИЭ, наряду с неоднозначностью полученных результатов, указывают на важность изучения данной проблемы. Несмотря на значительную актуальность проблемы последствий перинатальных поражений ЦНС и то, что ей уделяется достаточное внимание, истинную частоту перинатальных поражений мозга нельзя считать установленной, что обусловлено нечеткостью критериев, позволяющих дифференцировать неврологическую патологию у новорожденных от нормы, переходные состояния от нормы к патологии. Расширение технических возможностей оценки состояния мозга в период новорожденности (нейросонография, электрофизиологические методы обследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография, оценка уровня нейроспецифических белков в крови и др.) неизбежно повлекло за собой увеличение частоты выявления неонатальных поражений мозга.

Теоретические и методологические основы исследования

Материалом для исследования служила периферическая кровь. При исследовании крови соблюдались следующие условия: получение крови без жгута и

массажа, стабилизация крови цитратом натрия. Забор крови проводился путем пункции периферической вены в объеме 3 мл. Кровь собирали в пластиковую пробирку на 3,8% (0,11 моль/л) цитрате натрия в соотношении 9:1 центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин (1200 g). Сыворотку отбирали в стерильные пластиковые пробирки и хранили в замороженном виде до проведения анализа при $t=-25^{\circ}\text{C}$.

Общая характеристика работы

Цель работы: изучить показатели гемостаза у новорождённых с гипоксическим поражением ЦНС в (зависимости от сезонных колебаний) различные периоды года.

Объект исследования

Объектом исследования служили 240 новорожденных детей с ГИЭ и 240 здоровых новорожденных детей с 1-го дня жизни до 1-месяца. Гестационный возраст составил 38-40 недель. Работа проводилась в период с 2010 по 2013 года на базе Городского Медицинского Центра (детское соматическое инфекционное и родильное отделение).

Предмет исследования

Предметом исследования было исследование свертывающей системы крови и фибринолиза у новорожденных с ГИЭ.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска ГИЭ неонатального периода при ретроспективном анализе.
2. Установить характер и выраженность нарушений системы гемостаза у новорождённых с ГИЭ в различные периоды года.
3. Изучить влияние климата на свёртывающую систему крови у здоровых и новорожденных с ГИЭ.
4. Дать сравнительную характеристику взаимосвязи сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза у здоровых и новорожденных с ГИЭ.

Методы исследования

В работе применялись клинико-лабораторные (показателей общего анализа крови, показателей состояния свертывающей и фибринолитической системы (время кровотечения, фибрин, фибриноген, тромботест, время рекальцификации, протромбиновое время, протромбиновый индекс, толерантность плазмы к гепарину, активированное частичное тромбопластиновое время-АЧТВ,

международное нормализованное отношение-МНО), инструментальные методы исследования (нейросонография, доплерография)

Область исследования

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.08- Педиатрия: подпункт 3.3. Физиология и общая патология периода новорожденности, раннего, старшего и подросткового возрастов.

Этапы исследования

Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. Учитывая особенности воздействия жаркого и холодного климата на состояние свертывающей системы крови и фибринолиза у новорожденных с гипоксически ишемической энцефалопатией, нами были выявлены корреляционная связь между климатом и свертывающей системы крови.

Основная информационная и исследовательская база

В работе была изучена информация (научные статьи журналов, конференций, симпозиумов) о данной патологии гемостаза у новорожденных с ГИЭ в зависимости от климата. Исследования проводились в период с 2010 по 2013 года на базе Городского Медицинского Центра (детское соматическое инфекционное и родильное отделение).

Достоверность результатов диссертации

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования, нарушение в системе гемостаза у детей с ГИЭ в зависимости от изменения климата.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка влияние климата на свертывающую систему крови у здоровых новорожденных и детей, родившихся с ГИЭ.

Доказано распространённость и значимость предрасполагающих факторов поражения ЦНС у новорожденных.

Оценивалась прогностическая информативность показателей гемостаза и клиника неврологическая характеристика у новорожденных, родившихся с ГИЭ.

Впервые проводились сопоставления данных клиника - анамнестических и комплексных исследований показателей свёртывающей и фибринолитической систем крови в различные периоды года у здоровых новорождённых и детей, родившихся с ГИЭ.

Теоретическая значимость исследования

Значимость исследовательской работы заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Практическая значимость. При лечении новорожденных с ГИЭ необходимо учитывать влияние климата на изменение в свертывающей системе гемостаза, так как глобальное потепление может привести к ДВС синдрому.

Положения, выносимые на защиту.

1. Несмотря на достигнутые успехи в области перинатологии, в последние годы рождаемость новорожденных детей в г. Душанбе с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС) остаётся на высоком уровне, особую роль отводится перинатальным ишемически-гипоксическим поражениям ЦНС. ГИЭ чаще наблюдается у детей, родившихся с перинатальными факторами риска и у более 1/3 проявляется в течение первого месяца жизни и достигает 95% до 3-х месячного возраста.
2. По вопросам особенности нарушения свертывающей системы крови у здоровых детей и с ГИЭ в зависимости от времени года на систему гемостаза мало уделяется внимание, хотя проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний.
3. Проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно

констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых после завершения острого периода адаптации.

4. Взаимосвязь сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза показал, что у новорожденных с ГИЭ имеются явные изменения во всех показателях свертывающей системы крови в зависимости от солнечной активности. Чем выше температура воздуха, тем выраженное изменение гемостаза.

Личный вклад диссертанта.

Автором проведён сбор диссертационного материала, анализ и обзор литературы по теме, осуществлен сбор и систематизация первичных клинических данных ретроспективного этапа и стационарного обследования с динамическим наблюдением и лечением, проведение основной части клинического обследования, статистическая обработка материала отбор детей с формированием анализируемых групп, обработка и интерпретация полученных результатов.

Апробация работы и информация об использовании её результатов.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены: на 63-ой годичной научно-практической конференции «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи» с международным участием, 2015 г., Душанбе; 65-ой научно-практической конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». Душанбе 2017, 66-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им.Абуали ибни Сино «Внедрение достижений современной науки в медицину». Душанбе 2018г; на 67-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им.Абуали ибни Сино «Медицинская наука XXI века Взгляд в будущее»; на VI-съезде Акушер-гинекологов и педиатров Душанбе 2016г; на годичных научно-практических конференциях Таджикского государственного медицинского университета им.Абуали ибни Сино молодых

учёных с 2013 по 2018 гг. Душанбе; на IX Конгрессе педиатров стран СНГ Душанбе 2019; на заседании кафедры детских болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 2019, прот. No 4).

Публикации результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, в том числе – 10 работы опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 5 основных глав, обсуждение результатов, заключения, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 31 рисунками. Список литературы включает 136 источников, из них 98 на русском и 38 на английском языке.

Глава 1. Современные взгляды и аспекты о нарушении в системе гемостаза у новорожденных с гипоксически- ишемической энцефалопатией (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология и факторы риска возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии

Эпидемиология гипоксически- ишемической энцефалопатии. Главной особенностью патологии детского возраста на современном этапе является рост распространенности хронических соматических и нервно психических болезней.

Одной из ключевых проблем педиатрии в последние годы, как в постсоветском пространстве, так и за рубежом, является растущая рождаемость детей с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС). Проблема перинатальных поражений головного мозга у новорождённых детей, перенесших острую и хроническую гипоксию, в педиатрической неврологии занимает одно из ведущих мест[4,9,16,25,103].

В течение первого года после рождения у ребёнка происходит прогрессивное созревание головного мозга в связи, с чем особого внимания заслуживает изучение влияния на головной мозг в данный период времени новорожденного [4,16,20,23,103].

Перинатальная асфиксия, или гипоксически - ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), характеризуется клиническими и лабораторными доказательствами острой или подострой травмы головного мозга из-за асфиксии. Основными причинами этого состояния является системная гипоксемия и / или снижение мозгового кровотока. Асфиксия при рождении вызывает 23% всех смертей новорожденных во всем мире [4,9,15,25,88,103,109].

Эпидемиологические данные о распространенности перинатальных постгипоксических поражений ЦНС (ПП ЦНС) достаточно однородны и мало зависят от географических и медико-социальных факторов при использовании единых критериев диагностики этого состояния [108,125]. В то же время встречаются некоторые различия в критериях диагностики асфиксии новорожденного и гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), что

оказывает существенное влияние на проведение эпидемиологического анализа [9,60].

В решении данной проблемы значительную роль сыграла переработка «Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», утвержденной в 2000 году. В данной классификации учтены оптимальные клинико-инструментальные диагностические критерии в определении нозологических форм перинатальных поражений ЦНС в соответствии с МКБ X [24].

Данная патология для доношенных новорожденных в разных странах составляет 1-6 из 1000 живорожденных [57,97,125].

По данным Пальчика А.Б. и Шабалова Н.П. [59,60] в России частота встречаемости ГИЭ на 1 тысячу доношенных новорожденных составляет от 15,6 до 38,0.

Аналогичные исследования, проведенные американскими специалистами, показали, что на 1 тысячу доношенных новорожденных приходится 2-9 случая ГИЭ, среди которых в неонатальном периоде в 10–15% отмечается летальный исход. 25–30% детей в дальнейшем имеют умственную отсталость, церебральный паралич и/ или эпилепсию, трудности при обучении в школе и другие проблемы [106,126].

Гипоксически - ишемические поражения ЦНС являются одной из наиболее частых причин летальных случаев среди детей в перинатальном периоде, уступая лишь таким грозным патологиям как внутриутробные пороки развития [98,108].

В целом перинатальные поражения нервной системы ведут к инвалидизации почти в 40% случаев [98,120], у доношенных новорожденных — в 15–30%, у недоношенных, в том числе детей с экстремально низкой массой тела, — в 40–60% случаев.

Факторы риска гипоксически-ишемической энцефалопатии. Установлено, что более 60% всех заболеваний ЦНС детского возраста связано «с перинатальной гипоксией [40,58,98]. Гипоксия и ишемия мозга, как следствие системной

гипоксемии и снижения мозгового кровотока (МК) является первым пусковым событием для ГИЭ. [18].

Основной причиной неонатальной ГИЭ является неадекватное поступление кислорода в ткани мозга вследствие антенатальной асфиксии[95,99].

Универсальным повреждающим агентом церебральной ткани считается гипоксия. Очень часто продолжением внутриутробной гипоксии плода является асфиксия, регистрируемая у новорождённых. Гипоксия в более 2/3 случаев становится одной из главных причин гибели плода и новорождённых в раннем неонатальном периоде.

Согласно результатам исследования Зедгенизовой Е.В.[40], при выявлении у беременных женщин расстройства кровотока в маточных артериях и среднемозговой артерии плода, начиная с 32-34 недели беременности, в дальнейшем у ребёнка в раннем неонатальном периоде наблюдались изменения церебральной гемодинамики по типу гипоперфузии. При обнаружении у беременных женщин данных изменений, начиная с 20 недели беременности, а также одновременное увеличение сосудистого сопротивления в маточных артериях, артериях пуповины и уменьшения сопротивления в среднемозговой артерии плода с 28 недели, у ребёнка в раннем неонатальном периоде наблюдались нарушения церебрального кровотока по типу гиперперфузии. Среди новорожденных, имевших во внутриутробном периоде хроническую гипоксию (ХВГП - хроническая внутриутробная гипоксия плода), наблюдались признаки церебральной гипоперфузии, а среди новорожденных, имевших острую тяжёлую и сочетанную асфиксию, наблюдались признаки церебральной гиперперфузии [6,99].

ХВГП и асфиксия новорождённого в структуре причин перинатальной и младенческой смертности находятся на лидирующих позициях. В то же время данные патологии могут способствовать развитию соматических и неврологических заболеваний, что, в свою очередь, может привести к инвалидизации ребёнка [103].

Пальчик А.Б. [59,60] особенно выделяет анемию беременной, длительностью более 2-х недель и заболевания пищеварительного тракта в стадии обострения, как одни из ведущих предрасполагающих факторов в развитии перинатальной гипоксической энцефалопатии.

Ледяйкин Л.В. и соавторы [16] в своей статье отметили, что основными факторами риска развития антенатальной гипоксии плода являются: возраст беременной женщины свыше 30 лет, менструальная дисфункция, воспалительные поражения половых органов, гинекологические патологии с гормональным сдвигом, наличие прерывания беременности в анамнезе, заболевания мочевыводящих органов, наличие ХПН, гестозов и анемии в антенатальном периоде. Самым неблагоприятным фактором является развитие плода в условиях антенатальной гипоксии свыше 10 недель.

Антенатальная и перинатальная гипоксия плода приводит к повреждению клеточных мембран и гибели нейронов. Наиболее неблагоприятное воздействие оказывает на плод сочетание хронической внутриутробной гипоксии вследствие фетоплацентарной недостаточности, гестоза, внутриутробных инфекций и острой гипоксии в родах [2,20,39,58].

По данным Горева В.В. [26] среди детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы наблюдаются изменения в мозговом кровообращении, которые продолжают сохраняться в течение всего неонатального периода. Автором было установлено, что у детей с гипоксическим поражением ЦНС в течение всего неонатального периода наблюдалась значительная активация компонентов калликреин-кининовой системы в отличие от контрольной группы новорожденных ($p < 0,001$).

1.2. Диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии

Успехи в перинатологии способствовали разрешению множества проблем. Американской коллегией акушеров и гинекологов с целью выявления острой асфиксии новорожденного были разработаны обязательные и дополнительные критерии:

1. К обязательным относятся: метаболический ацидоз; $pH < 7.0$ и $Be < -16$ ммоль/л; ранние осложнения со стороны нервной системы; церебральный паралич; исключение других поражений (коагулопатии, различные травмы, инфекционные патологии и т.д.) [25].

2. К дополнительным относятся: возникновение гипоксического состояния до или во время родов; внезапное уменьшение частоты сердцебиения продолжающего характера либо отсутствие variability сердечного ритма плода; оценка состояния новорожденного по шкале Апгар более 5 минут составляет 0-3 балла.

Предиктором гипоксически-ишемической энцефалопатии являются плохие оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах [126]. При низкой оценке необходимым является объективизация состояния новорожденного и проверка эффективности реанимационных мероприятий. Ученными была установлена корреляционная связь между исходом и оценкой по шкале Апгар на 10-й минуте. Так, в 75 % случаев (64/85 детей) смерть или инвалидность наступала при оценке по шкале Апгар на 10-й минуте менее 3 баллов, а при оценке свыше 3-х баллов данный исход наблюдался в 45% (40/89 детей) случаев. При оценке по шкале Апгар на 10-й минуте 0 баллов выжили 5 новорожденных из 24, при этом у них не отмечалось какой-либо потери трудоспособности [91].

Благодаря новейшим технологическим достижениям в области реаниматологии, удалось снизить частоту летальных исходов у детей в перинатальном периоде. Увеличилось число детей первого года жизни с выявленными неврологическими расстройствами. С внедрением современных медицинских средств нейровизуализации (компьютерная томография, нейросонография, магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография) появилась возможность прижизненного выявления церебральных поражений у плода и новорожденного, а также оценить степень их влияния на последующее нервно-психическое развитие ребенка [23,24].

Большой диагностической информативностью обладает метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [53,98,104]. При проведении

рандомизированных исследований авторами была выявлена значимая корреляционная связь между риском летального исхода или развитием тяжёлой нервной патологии в 18–24 месяцев и показателями МРТ, проведенной у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией [104].

Применение методов нейровизуализации и МРТ оказало огромную помощь в определении времени черепно-мозговых травм и распознавании травм [110]. Выполняя МРТ в течение первых 2 недель после рождения, Cowan et al. смогли показать, что более 90% пораженных новорожденных имели признаки перинатально приобретенных поражений при МРТ, с очень низким уровнем установленной антенатальной травмы головного мозга. Наличие вентрикулярной дилатации, расширение субарахноидального пространства и межполушарная трещина, наличие герминолитических кист или кистозных поражений в белом веществе, наблюдаемое при рождении или в течение первой недели, - все это наводит на мысль об антенатальном поражении или основной проблеме, например нарушении обмена веществ [14,53,104,110]. Выполнение УЗИ черепа при поступлении также имеет значение, так как большинство из этих повреждений, предполагающих антенатальное повреждение или основную проблему, будут распознаваться с помощью ультразвука. Присутствие повышенной эхогенности в белом веществе при ультразвуковом исследовании на 1-й день также убедительно свидетельствует об антенатальном поражении, так как эта эхогенность требует времени для развития. Эти результаты могут быть важны для генетического консультирования, а также для судебно-медицинских вопросов.

В своих работах А.А. Афонин с коллегами [36] приводят результаты исследования у детей показателей гемодинамики головного мозга и ряда эндотелийзависимых факторов ее регуляции (эндотелина 1, оксида азота, NO-синтазы) в сывороточной крови. Было установлено, что у детей с перинатальным поражением ЦНС в течение первого года жизни наблюдались расстройства в продукции эндотелийзависимых вазоактивных факторов, принимающих участие в регуляции церебрального кровотока, что говорит о нарушении функции эндотелиальной системы, в свою очередь, это ведёт к расстройству гемодинамики

головного мозга. Для раннего выявления перинатального поражения нервной системы у детей из группы риска по развитию церебральной патологии (при отсутствии клинических проявлений заболевания) следует проводить исследование наличия ЕТ-1 в сыворотке крови пуповины, а на 6-е сутки необходимым является выполнение доплерографического исследования среднемозговых артерий с расчетом IR. Содержание ЕТ-1 в сыворотке крови пуповины составляет 8,14 пг/мл и выше, а $IR \geq 0,73$ свидетельствует о наличии перинатального поражения ЦНС.

Коваленко А.В [46] в своих исследованиях изучал косвенные показатели транскраниальной доплерографии (ТКДГ), офтальмоскопические изменения картины глазного дна. Мониторинг включал проведение транскраниальной доплерографии. Установлены показатели церебральной гемодинамики, определяющие клиническую картину внутричерепной гипертензии. Показано, что у детей ВЧГ, ведущая к расширению ликворных пространств головного мозга, может протекать асимптомно. Вероятно, у таких пациентов гидроцефальный синдром развивается за счет нарушения всасывания ликвора. Допплерометрический контроль церебрального кровотока плода и новорожденного позволяет выявить ранние нарушения мозговой гемодинамики и оптимизировать первичную профилактику и лечение цереброваскулярных расстройств в неонатальном периоде.

Новый способ прогнозирования развития перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС во время родов предложен Подгорной О.А. [63], суть которого заключается в следующем: в течение II периода родов во время потуг и вне выполняется УЗДГ мозговых сосудов с определением систоло-диастолического отношения кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии (СДО КСК СМА) плода. Затем полученные показатели СДО КСК СМА используются в формуле ($F = 2,91/P - 4,21/R2$, где P – показатель СДО КСК СМА во время потуги, а R – СДО КСК СМА вне потуги). Было выявлено, что при $F > 0,48$ возрастает риск развития перинатальных ишемически-гипоксических поражений головного мозга. При $F \leq 0,48$ такой риск отсутствует. Большим

плюсом данной методики является возможность раннего прогнозирования риска развития перинатальных ишемически-гипоксических церебральных поражений, что, в свою очередь, способствует своевременному проведению соответствующей коррекции тактики ведения родов.

Существует метод определения перинатальных гипоксических церебральных поражений у новорожденных с помощью проведения клинического обследования, биохимического и цитохимического анализа крови, где исследуется содержание в лимфоцитах периферической венозной крови териотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4 своб.), кортизола и сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α - глицеофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), кислой фосфатазы (КФ). При этом чем сильнее отклонение от нормы исследуемых показателей, тем тяжелее характер гипоксического поражения ЦНС [31].

С целью оценки диагностического и прогностического значений биохимических и иммунологических критериев перинатальных поражений ЦНС Муталовым А.Г. с соавторами определялось содержание в сыворотке крови нейронспецифической енолазы (НСЕ), неоптерина (НП) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) при рождении и в возрасте 14 дней жизни. Выявлено, что выраженное уменьшение содержания НП и ИЛ-6 в крови, взятой из пуповины новорожденного с признаками тяжелой перинатальной церебральной патологии, можно считать плохим фактором прогноза, указывающим на большой риск возникновения смертельного исхода [54].

Косолапова О.И. [47] оценил показатели КОС венозной крови новорожденных детей и выявил среди них наиболее информативные для подтверждения признаков гипоксии. Для оценки состояния детей при рождении наиболее информативным является комплексное определение рН, рСО₂ и содержание лактата. В группе детей с признаками гипоксии состояние КОС крови характеризовался метаболический ацидоз разной степени тяжести, что видно по более высокой степени вариабельности показателей КОС в этой группе, что соответствует данным литературы. Отмечено, что под влиянием низких значений

pH при практически одинаковых pO₂, насыщение крови кислородом у детей с признаками гипоксии в двое меньше.

Мороцкая М.Е [52] проводил анализ результатов ультразвуковых исследований головного мозга новорожденных за 5 лет. Установлена связь выявленных изменений с перинатальными факторами риска. Отмечено, что у детей, испытавших перинатальную гипоксию, степень повышения эхогенности ткани мозга слабо коррелирует с pH пуповинной венозной ($r = -0,15$). Больше выражена ее зависимость от оценки по Апгар на 5 минуте ($r = -0.49$), чем на 1 минуте ($r = -0.36$); установлена положительная корреляция между выраженностью неврологической симптоматики и повышением эхогенности ткани мозга ($r = +0.46$).

1.3. Свёртывающая система крови у новорожденных

При рождении система гемостаза у новорожденных не до конца развита, а полностью формируется в грудном периоде [2].

Для ССК у новорожденных детей, по сравнению со взрослыми людьми, характерным является низкое содержание витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X) [2,9]. Так, установлено, что при рождении уровень II фактора (протромбина) находится в пределах 30-70% от уровня взрослых, уровень VII фактора составляет 35-85%, уровень IX фактора составляет 20-40% от уровня взрослых, а показатель X фактора находится в пределах 30-50%. Затем, в течение 5 дней наблюдается дальнейшее падение содержания указанных факторов, достигая минимальных величин к 3-5 суткам, чем и обусловлено увеличение продолжительности свертывания в протромбиновом тесте [2]. Повышение концентрации данных факторов до средних взрослых величин наблюдается к 2-месячному возрасту. Тем не менее, даже к полугодовалому возрасту показатели большинства из них не достигает средних величин взрослого человека.

Кроме того, у большей части новорожденных на фоне значительного уменьшения числа факторов протромбинового комплекса наблюдается снижение активности белково-продуцирующей функции печени и содержания витамина К, что способствует образованию плохо карбоксилированных факторов неактивной

формы [2]. Участились случаи поздней формы геморрагической болезни, зачастую на 3–4-ой неделях жизни детей. Эта форма проявляется помимо кожного и кишечного геморрагического синдрома внутричерепными кровоизлияниями с развитием вторичного гнойного менингоэнцефалита. В связи с этим рекомендуется всем детям группы риска повторное введение конакиона (витамин К) на 2–3–4-й неделях жизни[21].

Содержание фибриногена, V и VIII факторов в плазме крови является сопоставимым с таковыми у взрослого человека, отличаясь только по структуре и функции фибриногена. В так называемом "фетальном фибриногене" отмечается большое содержание числа сиаловых кислот и малая чувствительность к тромбину, что оказывает влияние на их взаимодействие и выражается в увеличении длительности тромбинового времени.

Физиологической нормой у здоровых новорожденных является повышение количества продуктов распада фибриногена/фибрина [56, 62,78]. Наибольшее смещение показателей гемостаза у новорожденного наблюдается на 3-5 день после рождения. Отмечаются значительные изменения основных факторов свертывания в сторону понижения по показателям АПТВ, протромбинового и тромбинового времени на фоне возрастающей тромбинемии по показателям ОФТ и ТСС, последняя была обусловлена большим выходом тканевого тромбопластина, происходящего вследствие физиологического гемолиза. На 14 сутки с момента рождения у детей наблюдается постепенное увеличение концентрации коагуляционных факторов и уменьшение уровня тромбинемии, которые к 1-2 месяцам жизни достигают уровня детей старшего возраста [2,56], а по данным ряда исследователей данное восстановление продолжается до 6 месяцев [42,64].

На сегодняшний день продолжают оставаться актуальными вопросы диагностики перинатальных поражений головного мозга. Исследованиями ряда авторов было установлено, что в основе развития гипоксических изменений головного мозга лежат церебро-вазкулярные нарушения и расстройства обменных процессов [63].

С этим связана большая частота у новорождённых гипоксических состояний и перинатального поражения ЦНС, так как гипоксия по праву считается универсальным повреждающим агентом церебральной ткани. Перинатальные церебральные поражения могут привести к нарушению адаптационных свойств всех органов и систем и снижению иммунитета.

Патогенное действие этих факторов проявляется не только в неонатальном периоде, но и в последующие периоды жизни ребенка, во многом определяет структуру заболеваний раннего детского возраста. Большую роль в раннем выявлении церебральных поражений у новорожденных играет определение предикторов данного состояния.

В связи с вышеизложенным, особое значение приобретают исследования, направленные на изучение у детей факторов, принимающих участие в регуляции церебрального кровообращения и развитии ишемических расстройств головного мозга. Изучение данной проблемы необходимо проводить с учетом изменения коагуляционных систем у детей неонатального возраста.

Гемостаз. Кислородное снабжение тканей во многом зависит от гемоконцентрационных свойств. Несмотря на то, что патогенетическая значимость нарушений гемостаза при ГИЭ считается установленной, анализ данных литературы, посвященной изучению показателей гемостаза, свидетельствует о разнонаправленности сдвигов и неоднозначности интерпретации полученных авторами результатов [2].

Гемостаз является активным регулярным процессом в формировании сгустка фибрина и сохранении целостности сосудистой системы. Разные этапы гемостаза скоординировано так, что эффективность свертывания возникает только на месте повреждения сосудов, сохраняя кровоток в других частях циркуляции. Гемостатическая система регулирует все механизмы, участвующие в депонировании крови в кровеносном русле, а также регулирующие кровоток при сосудистой закупорке тромбом [2,56].

Функционирование гемостаза происходит последовательно, проходя следующие этапы: локальное сужение сосудов, тромбоцитарная адгезия в области

нарушенной структуры сосудистой стенки, образование тромбоцитарных агрегатов с их фиксированием фибрином, восстановление кровотока на фоне происходящего фибринолиза. При этом на каждом этапе между кровью и сосудистой стенкой происходят постоянные взаимоотношения, характеризующиеся 3 основными структурно-функциональными составляющими – сосудистая стенка, кровяные клетки и ферментные системы плазмы – коагуляционная, антикоагуляционная, фибринолитическая и калликреин-кининовая.

Следует отметить, в кровяных сосудах разного размера возникающие кровотечения и тромботические изменения отличаются и выражаются различными проявлениями, вследствие чего выделяют два главных гемостатических механизма: микроциркуляторный (первичный) и макроциркуляторный (вторичный). Микроциркуляторный механизм - сосудисто-тромбоцитарный, происходит в капиллярах и мелких сосудах калибром до 100-200 мкм. В данном процессе принимают участие тромбоциты и эндотелиальные клетки сосудов. При возникновении расстройства данного механизма в 80% случаев имеют место кровотечения и в 95% случаев формирование тромбов. Макроциркуляторный механизм – гемокоагуляционный, происходит вслед за первичным механизмом с участием коагуляционной системы. В процессе функционирования макроциркуляторного механизма происходит тромбообразование, способствующее полной остановке кровотечения из сосудов более крупного размера - свыше 200 мкм [16,56].

На завершающем этапе гемостатических механизмов происходит активация процессов фибринолиза, направленного на лизис образовавшейся фибриновой пробки и структурную репарацию стенки сосуда. Следует отметить, что активация фибринолиза является основным эндогенным процессом, направленным на предотвращение тромбообразования.

Гемостатический механизм является автономным процессом и обладает функцией саморегуляции. Несмотря на это, его функционирование зависит также от деятельности центральной и периферической нервной систем,

функционального состояния коры надпочечников и их мозгового слоя, деятельности гонадных желез и концентрации простагландинов, кининов, биогенных аминов в крови и тканях.

1.4. Особенности свёртывающей системы крови на фоне ГИЭ

Гемостаз при ГИЭ. При ГИЭ вследствие острой ишемии ЦНС запускает комплекс патобиохимических реакций в нервной ткани и изменения нейтрофилов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Спустя 6-8 ч после возникновения ишемических расстройств в периферической крови можно обнаружить реактивные изменения нейтрофилов, обусловленные запуском микроглии, значительной продукцией провоспалительных факторов и увеличением числа молекул клеточной адгезии [18,44].

У детей с асфиксией тромбогенная направленность гемостаза в первые сутки со сменой на 3-4-ые сутки жизни тенденцией к гипокоагуляции и гипоагрегации выражена в большей степени. Однако при тяжёлой асфиксии значительно повышается свёртывающий потенциал крови [44].

У новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС прослеживается изменение системы гемостаза от гиперкоагуляции до внутричерепных кровоизлияний в связи с переходом в III стадию синдрома ДВС[58,81,84,98].

В некоторых исследованиях у новорожденных детей отмечен эритроцитоз с высокой агрегационной активностью, более выраженный в острый период среднетяжелой перинатальной гипоксии, не зависимо от её формы[52].

Отмечено также снижение регенераторной активности эритроцитарного ростка с уменьшением числа ретикулоцитов в зависимости от тяжести гипоксического влияния, которое возникает на фоне увеличения агрегационной способности клеток (49,2-53,0 усл.ед.). Высокие показатели гематокрита (до 51,9%), установленные у большинства новорожденных, независимо от формы гипоксии, свидетельствуют о повышении процессов сгущения и изменении реологических свойств крови [52].

При острой форме гипоксии в периоде новорожденности отмечено некоторое снижение количества лейкоцитов, явление тромбоцитоза, что, по все

видимости, обусловлено интенсивным, но не долгосрочным влиянием состояния гипоксии. Показатели индекса тромбоцитарной агрегации со статистической значимостью увеличивается и напрямую зависит от тяжести перенесенной гипоксии [52].

Тяжелый постгипоксический синдром, возникающий при интранатальной гипоксии приводит к гемостатической дисфункции, выражающейся в снижении свёртывающих и агрегационных свойств крови, нарушении структуры сосудистой стенки, признаком чего является увеличение показателя фактора Виллебранда (ФВ). Среднетяжелый для постгипоксического синдрома средней тяжести характерным является повышение агрегационных свойств крови (компенсаторный фактор) [44].

Гулямова С.А. [58] в своей работе указывает, что в норме у здоровых новорожденных наблюдается физиологическая гиперкоагуляция, являющееся отражением состояния гемостаза матери во время беременности. У новорожденных с церебральной патологией I и II степени тяжести отмечалось образование «пограничного» состояния гемостаза, при этом наблюдался его сдвиг в сторону снижения свёртывающих свойств крови среди детей обеих групп. У детей с тяжелым поражением головного мозга наблюдалась обратная картина – значительное увеличение свёртывающих свойств крови.

Мендеева Л.К. [54] выявила такие нарушения микроциркуляторного звена гемостаза, как: увеличение сосудистой проницаемости в терминальных отделах, повышение числа эритроцитов, повышение агрегационной активности эритроцитов, наиболее выраженной у новорожденных с перенесенной перинатальной гипоксией среднетяжелой формы и продолжающейся до 3-х месячного возраста. Также автором было выявлено увеличение числа тромбоцитов с их гиперагрегационной активностью на фоне снижения коагуляционных свойств крови. Данные изменения особенно выражены в течение первого года жизни и зависят от состояния организма ребёнка после перенесенной гипоксии в перинатальном периоде.

Ромина И.А. [15] в своих работах исследовала ишемические церебральные нарушения с использованием методов тромбоэластографии и доплерографии сосудов головного мозга. При этом автором были разработаны лабораторно-диагностические критерии, способствующие раннему выявлению данной патологии. Были установлены определённые варианты нарушений свёртывающих свойств крови и расстройства кровоснабжения головного мозга, которые способствуют развитию цереброваскулярных заболеваний. Данный диагностический метод позволяет определить имеющиеся гемостатические нарушения у ребёнка практически сразу после родов, а также проводить динамический контроль состояния церебральной гемодинамики.

Анализ обзора научной литературы показывает, что исследования фибринолитической системы у новорождённых с ГИЭ - единичны и их результаты их противоречивы. Одни авторы констатируют снижение фибринолитической активности крови на фоне гипокоагуляции при ГИЭ, другие отмечают повышение фибринолитической активности крови наряду с гиперкоагуляционными изменениями [1,25-29].

1.5.Сезонная динамика показателей системы гемостаза

В последней четверти XX века появились данные о биологических ритмах функционирования системы гемокоагуляции и фибринолиза.

Колебания свёртывающей и фибринолитической систем крови весьма чувствительны к различным факторам внешней и внутренней агрессии и имеют особенности, зависящие как от возраста, так и климатических условий.

Установлено, что функциональное состояние системы гемостаза меняется на протяжении суток [81], подвержено сезонным колебаниям [21,35,60,71,86,112] и влиянию солнечной активности [21,6,60,65,96].

В норме система гемостаза имеет суточные и сезонные биоритмы, которые зависят от солнечной активности, влияние электромагнитного излучения, изменчивости атмосферного давления. Наибольшая активность коагулирующих свойств крови у человека наблюдается в зимний период времени, чем можно объяснить увеличение числа случаев инфаркта миокарда. В весенний сезон года

отмечается уменьшение свёртывающей активности. Осенью, наоборот, наблюдается увеличение свёртывающей активности крови и повышенная активация процессов фибринолиза.

С. Л. Лащенко [5], обследовавшая 680 здоровых жителей Забайкалья, установила, что свертывание крови активизируется весной, а зимой наблюдается снижение свертывающей активности.

А. С. Адамчик изучил сезонную динамику гемостаза у 827 здоровых мужчин в возрасте 19 — 22 лет на Северном Урале. Он обнаружил сдвиг в сторону гиперкоагуляцию осенью, что сопровождалось стимуляцией фибринолиза. В весенние месяцы им отмечен сдвиг в сторону гипокоагуляции с торможением фибринолиза[1].

Хетагурова Л.Г.[55] в эксперименте на собаках 2000 получил преобладание свертывающего потенциала крови в зимний сезон года, по сравнению с летним периодом.

Известно, что показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, имеют сезонные колебания[3]. Также известно, что изменение температуры окружающей среды связаны с увеличением этих заболеваний, которые могут повлиять на маркеры свёртывания крови.[96]. Кровотечения из-за дефицита витамина К у новорожденных, которое связано с высокой смертностью и высокой частотой неврологических осложнений, чаще наблюдается в летний сезон и в тёплых регионах Японии.

Shigeo I [120] в своей работе показал, что у новорожденных из-за изменения температуры окружающей среды наблюдалось сезонное изменение значений МНО. Несмотря на то, что новорожденные находились в отделении, который постоянно кондиционировался, температура наружного воздуха была наиболее влиятельным фактором для МНО.

В результате своих исследований Ващенко В. И. [66] установил, что зимой по сравнению с летом у доноров понижается количество тромбоцитов и лейкоцитов за счет перераспределения сегментоядерных нейтрофилов и

моноцитов, удлиняется время свертывания крови, изменяется фибринолитическая активность и усиливается активность фактора XIII.

При исследовании особенностей расстройства суточного биоритма ССК и сосудистого кровотока при ДВС-синдроме было выявлено, что формирующийся острый или хронический десинхроноз приводит к общему смещению биоритмов с циркадианного характера регулирования на ультрадианный, и зависит от времени года. Данные особенности лежат в основе развития ДВС-синдрома.

Токаева Л.К. [75] при проведении аналогичного исследования обнаружила, что для здоровых людей характерным является повышение активности ССК в осенний период года, а наименьшая её активность наблюдается в весенний период года. Зимний и летние сезоны года являются переходными. Кроме того, в весенний период года наблюдается наибольшая активность противосвёртывающей системы, а в летний и осенний периоды года отмечается гиперактивация процессов эуглобулинового фибринолиза.

Датиева Ф.С., [34] сделав комплексный анализ состояния системы гемостаза в различные сезоны года, выявила достоверные отличия между различными сезонами, при этом в зимний период времени наблюдалось увеличение активности коагулирующих факторов плазмы (АЧТВ, ТВ, фибриноген) процессов фибринолиза. В летний период года наблюдалось увеличение внешнего пути коагуляции (по ПВ) и противосвёртывающей активности плазмы (по АТ III), а также отмечалась гиперактивация тромбоцитов и снижение активности процессов фибринолиза.

По данным Якимова Е.А., [87] в весенний и летний период года отмечается повышение активности свёртывающих систем плазмы, с большим превалированием изменения гемостатических показателей в весенний сезон.

Асинова М. И. [3] исследовала фактор влияния тёплых периодов года на показатели гемостаза и фибринолитические процессы у 44 пациентов старшей возрастной категории с наличием артериальной гипертензии и с острой недостаточностью мозгового кровообращения в анамнезе. При этом было выявлено, что летом у всех пациентов наблюдается снижение показателя времени

свертывания крови; повышение гематокрита, фибринолиза, ретракции сгустка крови, протромбинового индекса (ПТИ) и укорочение времени рекальцификации плазмы. Особенно выраженными были изменения у пациентов с АГ средней возрастной категории.

У жителей регионов с жарким климатом наблюдаются значительные колебания показателей свертывающей системы крови в зависимости от времени года. Так, в летний период года отмечается увеличение показателя свертываемости крови на 12%, показатель толерантности плазмы к гепарину повышается на 23%, концентрация фибриногена на 15%[22]

Большинство авторов в своих исследованиях выявили, что низкая температура способствует повышению свертывающей активности крови, вследствие чего в холодные месяцы года чаще наблюдаются случаи тромбозов и тромбозов [15,35]. Н.М. Фатеева и Н.М. Колесник [55] в своих работах также отмечают повышение коагуляционной активности в зимний период года.

По данным Гаршунова Н.К., [7] в холодные периоды года также наблюдается увеличение агрегационных показателей. А в теплые месяцы года отмечается временный сдвиг агрегационной активности и сезонные изменения ее ритма, что способствует развитию кровотечений и нарушению функций тромбоцитов. В связи с этим возникает необходимость в проведении профилактических и лечебных мероприятий, направленных на восстановление и поддержку систем гемостаза с учетом сезонных изменений.

Колебание сезонной динамики, обнаруженное разными авторами, может быть объяснено климатогеографическими и другими особенностями региона, а также проведением наблюдений в годы с неодинаковой активностью Солнца.

Знание сезонной динамики функционирования системы свертывания крови и фибринолиза, их реактивности и чувствительности к различным воздействиям позволяет наметить более рациональную тактику предупреждения и лечения тромбгеморрагических нарушений, которые играют ведущую роль в патогенезе ГИЭ.

1.6. Прогноз при гипоксически-ишемической энцефалопатии

Состояние здоровья нации в перспективе определяется здоровьем детей. К основным показателям, характеризующим здоровье детского населения, относятся уровни заболеваемости, инвалидности и смертности.

Одним из значимых показателей в системе здравоохранения является уровень младенческой смертности.

Отдаленный прогноз жизни и здоровья новорождённых с ГИЭ зависит от степени поражения вещества головного мозга. Перинатальные повреждения мозга составляют более 60% всей патологии нервной системы детского возраста [42, 50,58,,67,101,104].

У новорождённых детей, после проведенных реанимационных мероприятий по поводу тяжелой асфиксии и длительной гипоксии в перинатальном периоде, может наблюдаться сохранение функций ЦНС в 50–75% случаев [60,95].

Случаи умеренной степени ГИЭ в 40– 70% заканчиваются смертью или инвалидизацией, причем случаев смерти меньше [54]. Случаи тяжелой степени ГИЭ практически всегда заканчиваются смертью или тяжелой инвалидизацией, причем случаев смерти больше.

Проведенные за последнее время исследования показали, что в 20-50% случаев у детей с наличием гипоксии в перинатальном периоде наблюдаются церебральные изменения [67,68]. До 80 % детей, выживших после тяжелой ГИЭ, как известно, имеют серьезные осложнения. При церебральных нарушениях гипоксически-ишемического генеза средней и тяжелой степени тяжести, возникших в перинатальном периоде, происходят необратимые изменения, при которых наблюдается картина гидроцефалии, вторичной микроцефалии, возможно развитие церебрального паралича (ДЦП), а также судорожных припадков. Данные клинические проявления почти во всех случаях сопровождаются снижением психомоторного развития [20,56,60,64,65].

Н.Н. Володин [24] в своей статье, ссылаясь на данные ВОЗ, указывает на то, что на сегодняшний день частота ДЦП составляет 3-5 случаев на 1000 новорождённых, тогда как данный показатель в 80-е годы прошлого столетия

составлял 2-3 на 1000 новорождённых. В настоящее время дети с нарушениями функции нервной системы составляют более 20% от общего числа инвалидов детского возраста, при этом 56% случаев приходится на долю ДЦП.

По данным М.И. Levene .[108] у 80 % доношенных новорождённых тяжелые ГИП ЦНС приводят к смерти или тяжелым неврологическим нарушениям.

Таким образом, исходы гипоксических повреждений ЦНС носят весьма разнообразный характер. Несмотря на достигнутые успехи в области перинатальной медицины, гипоксически-ишемическая энцефалопатия продолжает оставаться одной из основных причин смертности среди детей, а также развития церебральных нарушений, способствующих инвалидизации у ребёнка.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных лиц.

Дизайн исследования. В основу настоящей работы положены клинические наблюдения и результаты обследования доношенных новорожденных детей. Работа проводилась в период с 2010 по 2013 года на базе Городского Медицинского Центра (детское соматическое инфекционное и родильное отделение). Клиническая оценка состояния здоровья всех новорожденных состояла из оценки общего состояния, состояния ЦНС, результатов лабораторного обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, свёртывающая система крови) и инструментального (УЗИ мозга и доплерография сосудов).

Обследование состояния здоровья матерей проводился на основании индивидуального анкетирования матерей по специально разработанной карте. К антенатальным факторам были отнесены возраст матери старше 35 лет, соматическая и гинекологическая патология матери, а также течение настоящей беременности (анализ акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и родов).

Для выполнения поставленных задач были сформированы две группы: основная - 240 новорожденных детей с ГИЭ и контрольная - 240 здоровых новорожденных детей (таблица 2.1.).

Таблица 2.1. - Распределение обследованных детей по возрасту

Группа	Возраст				Итого
	1 – 7 дней		8 дней до 1 месяца		
	Лето	зима	лето	зима	
Контрольная	60	60	60	60	240
Основная	60	60	60	60	240

Критериями включения в основную группу служили новорождённые дети (с 1-го дня жизни до 1 месяца), находившиеся в условиях стационара с диагнозом «гипоксически-ишемической энцефалопатией» разной степени тяжести.

Критерии исключения:

- гестационный возраст менее 37 и более 42 недель;
- дети с врождёнными пороками развития (ВПР).

Начиная с 1-го дня жизни до 1-месяца было проведено комплексное клиническое наблюдение и обследование новорожденных, переведённых на 2 этап выхаживания в ДСИО. Верификация диагноза проведена в соответствии с действующей классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорождённых, разработанной Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины - РАСПМ (2006) [Классификация] и Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра [100, 101].

Гестационный возраст составил 38-40 недель. Масса тела при рождении от 3000 до 3930 г. Большинство новорождённых с ГИЭ поступили в стационар на 3-10 сутки от начало заболевания. Наблюдение за детьми осуществлялось с момента поступления в детское соматико-инфекционное отделение ГМЦ г. Душанбе до момента выписки из стационара (от 10 дней до 1 месяца).

Контрольную группу составили 240 здоровых новорожденных детей, с отсутствием признаков перинатальной энцефалопатии, родившиеся у здоровых матерей на сроке гестации 38-40 недель, жительниц города Душанбе. Возраст женщин - 18 - 35 лет. Беременность протекала на фоне: анемии легкой степени 30 (12,5%), зоб I-степени 28 (11,7%), ОАА 28 (11,7%), воспалительные заболевания половых органов 24 (10%), эрозия шейки матки 8 (3,3%). Роды без патологии, в срок, через естественные родовые пути. При анализе анамнеза было выявлено, что настоящая беременность протекала гладко.

Неонатальный период новорожденных контрольной группы характеризовался тем, что все дети родились на сроке гестации 38 – 40 недель без применения инструментальных акушерских пособий. Новорожденные дети

контрольной группы имели средние показатели физического развития, достаточную для данного гестационного возраста зрелость. Масса тела при рождении составила 3320 - 4000 грамма, длина тела 48-56 см. Дети не имели признаков хронической внутриутробной гипоксии. При рождении все дети контрольной группы были оценены по шкале Апгар на 1 минуте 8, на 5 минуте 9 баллов. Приложены к груди в родильном зале и в дальнейшем находились в палате совместно с матерью.

Период ранней адаптации протекал без особенностей. Выписаны из роддома домой на 3- 5 сутки после родов. Амбулаторное исследование детей показало, что со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем на момент осмотра патологических изменений не было. По данным нейросонографического исследования у всех детей контрольной группы признаки перенесенной патологии отсутствовали.

Исследования проводились в жаркий (июнь, июль, август) и в холодный (декабрь, январь, февраль) периоды года по 30 новорожденных в каждой группе (таблица 2.2.).

Таблица 2.2.- Сезонное распределение групп новорожденных (n)

Группа	2010год		2011 год		2012 год		2013 год		Всего
	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	
Основная	30	30	30	30	30	30	30	30	240
Контрольная	30	30	30	30	30	30	30	30	240

Результаты клинико-лабораторного исследования новорожденных детей основной группы с ГИЭ сравнивались с клиническими и лабораторными данными здоровых новорожденных контрольной группы.

По характеристикам гестационного, постнатального возраста, данным физического развития, анамнестическим данным, степени гипоксически-ишемической энцефалопатии обследуемые дети основной и контрольной группы

были рандомизированы, что давало возможность для получения объективных сравнительных данных по сезонам года.

2.2 Клинические и лабораторные методы исследования.

На каждого наблюдаемого новорожденного ребенка была заведена специально разработанная нами анкета, состоявшая из 36 пунктов, в которой были отражены данные акушерско-гинекологического анамнеза. Клинико-анамнестический метод обследования включал анализ анамнестических и объективных данных с оценкой состояния и соматического статуса. Особое внимание уделялось характеру течения беременности у матери (токсикоз, угрозы прерывания беременности, гестоз, анемия), особенностям родов (преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, продолжительность родов, применение акушерских пособий, осложнения), наличию острых и хронических заболеваний, соматических и экстрагенитальных патологий у матери. Определялись двигательная активность, физиологические рефлексы, мышечный тонус, а также наличие рвоты, срыгивания, тремора, судорог, цианоза. Для выявления взаимосвязи ГИЭ у детей с состоянием здоровья матери, послеродовыми осложнениями у матерей проводился ретроспективный анализ течения беременности и родов, характера и тяжести послеродовых осложнений матерей.

У всех больных детей изучались преморбидный фон (анемия, диатез, рахит) и особенности клиники и течения гипоксически-ишемической энцефалопатии в различные периоды года. Больные находились под наблюдением с момента госпитализации в отделении до выписки из стационара.

Степень тяжести гипоксически - ишемических поражений головного мозга оценивали в соответствии с действующей классификацией РАСПМ (2009). Всем детям, включенным в наше исследование, кроме выяснения подробных анамнестических данных выполнялось общеклинические и специальные исследования: осмотр и динамическое наблюдение соматического состояния, неврологические осмотры, определение тяжести состояния, лабораторные и

инструментальные исследования (УЗИ головного мозга, доплерография). Все исследования проведены с соблюдением этических норм.

Комплекс проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования приведён в таблице 2.3.

Таблица 2.3.- Объём проведенных исследований

Метод исследования	Группа	
	основная (n=240)	контрольная (n=240)
Клинико-anamнестический метод	240	240
Оценка неврологического статуса	240	240
Нейросонография и доплерография	240	240
Клинический анализ крови	240	240
Биохимический анализ крови	240	240
Показатели свёртывающей и противосвёртывающей системы крови	240	240
Итого:	1440	1440

Лабораторные исследования крови, проведенные у новорожденных были следующие: определение показателя свертывающей и фибринолитической системы крови, общий и биохимический анализы крови.

Оценка неврологического статуса. Для оценки неврологического статуса определяли: окружность головы ребёнка и динамику её прироста; размеры большого родничка и его характеристики (выбухание или западение, напряжение и пульсация); наличие открытого малого родничка и его размеры; состояние швов черепа (открытый сагиттальный шов, дискомплектация костей черепа, наличие кефалогематом); мышечный тонус и его характеристика (физиологический, повышен, снижен или дистоничен); двигательная активность и его характеристика (повышена, снижена, нормальная или отсутствует); физиологические рефлексы новорождённого (рефлекс Бабкина, поисковый рефлекс, сосательный рефлекс,

рефлекс Робинсона, рефлекс ползания Бауэра, рефлекс Галанта, рефлекс Переса, рефлекс Моро, рефлекс опоры и автоматической походки); крик ребенка (слабый, громкий, мозговой, со стоном, отсутствует); наличие судорожной готовности; наличие судорог и их характеристика (генерализованные или локальные, клонические или тонические, эквиваленты судорог); наличие паретической установки кистей и «пяточных стоп»; наличие глазной симптоматики (горизонтальный и вертикальный нистагм, симптомы заходящего солнца и «Грефе»).

Асфиксия новорождённого устанавливалась согласно критериям диагностики — оценка по шкале Апгар и наличие клинических признаков полиорганных нарушений [Додхоев Д.С.]. Для оценки физического развития новорождённых в зависимости от гестационного возраста использовали таблицы Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой (1981) [50]. Неврологический статус детей оценивали согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ (2002) [Неонатология]. Клинический вариант перинатального гипоксического повреждения ЦНС определяли по ведущему неврологическому синдрому в соответствии с действующей классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорождённых, разработанной Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины (2006) [Классификация] и Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра [100, 101].

Свёртывающая и фибринолитическая системы крови. Проведены исследования, определяющие стадии свёртывания крови и фибринолиза: время кровотечения, время рекальцификации, тромбиновое время, фибриноген, протромбиновый индекс, методами описанными Балуда В.П., Баркаган З. Г. и др. /1980/; толерантность плазмы к гепарину, фибриноген В, продукты деградации фибрина, все этапы фибринолитической активности крови у доношенных новорождённых до месячного возраста. Лабораторные исследования проводила врач лаборант высшей категории Гафарова М.А. Описание перечисленных выше методов исследования подробно представлено в современных руководствах (З.С.

Баркаган, А. П. Момот, 1998, 1999, 2001; В. А. Елыкомов, 2000). Для определения сезонных колебаний изучаемых показателей, исследование крови новорождённых контрольной и основной группы проведено как летом, так и зимой.

Нейросонография и доплерография. Ультразвуковое сканирование головного мозга детей, включающее чрезродничковую эхоэнцефалографию и доплерографическое исследование церебральных сосудов, проводилось в динамике первого месяца жизни, с использованием ультразвукового аппарата «Aloka SSD-5000», (Япония), Samsung оснащенного датчиком секторального сканирования, работающим в В-режиме реального времени. Нейросонографию и доплерографию проводили врач высшей категории Ахмедова Г. и дотсент кафедры детских болезней №1 к.м.н. Кобилова Б.Х. Допплерографию мозгового кровотока выполняли с использованием стандартной методики (Сугак А.Б. и Дворяковский И.В., 1998). Определяли церебральный кровоток в передней мозговой артерии, базилярной артерии и вене Гален. Для оценки использовали следующие показатели: в передней мозговой и базилярной артериях — максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max} , см/с), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{min} , см/с) и индекс резистентности (ИР); в вене Галена — среднюю скорость кровотока (V_{mean} , см/с).

2.3. Методы статистической обработки материала

Результаты исследований вносили в контрольную базу данных с последующей статистической обработкой.

Статистическая обработка материала проведена методом вариационной статистики на ПК с помощью прикладного пакета «Statistica 6,0». Вычислялись относительные величины (P%), средние арифметические значения (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, по критерию ANOVA Крускала-Уоллиса. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков - по U-критерию Манна-Уитни.

Глава 3. Факторы риска и клинико-неврологическая характеристика новорожденных детей, родившихся с ГИЭ

3.1. Анализ частоты антенатальных и интранатальных факторов, способствующих развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных

Проведён сравнительный анализ частоты антенатальных и интранатальных факторов, способствующих развитию хронической и острой гипоксии, а также течение раннего неонатального периода у новорожденных основной и контрольной группы.

Характеристика здоровья матерей и новорожденных детей основной группы. Акушерско-гинекологический анамнез у матерей детей основной группы представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1. -Гинекологический анамнез у матерей исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=240)		Контрольная группа (n=240)	
	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания половых органов	56	23,3*	24	10
Эрозия шейки матки	16	6,7	8	3,3
Медицинские аборт	32	13,3*	6	2,5
Бесплодие	10	4,2	4	1,7
Отягощенный акушерский анамнез	64	26,7*	28	11,7

Примечание: *- отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами.

Гинекологический анамнез рожениц основной группы характеризовался значимо большей частотой воспалительных заболеваний половых органов (23,3%; $p < 0,05$) и отягощённым акушерским анамнезом (26,7%; $p < 0,05$), при сравнении с контрольной группой; частота эрозии шейки матки и бесплодия (6,7% и 4,2% соответственно) также преобладает в основной группе, чем в контрольной (3,3% и 1,7% соответственно), однако их различие не значительно ($p > 0,05$).

Структура соматической и акушерской патологии у матерей сравнимых групп новорожденных представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. -Структура соматической и акушерской патологии у матерей сравнимых групп новорожденных

Фактор риска	Основная группа (n=240)		Контрольная группа (n=240)	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Осложнение беременности				
Инфекционные заболевания (ОРВИ)	116	48,3*	24	10,0
Почечная патология	84	35*	12	5,0
Эндокринные заболевания: Зоб	50	20,8	28	11,7
Анемия	146	60,8*	30	12,5
Плацентарная недостаточность	30	12,5	2	0,8
Угроза прерывания	54	22,5*	8	3,3
Преэклампсия	16	6,7	-	-
Многоводие	16	6,7	2	0,8
Маловодие	10	4,2	-	-
Нарушение плацентарного кровотока	6	2,5	-	-
Варикозное расширение вен	30	12,5	2	0,8
Тазовое предлежание	16	6,7	-	-
Преждевременная и полная отслойка низко расположенной плаценты	2	0,8	-	-

Примечание: *- отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами.

В структуре соматической патологии в период беременности матерей основной группы значительно преобладали экстрагенитальная патология: анемия (60,8%; $p < 0,05$), инфекционные (ОРВИ) заболевания (48,3%; $p < 0,05$), почечная патология (35%; $p < 0,05$) и патология щитовидной (зоб) железы (20,8%). Наиболее частой из акушерской патологией была угроза прерывания беременности (22,5%; $p < 0,05$) и плацентарная недостаточность (12,5%; $p < 0,05$).

У матерей основной группы отмечались: варикозное расширение вен (12,5%), преэклампсия (6,7%), многоводие (6,7%), тазовое предлежание (6,7%),

преждевременная и полная отслойка низко расположенной плаценты (6,7%), нарушение плацентарного кровотока (2,5%); эти осложнения у матерей контрольной группы наблюдались крайне редко.

Большую частоту соматической и акушерской патологии у матерей основной группы более наглядно демонстрирует рисунок 3.1.

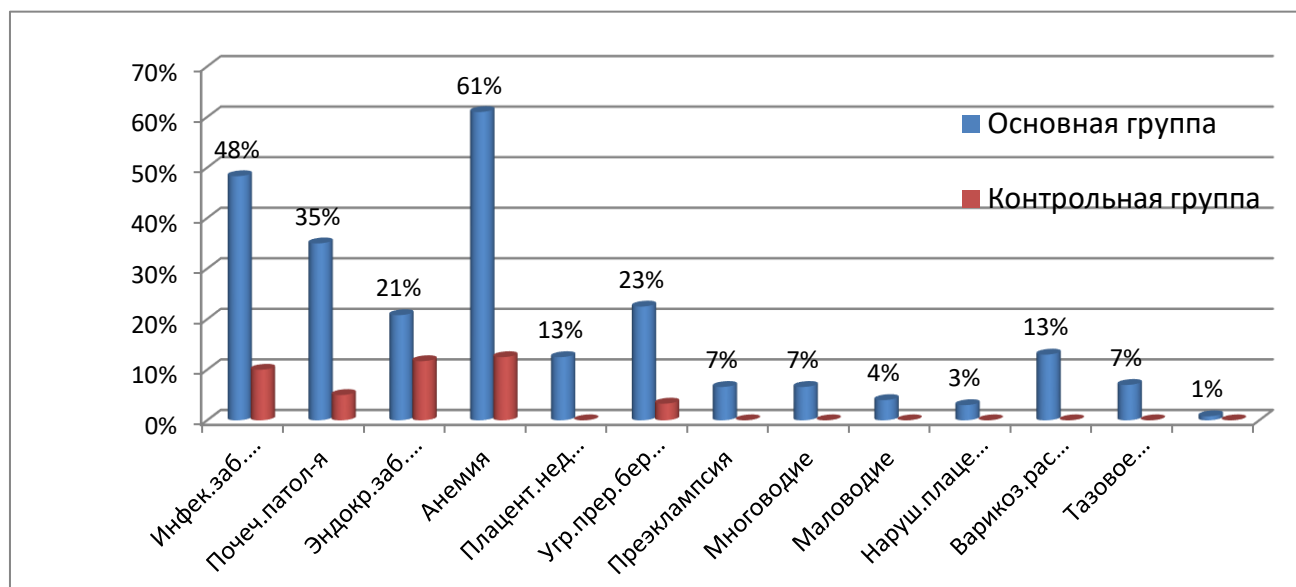


Рисунок 3.1. -Частота соматической и акушерской патологии у матерей сравниваемых групп новорожденных

Паритет у женщин сравниваемых групп представлен в таблице 3.3, согласно которой в основной группе первородящих рожениц значительно больше (144 женщины, 60%), чем повторнородящих (96 женщин, 40%; $p < 0,05$).

Среди матерей контрольной группы первородящих меньше, чем повторнородящих, хотя различие внутри группы не значимо (45% и 55% соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 3.3. -Паритет у женщин сравниваемых групп

Паритет	Основная группа (n=240)	Контрольная группа (n=240)	P
Первородящие	144 (60%)	108 (45%)	<0,05
Повторнородящие	96 (40%)*	132 (55%)	<0,05

Примечание: *- отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) внутри групп.

Таким образом, если учитывать, что риск рождения детей с признаками гипоксически-ишемической энцефалопатией возрастает у первородящих рожениц, по сравнению с повторнородящими, то можно предусмотреть развитие данного осложнения у новорожденных от первородящих матерей.

Осложнения родов. Структура осложнения родов у матерей сравниваемых групп новорожденных представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4.- Структура осложнений родов

Фактор риска	Основная группа (n=240)		Контрольная группа (n=240)	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Слабая родовая деятельность	45	18,7*	3	1,2
Быстрые роды	11	4,6	5	2,1
Затяжные роды	24	10,0	-	-
Прогрессирующая в/у гипоксия	37	15,4	-	-
Раннее или преждевременное излитие околоплодных вод	49	20,4*	2	0,8
Обвитие пуповины	85	35,4*	-	-
Вакуум экскракция	23	9,6	-	-
Кесарево сечение	43	18,0*	3	1,2
Родостимуляция	9	3,7*	2	0,8

Примечание: * - отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами.

Наиболее частым осложнением в родах ($p < 0,05$) в основной группе отмечено обвитие пуповины (35%), раннее или преждевременное излитие околоплодных вод (20%) с длительным безводным периодом более 18 часов, слабая родовая деятельность (18,3%); посредством операции кесарева сечения родились 43 (18,0%) детей. Из условий хронической внутриутробной гипоксии находились 37 (15,4%) детей.

Быстрые и затяжные роды, вакуум эксक्रакция и родостимуляция также часто наблюдались в основной группе, чем в контрольной.

Большую частоту осложнений родов новорожденных основной группы более наглядно демонстрирует рисунок 3.2.

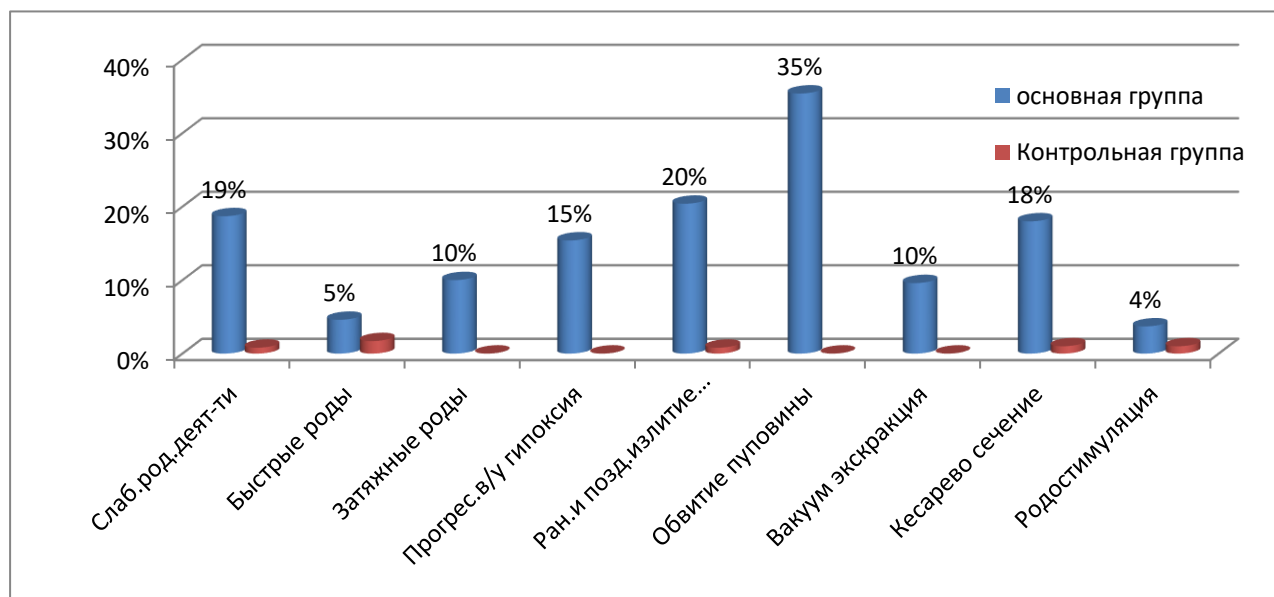


Рисунок 3.2.- Осложнения родов новорожденных сравниваемых групп.

Из приведённых данных видно, что подавляющее большинство матерей основной группы имели какую либо экстрагенитальную или акушерскую патологию, которые отягощали течение беременности и родов. Сочетание указанных неблагоприятных факторов в первую очередь отражалось на клиническом состоянии новорождённых.

В целом, у 230 (95,8%) новорожденных основной группы имело место отягощенный перинатальный анамнез и у 218 (90,8%) - сочетание факторов риска. Это свидетельствует о более неблагоприятном антенатальном периоде у новорожденных основной группы что, несомненно, отразилось на состоянии здоровья новорождённых детей.

3.2. Влияние перинатальных факторов риска на развитие кровотечения у новорожденных.

Проведён сравнительный анализ влияния перинатальных факторов риска на развитие кровотечения у новорожденных раннего и позднего неонатального периода.

Ранний неонатальный период (лето)

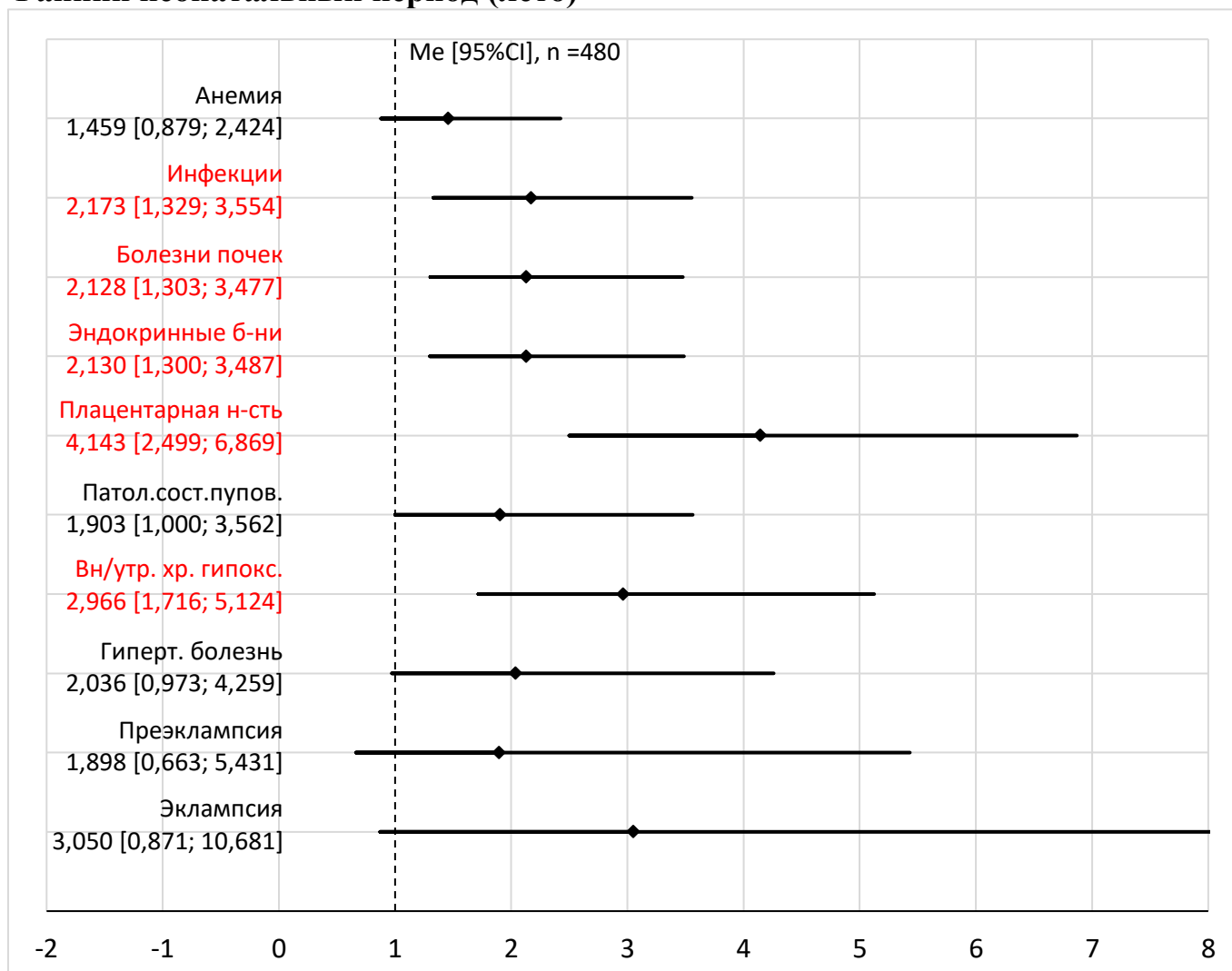


Рисунок 3.3. -Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от перенесённых заболеваний

Как видно из рисунка, у новорожденных в раннем неонатальном периоде, родившихся в летнее время риском развития кровотечения в зависимости от перенесенных заболеваний являлись: плацентарная недостаточность 4,143 Me (2,499;6,869), инфекции 2,173 Me (1,329;3,554), болезни почек 2,128 Me (1,303;3,477), эндокринные болезни 2,130 Me (1,300;3,487), из условий хронической внутриутробной гипоксии 2,966 Me (1,716;5,124).

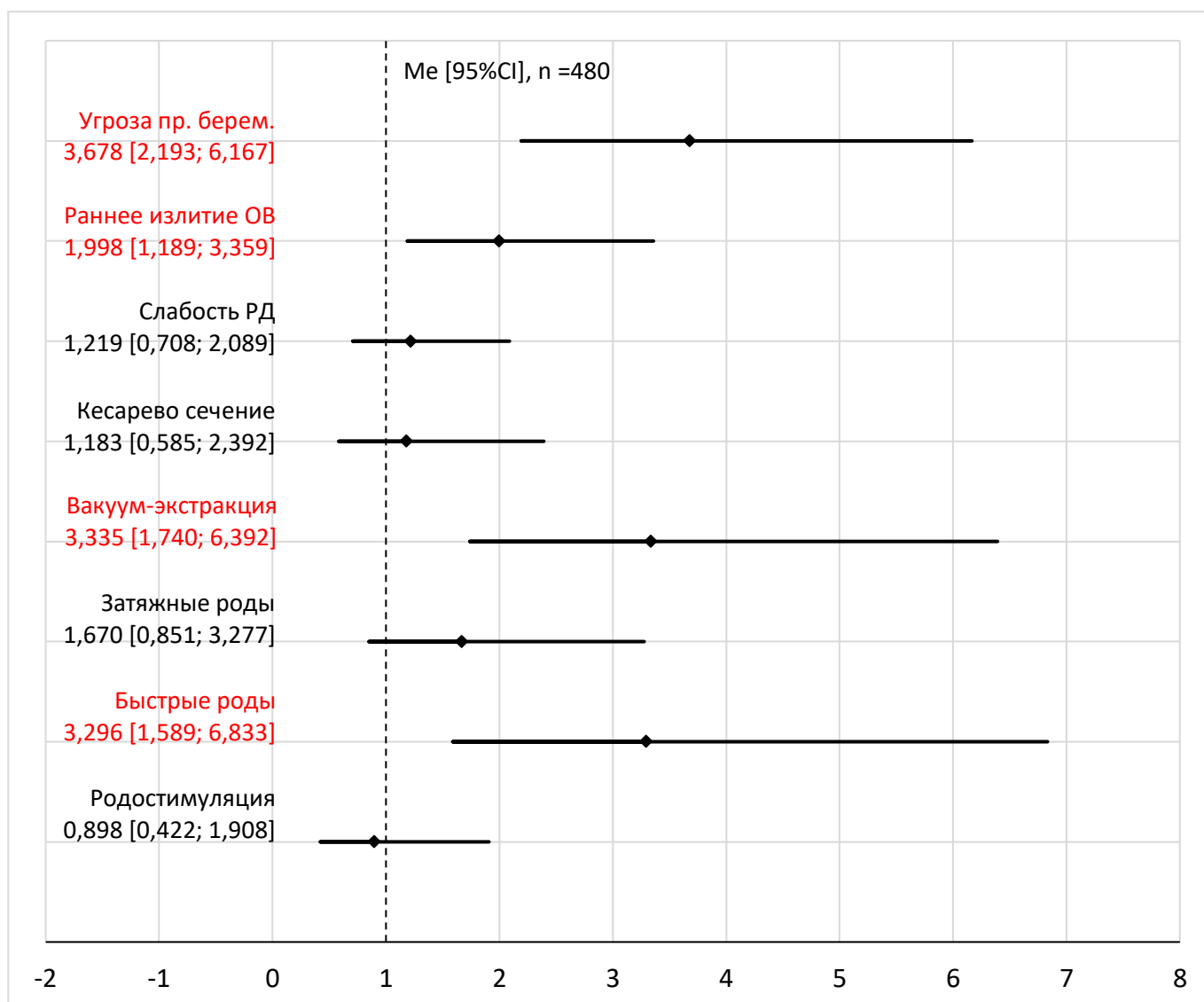


Рисунок 3.4.- Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от акушерских факторов

Из рисунка видно, что среди акушерских факторов такие как: угроза прерывания беременности 3,678 Me (2,193;6,167), вакуум экстракция 3,335 Me (1,740;6,392), быстрые роды 3,296 Me (1,589;6,833) и раннее излитие околоплодных вод 1,998 Me (1,189; 3,359) имеется риск развития у новорожденных к кровотечению.

Ранний неонатальный период (зима)

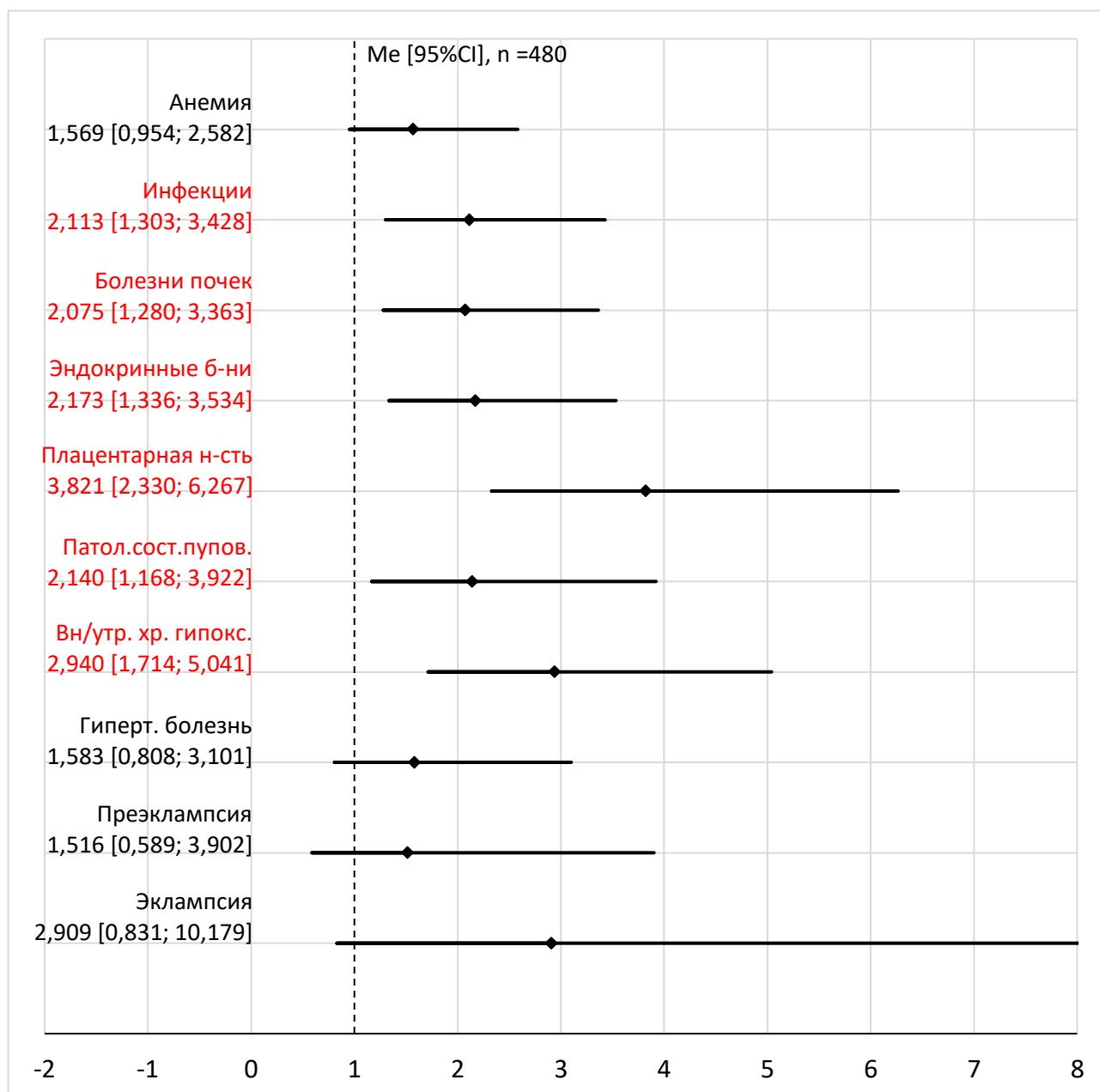


Рисунок 3.5.-Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от перенесённых заболеваний

Как видно из рисунка, у новорожденных в раннем неонатальном периоде родившихся зимой риском развития кровотечения в зависимости от перенесенных заболеваний являлись: плацентарная недостаточность 3,821Me (2,330; 6,267), инфекции 2,113 Me (1,303; 3,428), болезни почек 2,075 Me (1,280; 3,363), эндокринные болезни 2,173 Me (1,336;3,534) , патологические состояния

пуповины 2,140 Me (1,168; 3,922), из условий хронической внутриутробной гипоксии 2,940 Me (1,714;5,041).

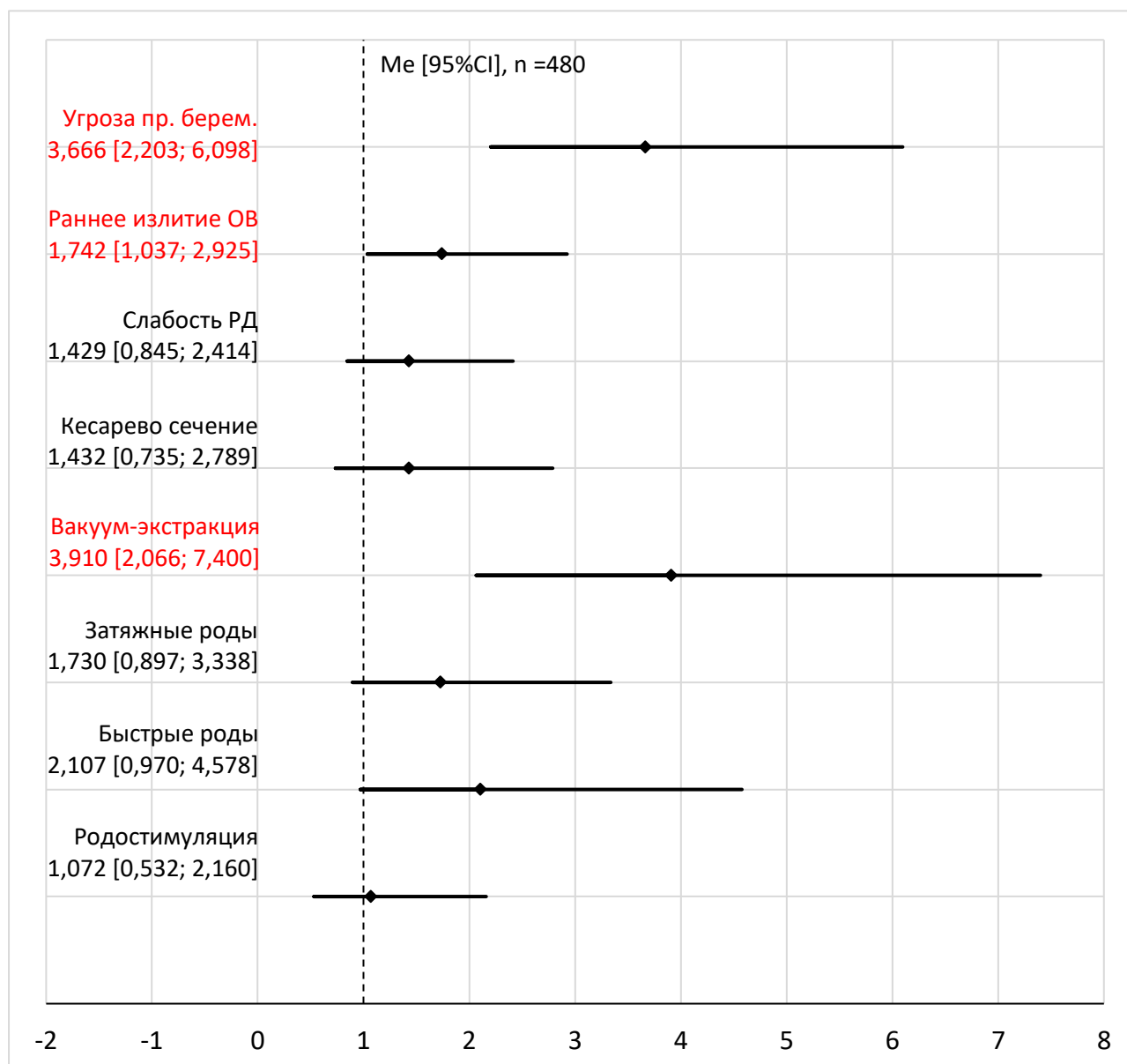


Рисунок 3.6.-Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от акушерских факторов

Из рисунка видно, что среди акушерских факторов такие как: угроза прерывания беременности 3,666 Me (2,203; 6,098), вакуум экстракция 3,910 Me (2,066; 7,400) и раннее излитие околоплодных вод 1,742 Me (1,037; 2,925) имеется риск развития у новорожденных к кровотечению.

Поздний неонатальный период (лето)

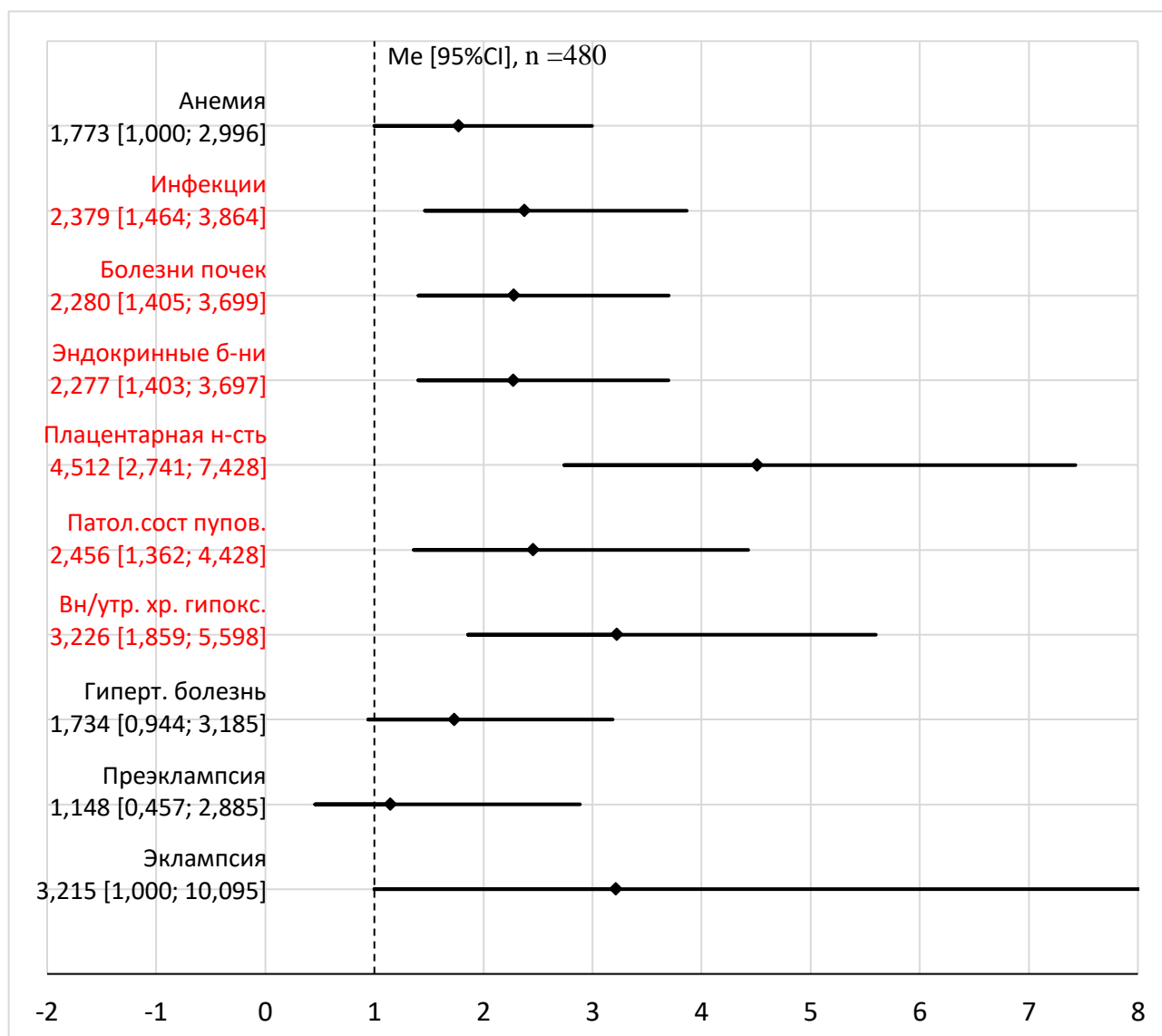


Рисунок 3.7.-Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от перенесённых заболеваний

Как видно из рисунка у новорожденных в позднем неонатальном периоде, родившихся в летнее время риском развития кровотечения в зависимости от перенесенных заболеваний являлись: плацентарная недостаточность 4,512 Me (2,741;7,428), инфекции 2,379 Me (1,464;3,864), болезни почек 2,280 Me (1,405; 3,699), эндокринные болезни 2,277 Me (1,403;3,697), патологические состояния пуповины 2,456 Me (1,362;4,428), из условий хронической внутриутробной гипоксии 3,226 Me (1,859;5,598).

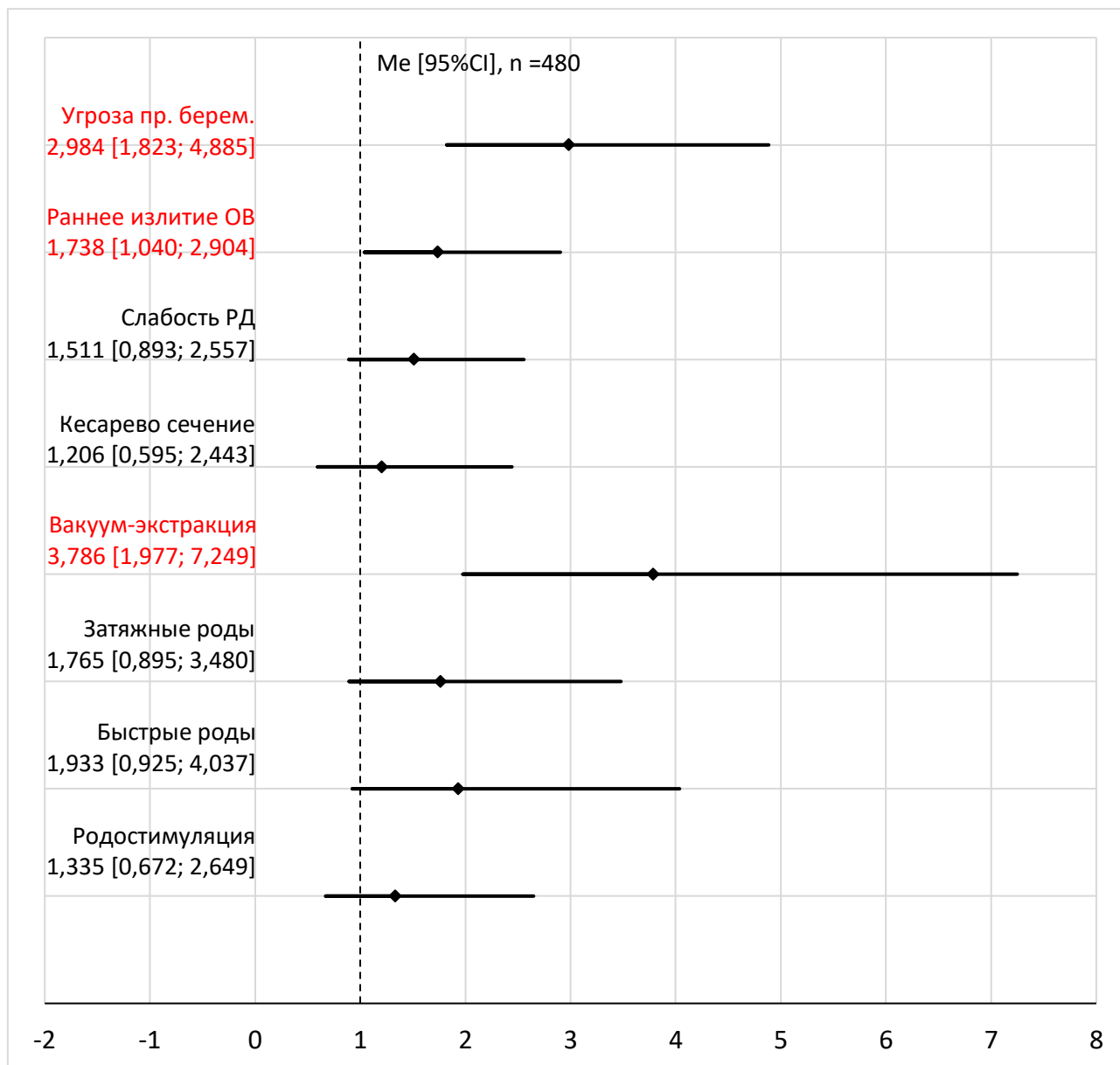


Рисунок 3.8.-. Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от акушерских факторов

Из рисунка видно, что среди акушерских факторов такие как: угроза прерывания беременности 2,984 Ме (1,823; 4,885), вакуум экстракция 3,786 Ме (1,977; 7,249) и раннее излитие околоплодных вод 1,738Ме (1,040; 2,904) имеют риск развития у новорожденных к кровотечению.

Поздний неонатальный период (зима)

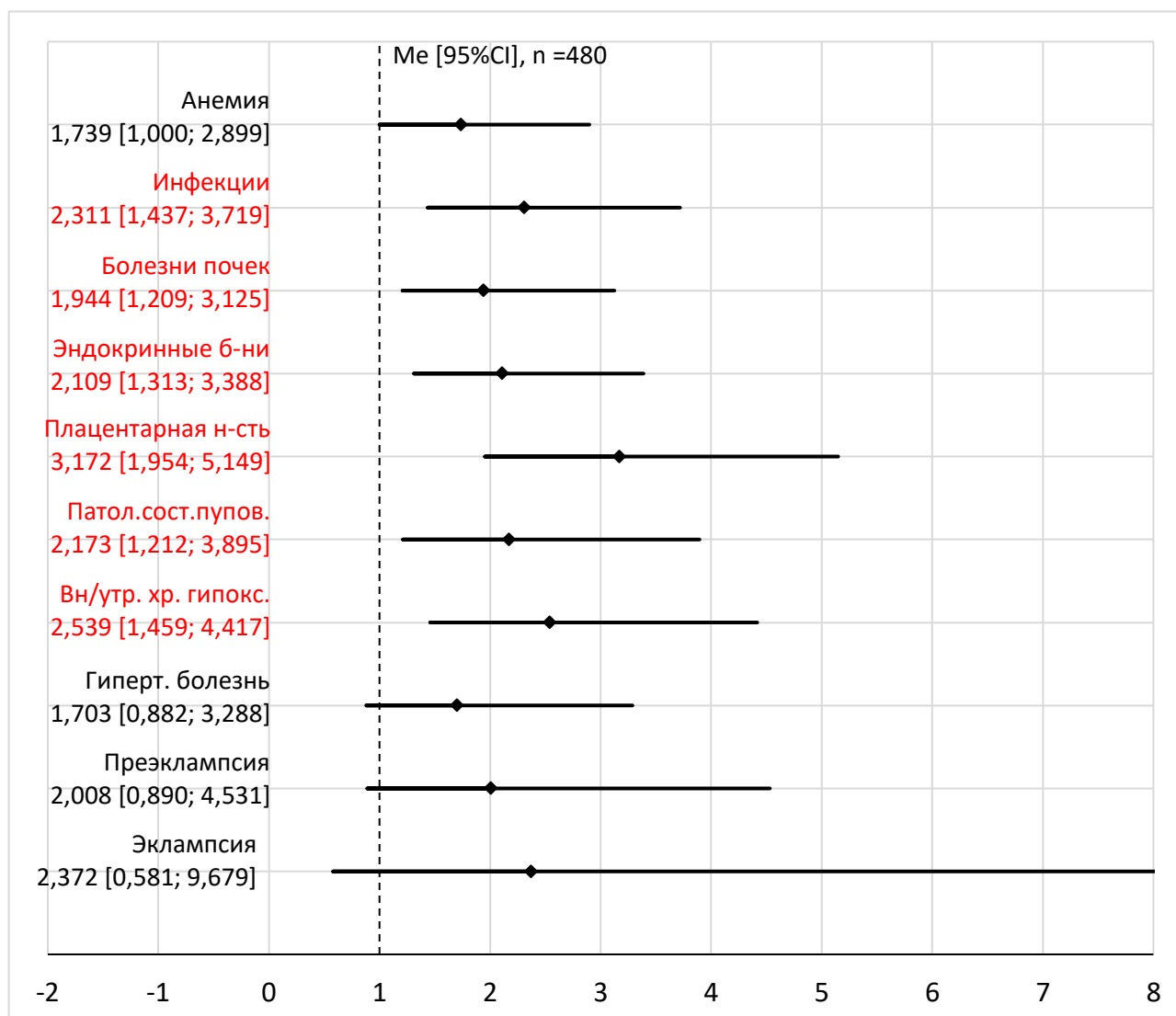


Рисунок 3.9.-Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от перенесённых заболеваний

Из рисунка видно, что у новорожденных в позднем неонатальном периоде, родившихся в зимнее время риском развития кровотечения в зависимости от перенесенных заболеваний являлись: плацентарная недостаточность 3,172 Me (1,954; 5,149), инфекции 2,311 Me (1,437; 3,719), болезни почек 1,944 Me (1,209;3,125), эндокринные болезни 2,109 Me (1,313; 3,388), заболевание пупка 2,173 Me (1,212; 3,895), из условий хронической внутриутробной гипоксии 2,539 Me (1,459; 4,417).

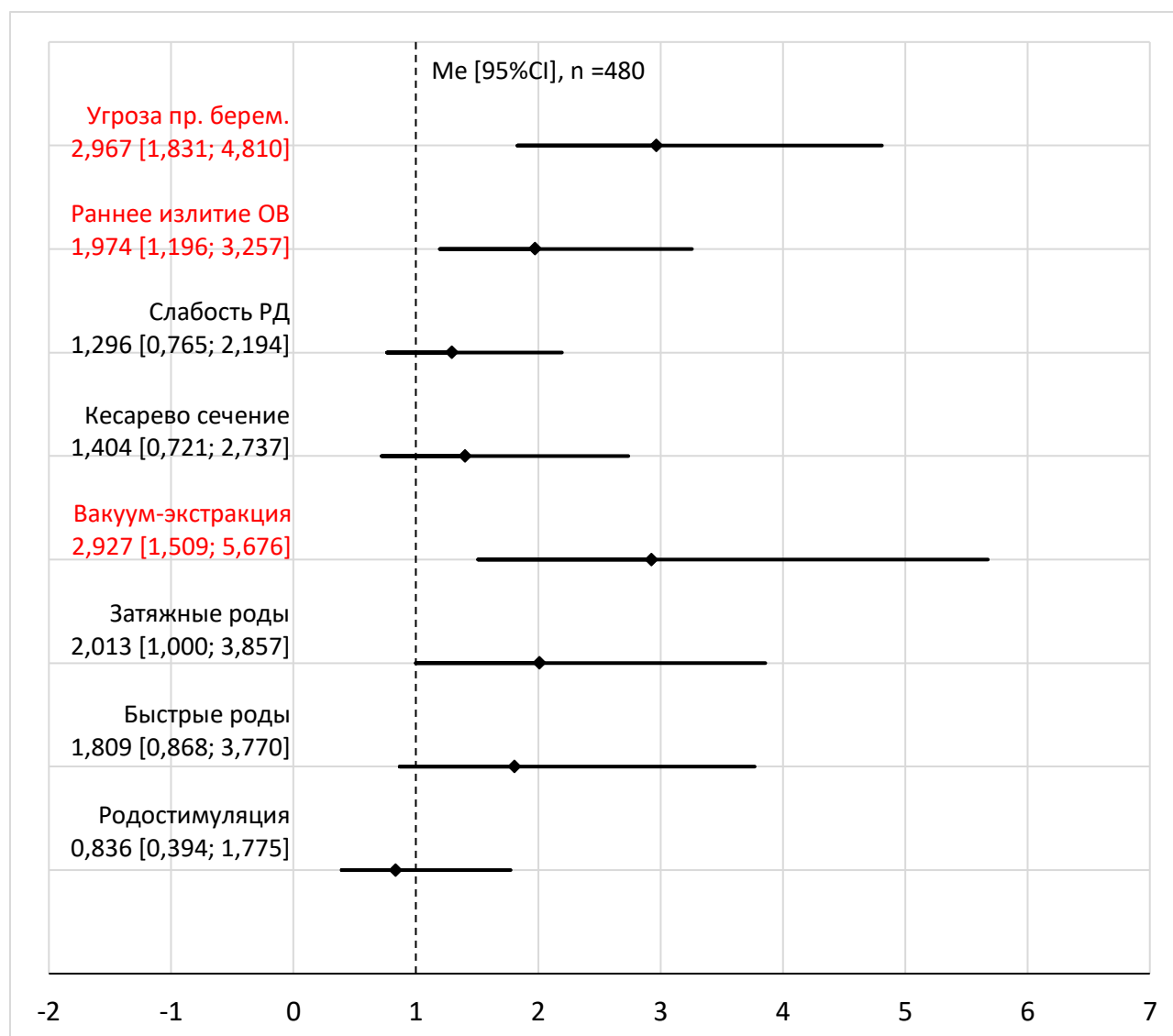


Рисунок 3.10.-Риск развития кровотечения (Odds ratio) в зависимости от акушерских факторов

Из рисунка видно, что среди акушерских факторов такие как: угроза прерывания беременности 2,967 Me (1,831; 4,810), вакуум экстракция 2,927 Me (1,509; 5,676) и раннее излитие околоплодных вод 1,974 Me (1,196; 3,257) имеется риск развития у новорожденных к кровотечению.

Таким образом, проведенные наши исследования указывают на то, что перинатальные факторы риска, такие как инфекции, болезни почек, эндокринные заболевания, плацентарная недостаточность, заболевание пупка, хроническая внутриутробная гипоксия плода и акушерские факторы такие, как угроза

прерывания беременности, раннее излитие околоплодных вод, вакуум экстракция и быстрые роды могут повлиять на нарушение в системе гемостаза у новорожденных в раннем и позднем неонатальном периоде в зависимости от изменение климата. Эти нарушения в дальнейшем могут привести к кровотечению, т.е. ДВС синдрома.

3. 3. Особенности клинико-неврологических и нейросонографических изменений у новорожденных с ГИЭ

Нами было обследовано 240 новорожденных детей родившихся в состоянии асфиксии различной степени тяжести. Из них 25% новорождённых детей, которые родились в асфиксии тяжелой степени, на 5-8 сутки были переведены на второй этап выхаживания.

64% новорождённых поступили после выписки в отделение новорожденных на 15-18-сутки после появления первых симптомов. Остальные 10% новорожденных детей наблюдались амбулаторно в поликлинике.

Диагноз гипоксически-ишемической энцефалопатия был установлен на основе изучения акушерского и гинекологического анамнеза у матери, течения беременности и родов, результатов неврологического осмотра, оценки по шкале Апгар, также данных нейросонографии.

Оценка неврологического статуса новорожденных детей проводилась, главным образом, по данным неврологического исследования.

Клиническая картина гипоксических поражений ЦНС новорожденных в неонатальный период зависела от степени тяжести поражения центральной нервной системы. ГИЭ I-степени диагностировалась у 90 больных (37,5%). ГИЭ II-степени диагностировалась у 106 больных (44,2%). ГИЭ III-степени диагностировалась у 44 больных (18,3%).

Выраженность и частота клинико-неврологических изменений обследованных новорождённых представлена в таблице 3.5.

У новорожденных контрольной группы состояние было удовлетворительным.

**Таблица 3.5.- Выраженность и частота клинико-неврологических изменений
обследованных новорождённых**

Показатель	Группа новорожденных							
	Основная						Контрольная	
	ГИЭ I ст. n=90		ГИЭ II ст. n=106		ГИЭ III ст. n=44		Здоровые n=240	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Состояние								
Тяжёлое	90	100	86	81,1	26	59,1	0	0
Очень тяжёлое	0	0	20	18,9	18	40,9	0	0
Реакция на осмотр								
Вялая	0	0	21	19,8	44	100,0	0	0
Живая	37	41,1	0	0	0	0	240	100,0
Возбуждение	53	58,9	85	80,2	0	0	0	0
Поза ребёнка								
полное разгибание	0	0	0	0	44	100,0	0	0
Полуразгибание	90	100	106	100	0	0	0	0
Крик								
Нет	0	0	0	0	0	0	0	0
Слабый (болезненный)	2	2,2	86	81,1	44	100,0	0	0
Громкий	88	97,8	20	18,9	0	0	240	100,0
Срыгивание								
Нет	51	56,7	0	0	0	0	240	100,0
Редкие	39	43,3	83	78,3	0	0	0	0
Частые, до 10	0	0	23	21,7	44	100,0	0	0
Глазная симптоматика								
С-м “Грефе”	0	0	24	22,6	7	15,9	0	0
С-м “заходящего солнца”	0	0	43	40,6	9	20,5	0	0
Нистагм	8	8,9	39	36,8	28	63,6	0	0

Состояние всех новорожденных с ГИЭ I степени, родившиеся с умеренной асфиксией в первые трое суток были тяжёлым. Очень тяжёлое состояние отмечалось у 18,9% и тяжёлое у 81,1% новорожденных с ГИЭ II степени. С ГИЭ III степени у 40,9% новорождённых состояние очень тяжёлое и 59,1% тяжёлое. Большинство детей с гипоксически ишемической энцефалопатией II и III степени рождались с тяжёлой асфиксией.

Адекватная реакция на осмотр была у 37 (41,1%), а возбуждение отмечено у 53 (58,9%) новорожденных с ГИЭ I степени. При ГИЭ II степени вялая реакция на осмотр наблюдалась у 21 (19,8%), а возбуждение отмечено у 85 (80,2%) новорожденных.

У всех новорожденных с ГИЭ III степени отмечена вялая реакция на осмотр, поза полного разгибания, слабый болезненный крик и частые (до 10 раз) срыгивания (100%). Поза полу разгибания была характерна для всех новорожденных с ГИЭ I и ГИЭ II степени (100%).

Крик был громким у 97,8% новорожденных с ГИЭ I степени и у 18,9% детей с ГИЭ II степени. Слабый болезненный крик отмечен у 2,2% новорождённых с ГИЭ I степени, 81,1% детей с ГИЭ II степени. Редкие срыгивания отмечались у 43,3% новорожденных с ГИЭ I степени, 78,3%, при ГИЭ II степени, частые срыгивания при ГИЭ II у 21,7% детей.

При ГИЭ I степени у 8,8% новорожденных отмечалась патологическая глазная симптоматика в виде нистагма. Симптом Грефе при ГИЭ II степени отмечалась у 24 детей (22,6%), а при ГИЭ III степени у 7 детей (15,9%).

Симптом «заходящего солнца» при ГИЭ II степени отмечалась у 43 детей (40,6%), а при ГИЭ III степени у 9 (20,5%). Нистагм при ГИЭ II степени отмечен у 39 (36,8%), а при ГИЭ III степени у 28 (63,6%) детей.

Клиническая характеристика синдромов при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных приведена в таблице 3.6.

Таблица 3.6.- Клиническая характеристика синдромов при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных

Показатель	Всего (n)	Синдром гипервозбудимости		Синдром мышечной дистонии		Синдром угнетения		Судорожный синдром		Геморрагический синдром	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГИЭ I – степени	90	64	71,1	26	28,9	0	0	0	0	0	0
ГИЭ II – степени	106	40	37,7	54	51	12	11,3	0	0	24	22,6
ГИЭ III- степени	44	0	0	8	18,2	28	63,6	8	18,2	8	18,2%

Примечание: *- отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами.

В клинической картине при ГИЭ I-степени у новорожденных преобладал синдром гипервозбудимости (71,1%) и несколько меньше – синдром мышечной дистонии (28,9%). При ГИЭ II-степени синдром мышечной дистонии наблюдался чаще (51%), чем синдром гипервозбудимости (37,7%) и угнетения (11,3%); судорожный синдром не отмечался. При ГИЭ III степени синдром угнетения был преобладающим (63,6%), а судорожный синдром наблюдался у 8 (18,2%) больных.

При ГИЭ II-степени геморрагический синдром в виде кофейной гущи в желудочном содержимом отмечалось у 24-х новорожденных (22,6%).

При ГИЭ III степени геморрагический синдром в виде кофейной гущи в желудочном содержимом отмечалось чаще у 8 больных, из них в двух случаях клинические проявления второй фазы ДВС-синдрома, что потребовалась комплексно-корректирующая терапия с подключением гепарина в сочетании свежзамороженной плазмы.

Частота и выраженность неврологических симптомов у новорождённых детей с ГИЭ представлена в таблице 3.7.

**Таблица 3.7. -Частота и выраженность неврологических симптомов у
новорождённых детей с ГИЭ**

Признаки	ГИЭ I ст.(n=90)		ГИЭ II ст.(n=106)		ГИЭ III ст.(n=44)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Мышечный тонус: повышен	90	100,0	68	64,2	0	0
Снижен	0	0	38	35,8	44	100,0
2. Двигательная активность: активная	0	0	0	0	0	0
Выраженная	51	56,7	0	0	0	0
умеренно снижена	39	43,3	78	73,6		
Снижена	0	0	28	26,4	44	100,0
3. Рефлекс Моро: есть	67	74,4	0	0	0	0
в т.ч. спонтанный	0	0	11	10,4		
Снижен	0	0	95	89,6	44	100,0
Усилен	23	25,6	0	0	0	0
4. Хватательный рефлекс: нет	0	0	0	0	44	100,0
Есть	90	100,0	0	0	0	0
в т.ч. ослаблен	0	0	83	78,3	0	0
усилен	0	0	23	21,7	0	0
5. Рефлекс Бабинского: нет	0	0	0	0	11	25,0
Есть	68	75,5	0	0	0	0
ослаблен	22	24,5	106	100	33	75,0
6. Рефлекс автоматической походки: Нестойкий	68	75,5	0	0	0	0
Снижен	22	24,5	88	83,0	0	0
резко снижен	0	0	18	17,0	0	0
не вызывается	0	0	0	0	44	100,0
7. Рефлекс опоры: нет	0	0	10	9,4	44	100,0
Нестойкий	0	0	79	74,5	0	0
Есть	90	100,0	17	16,1	0	0
8. Рефлекс Галанта: есть	90	100,0	0	0	0	0
Снижен	0	0	89	84,0	0	0
резко снижен	0	0	17	16,0	28	63,6
Нет	0	0	0	0	16	36,4
9. Судорожная готовность: не было	90	100,0	92	86,8	0	0
Редко	0	0	14	13,2	0	0
Часто	0	0	0	0	44	100,0
10. Рефлекс Переса: нет	0	0	0	0	23	52,3
Есть	90	100,0	87	82,1	0	0
Вялый	0	0	19	17,9	0	0
Угнетён	0	0	0	0	21	47,7
11. Рефлекс Робинсона: нестойкий	68	75,5	9	8,5	0	0
Снижен	22	24,5	87	82,1	0	0
не вызывается	0	0	10	9,4	94	100,0

В клинической картине при ГИЭ I-степени у новорожденных чаще отсутствовали рефлексы опоры и шаговый, нередко они реализовались с

патологическими элементами: опора с поджатыми пальцами и на наружную поверхность стопы, шаговый – на согнутых в коленных суставах ногах с перекрестом, выполнялась первая фаза рефлекса Моро.

Как видно у всех новорожденных с ГИЭ I степени отмечалось повышение мышечного тонуса (100%), выраженная двигательная активность (56,7%), у 39-и больных умеренно снижена (43,3%), физиологические рефлексы автоматизма вызываются, но нестойкие.

У новорожденных с ГИЭ II степени отмечалось повышение мышечного тонуса у 68 больных (64,2%), снижение у 38 больных (35,8%), двигательная активность у 78 детей (73,6%) умеренно снижена, а у 28 (26,4%) снижена. Физиологические рефлексы при ГИЭ II-степени снижены. У новорожденных с ГИЭ III степени отмечалась мышечная гипотония (100%), отсутствие спонтанной моторики, отсутствие хватательного рефлекса, рефлекса Моро, отсутствовали собственные мышечные рефлексы, сосание и глотание снижены или отсутствуют; судороги отмечались часто. При анализе полученных данных установлено, что у детей с ГИЭ чаще встречается сочетание нескольких клинических синдромов, особенно с ГИЭ II и III-степени.

Нейросонография головного мозга у детей с ГИЭ.

С целью диагностики проведена нейросонография и доплерография головного мозга. Нейросонографию головного мозга проводили через 1 час после кормления детей в состоянии покоя. При проведении ультразвукового исследования головного мозга установлено, что у всех обследованных больных новорожденных имеют место его структурные нарушения. У детей с ГИЭ выявлено следующее:

- отек паренхимы мозга (ОМ) – у 68 (28,3) % новорожденных;
- признаки внутричерепной гипертензии (ПВГ)- у 234 (97,5 %);
- дилатация III желудочка (Д III ж-ка)– у 231 (96,3) %;
- субэпендимальные кисты (СК)- у 117 (48,7 %);
- кисты сосудистых сплетений (КСС)– у 57 (23,7%);
- перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК)- у 63 (26,3 %)

- внутрижелудочные кровоизлияния (ВЖК) – у 88 (36,7 %).

Выявленная патология по данным нейросонографии у новорожденных с ГИЭ представлена на рисунке 3.11.

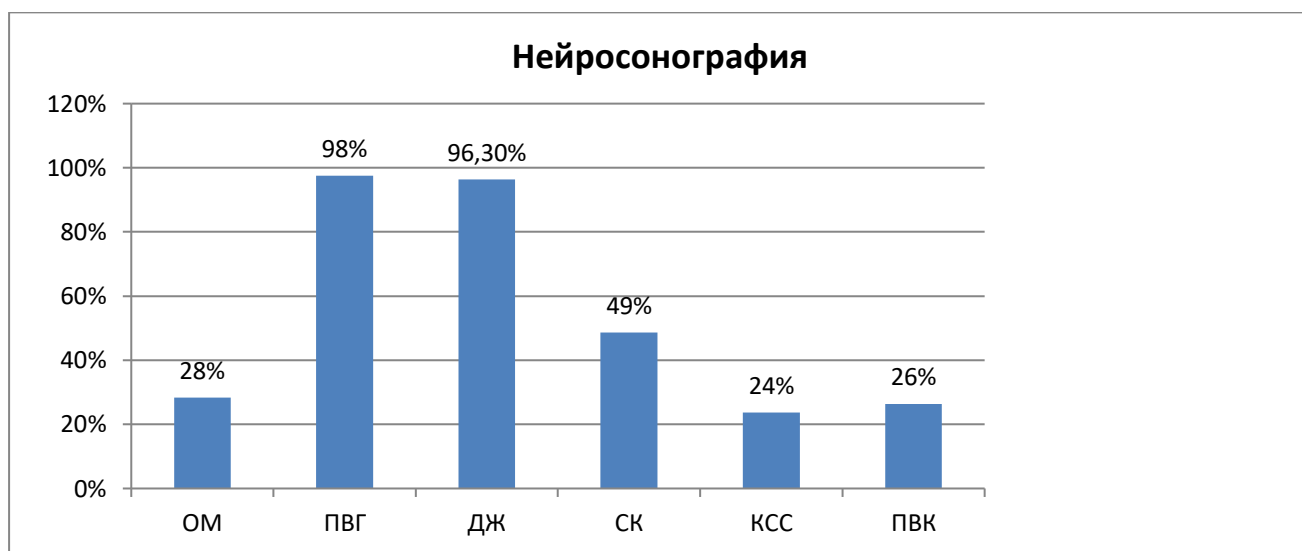


Рисунок 3.11.-Структура новорожденных с ГИЭ по данным нейросонографии.

Показатели нейросонографии соответствовали тяжести состояния детей. Так, гипертензивные изменения определялись у детей с симптомами гипервозбудимости, транзиторная дилатация желудочков сочеталась с вегетативной лабильностью.

Внутрижелудочковые кровоизлияния II-III степени проявлялись синдромом угнетения, мышечной дистонией, клоническими и сочетанными судорогами, изменением частоты сердечных сокращений и дыхания (вплоть до апноэ), нарушением микроциркуляции, что чаще отмечались у детей с ГИЭ II-III степени.

Наши данные показали, что у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС имеются нарушения церебрального кровотока сохраняющиеся на протяжении всего неонатального периода (рисунок 3.12).

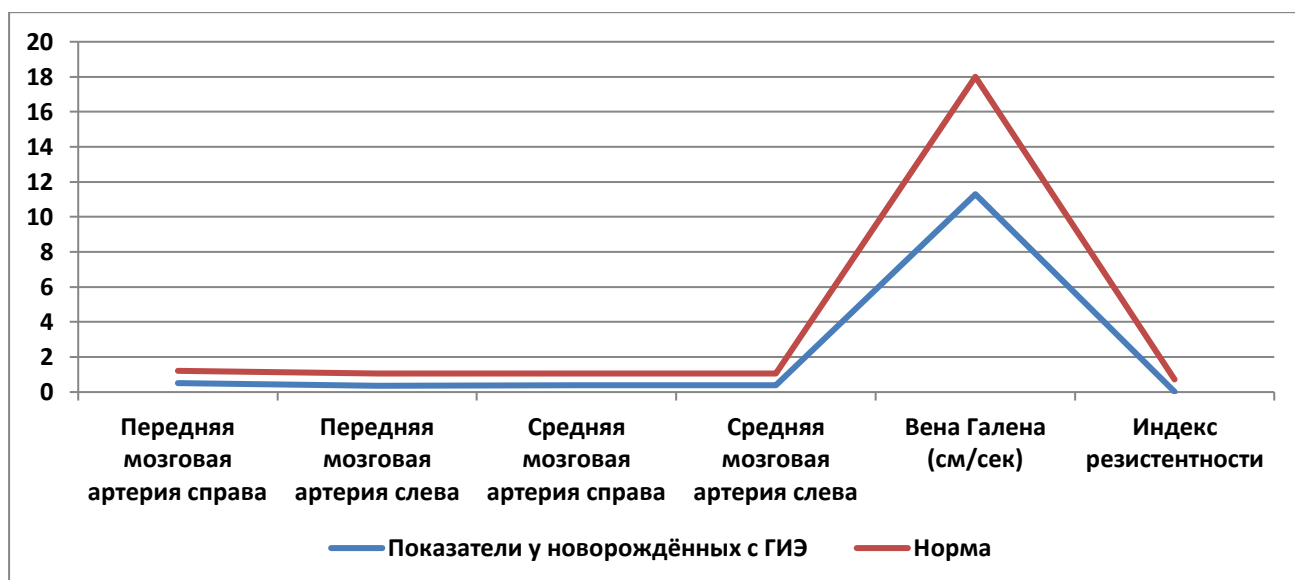


Рисунок 3.12. -Допплерография мозгового кровотока у новорождённых с ГИЭ

Анализ данных доплерографии мозгового кровотока по максимальной систолической скорости кровотока (V_{max} , см/с), конечной диастолической скорости кровотока (V_{min} , см/с) и индексу резистентности в передней мозговой и базилярной артериях; средней скорости кровотока (V_{mean} , см/с) в вене Галена показали, что у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией имеются нарушения церебрального кровотока, сохраняющиеся на протяжении всего неонатального периода.

Таким образом, установлено, что у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, особенно II и III степени, нарушения церебрального кровотока по данным доплерографии сохраняются на протяжении всего неонатального периода.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о значительных нарушениях ЦНС, родившихся детей с гипоксическим поражением мозга. ГИЭ чаще наблюдалось у детей с факторами риска.

Глава 4. Свёртывающая система крови у детей

4.1. Особенности нарушений свёртывающей системы крови у здоровых новорожденных

Показатели гемостаза у здоровых новорождённых детей в конце раннего неонатального периода.

Для оценки состояния свёртывающей систем крови здоровых новорождённых детей и определения сезонных колебаний были изучены показатели, характеризующие состояние этих систем, в жаркий и холодный периоды года у 240 детей.

Результаты наших исследований показали, что в свёртывающей системе здоровых детей, родившихся в зимние месяцы в конце раннего неонатального периода большинство показателей по годам не меняются, т.е. являются стабильными за исключением двух показателей – времени кровотечения и фибриногена (таблица 4.1.).

Таблица 4.1.-Показатели свёртывающей системы у здоровых новорождённых детей в конце раннего неонатального периода в зимний период (M±m)

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотечения (мин.)	3,2±0,1	3,0±0,1 p1>0,05	3,5±0,1 p1>0,05 p2>0,05	3,6±0,1 p1>0,05 p2<0,05 p3>0,05	<0,05
Фибрин (г/л)	17,4±0,2	17,3±0,2	17,6±0,2	17,4±0,2	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,57±0,06	3,35±0,09 p1>0,05	2,99±0,12 p1<0,01 p2>0,05	2,62±0,08 p1<0,001 p2<0,001 p3>0,05	<0,001
Тромботест (ст)	4,0±0,1	4,0±0,1	4,0±0,1	4,2±0,1	>0,05
Время рекальциф. (с)	80,8±3,4	77,2±1,3	75,7±1,5	79,1±1,2	>0,05
Протромбин. время (с)	15,9±0,3	15,5±0,3	16,5±0,2	15,8±0,3	>0,05
Протромбин. индекс	87,1±0,7	87,8±0,8	86,8±0,7	88,9±0,8	>0,05
Толерант. к гепарину	746,8±9,9	740,1±8,9	749,0±8,5	773,5±9,6	>0,05
МНО	0,98±0,02	0,96±0,02	0,96±0,02	0,99±0,02	>0,05
АЧТВ (с)	29,6±0,6	29,8±0,6	30,7±0,6	30,5±0,6	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2010 года; p2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2011 года; p3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2012 года; (p1-p3 - по U-критерию Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что фибриноген показал своё максимальное значение в 2010 и 2011годах ($<0,001$), а минимальное в 2012 и 2013годах. Наиболее длительное кровотечение наблюдались в 2012 и 2013годах ($<0,05$), где наблюдался самый холодный пик температуры воздуха (+5,5 - +6,8). Остальные показатели свёртывающей системы (время рекальцификации, протромбиновый индекс, фибрин, толерантность плазмы к гепарину, тромбиновое время, МНО и АЧТВ) в холодный период времени оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки, что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

Результаты исследования свёртывающей системы у детей, родившихся в жаркие месяцы, показали ту же динамику изменений, что была выявлена у детей, рождённых в зимние месяцы (таблица 4.2.).

Таблица 4.2.-Показатели свёртывающей системы у здоровых новорождённых детей в конце раннего неонатального периода в летний период (M±m)

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотечения (мин.)	3,2±0,1	3,0±0,1 p1>0,05	3,5±0,1 p1>0,05 p2>0,05	2,6±0,1 p1<0,05 p2>0,05 p3<0,001	<0,001
Фибрин (г/л)	17,6±0,2	17,5±0,2	17,6±0,2	17,5±0,2	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,60±0,04	3,16±0,09 p1<0,05	3,16±0,09 p1<0,05 p2>0,05	2,64±0,08 p1<0,001 p2<0,01 p3<0,01	<0,001
Тромботест (ст)	4,1±0,1	4,0±0,1	4,2±0,1	4,0±0,1	>0,05
Время рекальц. (с)	81,4±1,8	77,5±1,6	78,3±1,5	80,5±1,4	>0,05
Протромб.время (с)	16,6±0,3	16,1±0,3	16,7±0,2	16,9±0,2	>0,05
Протромб. Индекс	84,3±2,7	85,2±1,0	85,5±0,9	87,0±0,8	>0,05
Толерант. гепарину	724,7±10,2	715,2±9,9	734,8±8,8	737,0±9,1	>0,05
МНО	0,97±0,02	0,95±0,02	0,95±0,02	0,96±0,02	>0,05
АЧТВ (с)	29,7±0,6	29,0±0,6	30,3±0,6	29,3±0,6	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2010 года; p2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2011 года; p3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2012 года; (p1-p3 - по U-критерию Манна-Уитни).

Полученные результаты показали, что наиболее длительное кровотечение наблюдалось в 2012, в отличие от 2010-2011 годов, при этом среднее значение кровотечений летом 2013 года было наименьшем ($<0,001$). Самый жаркий пик воздуха наблюдался в 2012 году (+30,2). Фибриноген своё максимальное значение показал в 2010 году ($<0,001$), а минимальное в 2013г.

Так как наши исследования выявили статистически значимую динамику изменения по годам только времени кровотечения и количества фибриногена, мы сопоставили данные показатели со средними температурами холодного и жаркого периодов по годам (рисунок 1,2,3,4).

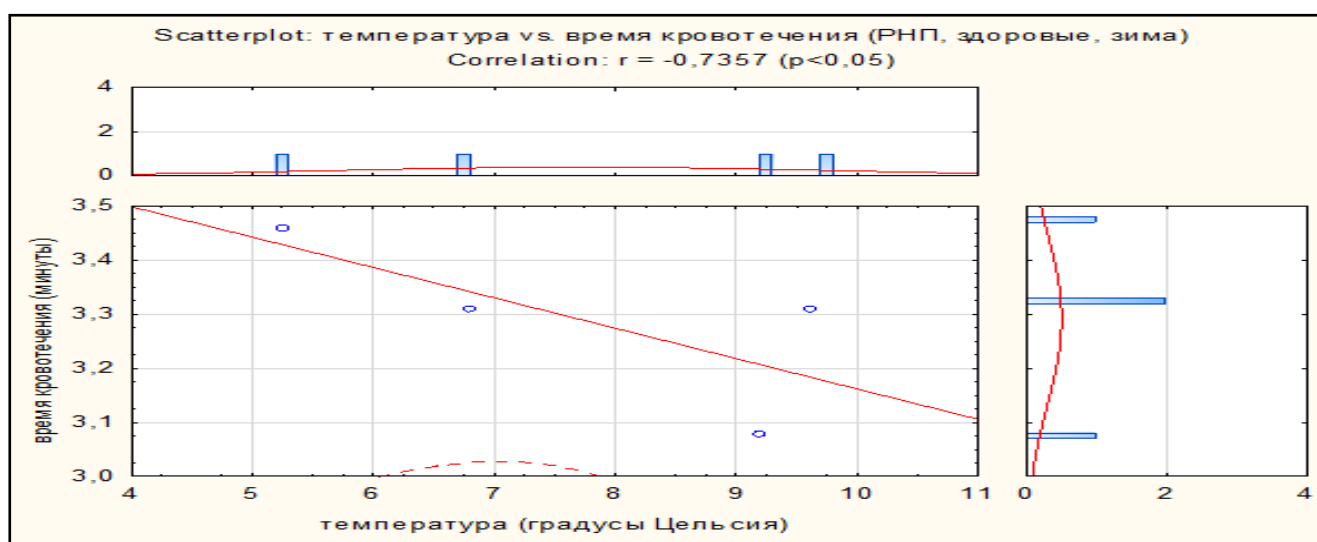


Рисунок 4.1.-Корреляция температуры в зимний период с продолжительностью кровотечения



Рисунок 4.2.-Корреляция температуры в зимний период с уровнем фибриногена

Как видно из 1 и 2 рисунка, время кровотоечения обратно пропорционально температуре окружающей среды ($r=-0,74$; $p<0,05$), а уровень фибриногена наоборот прямо пропорционально температуре окружающей среды ($r=0,75$; $p<0,05$), т.е. чем выше температура в холодный период времени, тем быстрее кровь сворачивается, и в тоже время чем выше температура окружающей среды, тем выше уровень фибриногена.

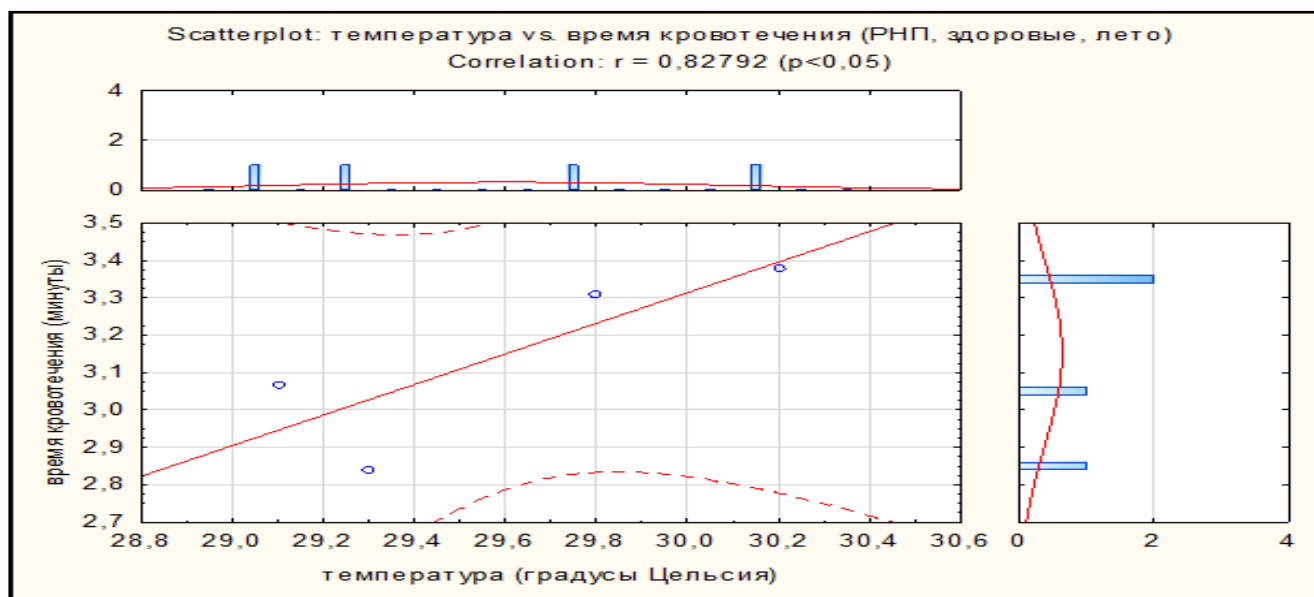


Рисунок 4.3.-Корреляция температуры в летний период с продолжительностью кровотоечения

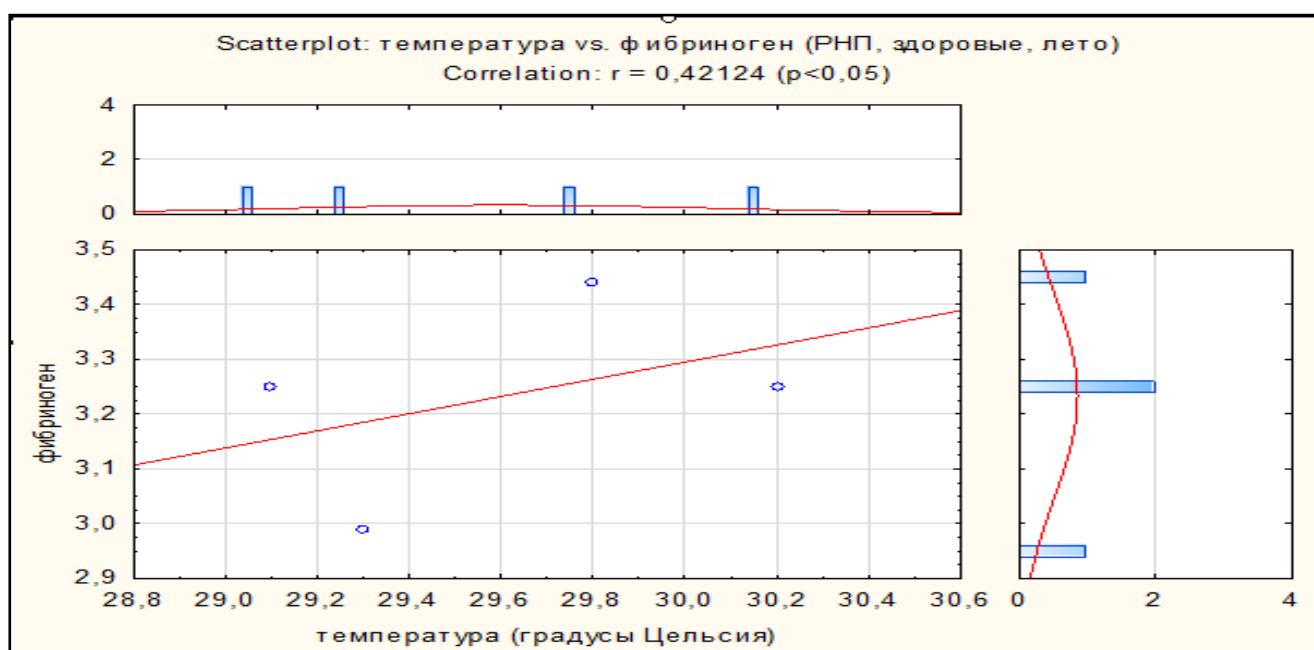


Рис. 4.4.-Корреляция температуры в летний период с уровнем фибриногена

В тоже время корреляции в летнее время (рис. 3 и 4) в обоих случаях указывают на прямую зависимость ($r= 0,83$; $p<0,05$ и $r= 0.42$; $p<0,05$), т.е. чем выше температура в летний период, тем длительнее время кровотечения и выше уровень фибриногена. Корреляционный анализ выявил, что продолжительность кровотечения может увеличиваться как при низких температурах окружающей среды, так и при значительном повышении температуры в летний период времени. По нашим данным короткая продолжительность кровотечения у новорождённых детей в раннем неонатальном периоде определяется при температуре окружающей среды в пределах от $+10^{\circ}\text{C}$ и до $+28^{\circ}\text{C}$. В тоже время уровень фибриногена имеет всегда положительную динамику при повышении температуры.

Таким образом, полученные результаты показали, что в свёртывающей системе здоровых детей, родившихся в зимние месяцы, в конце раннего неонатального периода большинство показателей по годам не меняются, т.е. являются стабильными за исключением двух показателей – времени кровотечения и фибриногена. При этом, изменения времени кровотечения имеет небольшую динамику за счёт разницы между показателями 2011 и 2013 годов, в то время как фибриноген имеет явную динамику изменений.

Корреляционный анализ показал высокую обратную зависимость между зимними средними температурами и средним показателем времени кровотечения ($r=-0,74$; $p<0,05$), а уровень фибриногена наоборот прямо пропорционально температуре окружающей среды ($r=0,75$; $p<0,05$).

В тоже время корреляции в летнее время в обоих случаях указывают на прямую зависимость ($r=0,83$; $p<0,05$ и $r=0,42$; $p<0,05$), т.е. чем выше температура в летний период, тем длительнее время кровотечения и выше уровень фибриногена.

Показатели гемостаза у здоровых новорожденных детей в конце позднего неонатального периода.

Результаты наших исследований показали, что в свёртывающей системе здоровых детей, родившихся в зимние месяцы (декабрь, январь, февраль), в конце

позднего неонатального периода также большинство показателей по годам не меняются, т.е. являются стабильными за исключением двух показателей – фибриногена и толерантность к гепарину.

Отмечаются явные изменения фибриногена, который показал максимальное значение в 2010 году, а минимальное в 2013г ($<0,001$). Толерантность плазмы к гепарину имеет небольшую динамику: минимальное значение в 2010 году, а максимальное в 2013 ($<0,05$).

Остальные показатели свёртывающей системы (время рекальцификации, протромбиновый индекс, фибрин, тромбиновое время, МНО и АЧТВ) в холодный период времени оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки, что подтверждает устойчивость гомеостатических систем (таблица 4.3.).

Таблица 4.3.-Показатели свёртывающей системы у здоровых новорождённых детей в конце позднего неонатального периода в зимний период (M±m)

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотеч. (мин.)	3,6±0,1	3,2±0,1	3,7±0,1	3,6±0,1	>0,05
Фибрин (г/л)	17,8±0,2	18,0±0,2	17,6±0,2	17,6±0,2	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,14±0,09	2,93±0,07 p1>0,05	2,84±0,10 p1>0,05 p2>0,05	2,57±0,09 p1<0,001 p2<0,01 p3>0,05	<0,001
Тромботест (ст)	4,3±0,1	4,5±0,1	4,2±0,1	4,5±0,1	>0,05
Время рекальцификации (с)	79,1±1,8	79,6±1,5	78,8±1,4	80,4±1,4	>0,05
Протромбин. время (с)	16,8±0,2	17,2±0,2	16,5±0,2	16,8±0,2	>0,05
Протромбин. индекс	86,6±0,9	86,7±0,7	87,7±0,8	87,5±0,9	>0,05
Толерантность к гепарину	701,2±8,8	723,3±9,8 p1>0,05	726,1±9,4 p1>0,05 p2>0,05	745,0±11,1 p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05	<0,05
МНО	0,96±0,02	0,99±0,02	0,99±0,02	1,00±0,02	>0,05
АЧТВ (с)	29,2±0,7	31,2±0,7	30,4±0,7	31,5±0,6	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2010 года; p2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2011 года; p3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2012 года; (p1-p3 - по U-критерию Манна-Уитни).

Результаты исследования свёртывающей системы у детей, родившихся в жаркие месяцы (июнь, июль, август) показали ту же динамику изменений, что была выявлена у детей, рождённых в зимние месяцы, т.е. отмечаются изменения фибриногена и толерантности плазмы к гепарину. Фибриноген показал максимальное значение в 2010 году, минимальное в 2013г. (таблица 4.4.).

Таблица 4.4.-Показатели свёртывающей системы у здоровых новорождённых детей в конце позднего неонатального периода в летний период (M±m)

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотечения (мин.)	3,3±0,1	3,2±0,1	3,6±0,1	3,4±0,1	>0,05
Фибрин (г/л)	17,5±0,2	17,3±0,2	17,4±0,2	17,5±0,2	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,60±0,06	3,28±0,08 p1>0,05	3,29±0,10 p1>0,05 p2>0,05	2,81±0,08 p1<0,001 p2<0,01 p3<0,01	<0,001
Тромботест (ст)	4,1±0,1	4,5±0,1	4,2±0,1	4,3±0,1	>0,05
Время рекальцификации (с)	78,5±1,7	77,7±1,1	79,8±1,3	79,3±1,0	>0,05
Протромбин. время (с)	16,9±0,3	16,9±0,2	16,4±0,2	16,5±0,3	>0,05
Протромбин. индекс	87,9±0,7	84,8±0,8	87,7±0,6	86,4±0,8	>0,05
Толерантность к гепарину	751,1±6,5	755,4±10,4 p1>0,05	763,9±8,8 p1>0,05 p2>0,05	800,2±10,3 p1<0,05 p2<0,05 p3>0,05	<0,01
МНО	0,99±0,02	0,98±0,02	0,99±0,02	0,99±0,02	>0,05
АЧТВ (с)	30,8±0,6	31,0±0,6	31,6±0,4	31,0±0,6	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2010 года; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2011 года; p₃ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2012 года; (p₁-p₃ - по U-критерию Манна-Уитни).

Наши исследования выявили статистически значимую динамику изменения по годам только количества фибриногена (<0,001) и толерантности к гепарину (<0,01). Мы провели корреляционный анализ изменяющихся показателей в

зависимости от среднестатистических температур холодного и жаркого периодов по годам (рисунок 5,6,7,8).



Рис. 4.5.- Корреляция температуры в зимний период с продолжительностью кровотоечения

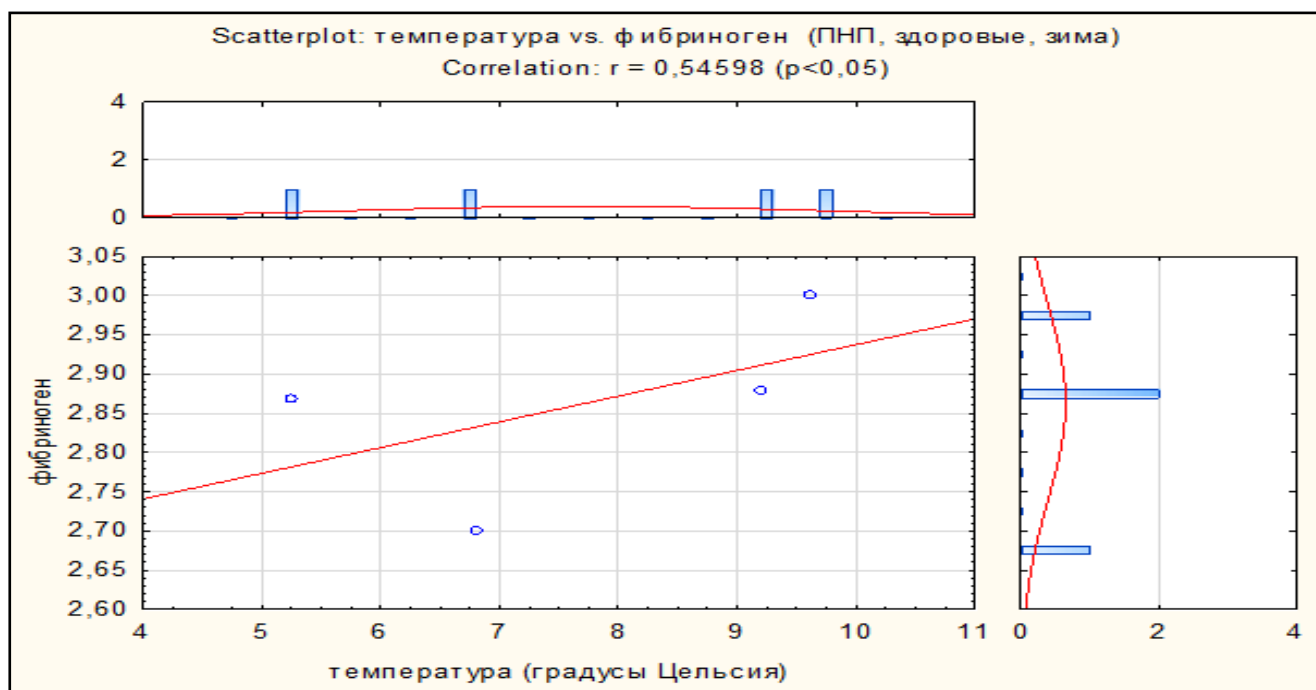


Рисунок 4.6.-Корреляция температуры в зимний период с уровнем фибриногена

Как видно из 5 и 6 рисунка, картина такая же, как в раннем неонатальном периоде, т.е. время кровотоечения обратно пропорционально температуре

окружающей среды ($r=-0,66$; $p<0,05$), а уровень фибриногена наоборот прямо пропорционально температуре окружающей среды ($r= 0,55$; $p<0,05$).

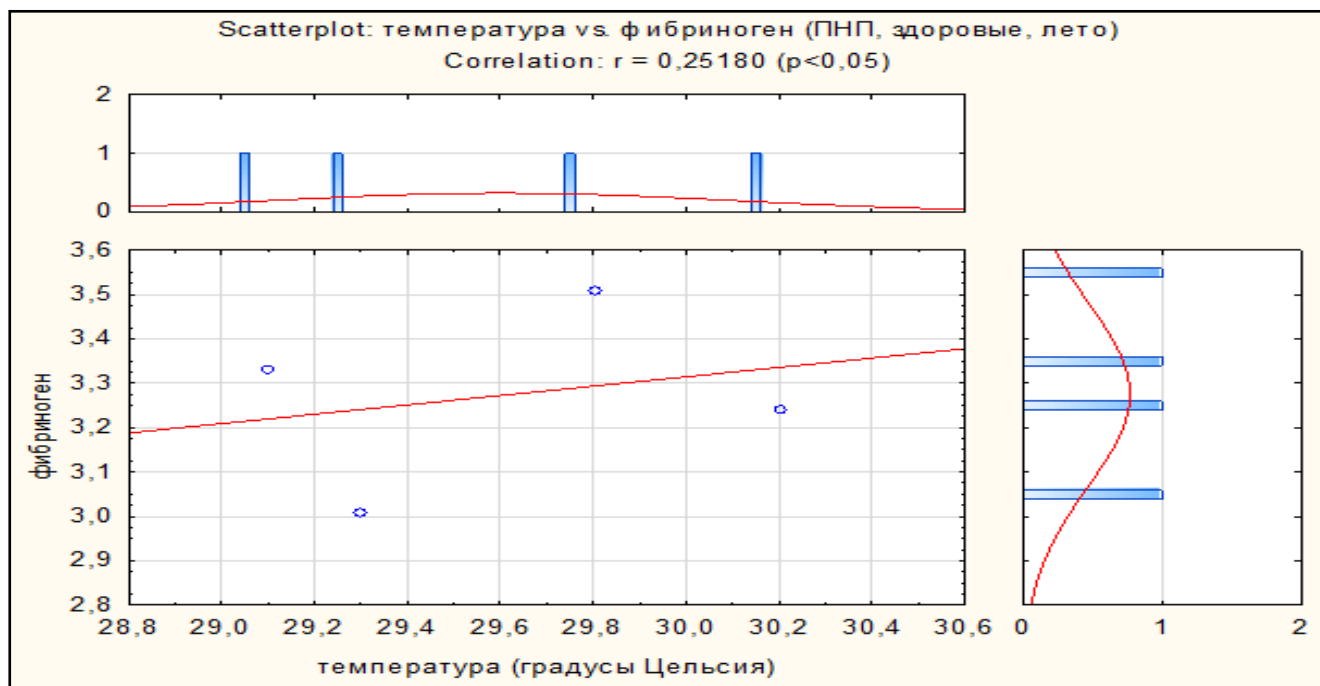


Рисунок 4.7.- Корреляция температуры в летний период с уровнем фибриногена

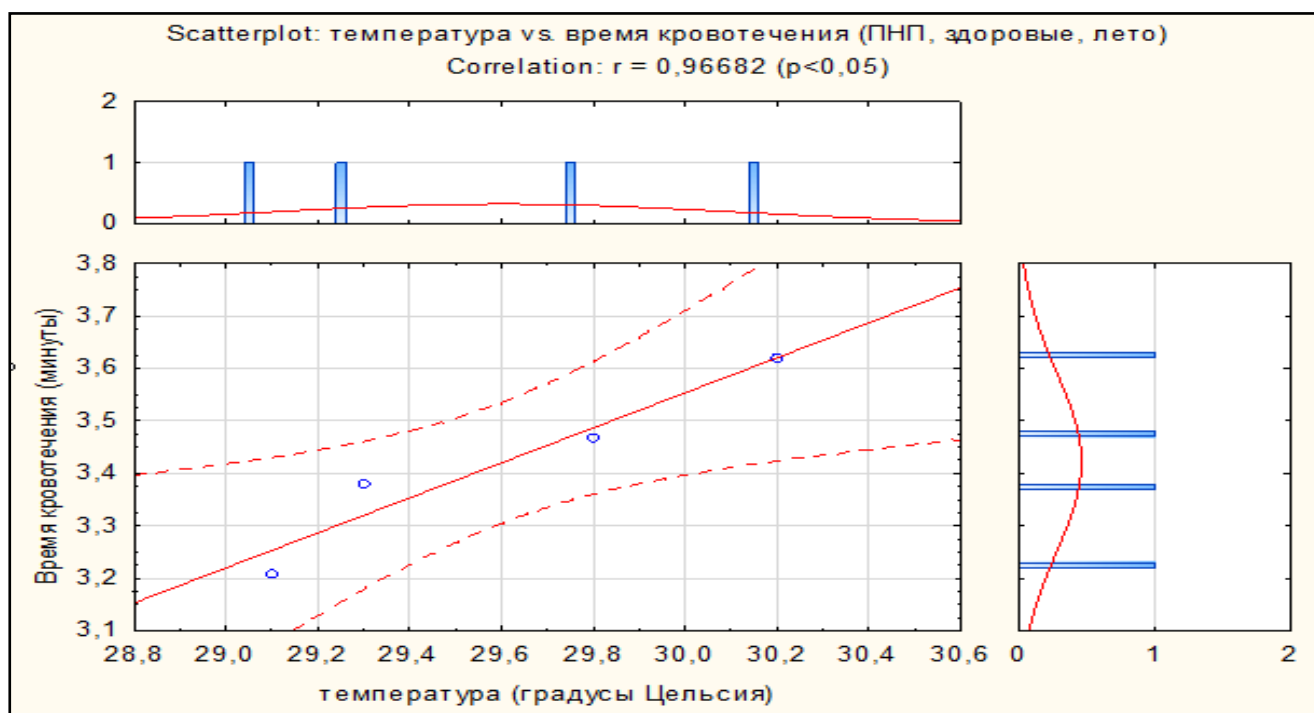


Рисунок 4.-8. Корреляция температуры в летний период с продолжительностью кровотечения

Корреляционный анализ показал прямую слабую зависимость времени кровотечения и фибриногена от температуры ($r=0,25$; $p<0,05$ и $r=0,97$; $p<0,05$). То есть, имеется тенденция увеличения времени кровотечения и фибриногена с повышением температуры.

Исследование показало, максимальное среднестатистическое повышение температуры воздуха до $+33^{\circ}\text{C}$ выпадает на летний сезон 2012 года, что соответствует данным по длительному времени кровотечения и повышению количества фибриногена. В 2010 году среднестатистическое повышение температуры воздуха в летний период составил $+30^{\circ}\text{C}$, что доказывает укорочению времени кровотечения. В 2013 году среднестатистическое повышение температуры воздуха составило $+32^{\circ}\text{C}$, что также повлияло на незначительному спадению времени кровотечения. Таким образом, чем выше температура воздуха, тем время кровотечения удлиняется.

Сравнительные показатели гемостаза у новорожденных в конце раннего и позднего неонатального периода.

Полученные результаты показали, что большинство показателей свёртывающей системы между ранним и поздним неонатальным периодам по годам совпадают ($p>0,05$). Однако обращают на себя внимание выявленные различия толерантности плазмы к гепарину и АЧТВ. в 2013 году имеется достоверные отличия по времени кровотечения и толерантности к гепарину между ранним поздним неонатальным периодами ($<0,001$). Длительное кровотечение в раннем и позднем неонатальном периоде наблюдалось в 2012 году. Протромбиновое время и тромботест в среднем максимальные их отличия наблюдались в 2011 году ($29,8^0$). Максимальное отличие толерантности плазмы к гепарину между ранним и поздним неонатальным периодам был в 2013г. ($29,3^0$) ($<0,001$), по сравнению с 2010 и 2011годам ($<0,01$), минимальное его значение в 2012г. ($30,2^0$) ($<0,05$) (таблица 4.5.).

Таблица 4.5.- Динамика изменений показателей у здоровых детей раннего и позднего неонатального периода в летнее время в течении четырёх лет (M±m)

Показатель	2010 (n=30)			2011 (n=30)			2012 (n=30)			2013 (n=30)		
	РНП	ПНП	p	РНП	ПНП	p	РНП	ПНП	p	РНП	ПНП	p
Врем. кр/теч.	3,2±0,1	3,3±0,1	>0,05	3,0±0,1	3,2±0,1	>0,05	3,5±0,1	3,6±0,1	>0,05	2,6±0,1	3,4±0,1	<0,001
Фибрин	17,6±0,2	17,5±0,2	>0,05	17,5±0,2	17,3±0,2	>0,05	17,6±0,2	17,4±0,2	>0,05	17,5±0,2	17,5±0,2	>0,05
Фибриног.	3,60±0,04	3,60±0,06	>0,05	3,16±0,09	3,28±0,08	>0,05	3,16±0,09	3,29±0,10	>0,05	2,64±0,08	2,81±0,08	>0,05
Тромботест	4,1±0,1	4,1±0,1	>0,05	4,0±0,1	4,5±0,1	<0,01	4,2±0,1	4,2±0,1	>0,05	4,0±0,1	4,3±0,1	>0,05
Время рекальц	81,4±1,8	78,5±1,7	>0,05	77,5±1,6	77,7±1,1	>0,05	78,3±1,5	79,8±1,3	>0,05	80,5±1,4	79,3±1,0	>0,05
Протр. время	16,6±0,3	16,9±0,3	>0,05	16,1±0,3	16,9±0,2	<0,01	16,7±0,2	16,4±0,2	>0,05	16,9±0,2	16,5±0,3	>0,05
Прот. индекс	84,3±2,7	87,9±0,7	<0,05	85,2±1,0	84,8±0,8	>0,05	85,5±0,9	87,7±0,6	<0,05	87,0±0,8	86,4±0,8	>0,05
Толер. к гепар.	724,7±10,2	751,1±6,5	<0,01	715,2±9,9	755,4±10,4	<0,01	734,8±8,8	763,9±8,8	<0,05	737,0±9,1	800,2±10,3	<0,001
МНО	0,97±0,02	0,99±0,02	>0,05	0,95±0,02	0,98±0,02	>0,05	0,95±0,02	0,99±0,02	<0,05	0,96±0,02	0,99±0,02	>0,05
АЧТВ	29,7±0,6	30,8±0,6	<0,05	29,0±0,6	31,0±0,6	<0,01	30,3±0,6	31,6±0,4	<0,01	29,3±0,6	31,0±0,6	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между ранним и поздним неонатальными периодами (по Т-критерию Вилкоксона).

Из таблицы видно, что АЧТВ показал своё максимальное отличие в 2011-2013годам (29,1⁰; 30,2⁰; 29,3⁰) (<0,01), по сравнению с 2010г. (29,8⁰) (<0,05). Незначительное отличие МНО был в 2012г. (29,1⁰) (<0,05).

Таким образом, по семи компонентам свертывающей системы имеется динамика изменений между ранним и поздним неонатальным периодом по годам, что может быть связано с температурными режимами.

Динамика показателей свертывающей системы крови у здоровых детей раннего и позднего неонатального периода в зимнее время показывает, что незначительные изменения системы гемостаза были в 2010 и 2011 годах, по сравнению с 2012 и 2013 годами (таблица 4.6.).

Таблица 4.6. -Динамика изменений показателей у здоровых детей раннего и позднего неонатального периода в зимнее время в течение четырёх лет (M±m)

Показатель	2010 (n=30)			2011 (n=30)			2012 (n=30)			2013 (n=30)		
	РНП	ПНП	p	РНП	ПНП	p	РНП	ПНП	p	РНП	ПНП	p
Время кр/теч.	3,2±0,1	3,6±0,1	<0,05	3,0±0,1	3,2±0,1	>0,05	3,5±0,1	3,7±0,1	>0,05	3,6±0,1	3,6±0,1	>0,05
Фибрин	17,4±0,2	17,8±0,2	<0,05	17,3±0,2	18,0±0,2	<0,01	17,6±0,2	17,6±0,2	>0,05	17,4±0,2	17,6±0,2	>0,05
Фибриноген	3,57±0,06	3,14±0,09	<0,01	3,35±0,09	2,93±0,07	<0,01	2,99±0,12	2,84±0,10	>0,05	2,62±0,08	2,57±0,09	>0,05
Тромбо-тест	4,0±0,1	4,3±0,1	<0,05	4,0±0,1	4,5±0,1	<0,05	4,0±0,1	4,2±0,1	>0,05	4,2±0,1	4,5±0,1	>0,05
Время рекальц	80,8±3,4	79,1±1,8	>0,05	77,2±1,3	79,6±1,5	>0,05	75,7±1,5	78,8±1,4	<0,05	79,1±1,2	80,4±1,4	>0,05
Протр. время	15,9±0,3	16,8±0,2	<0,01	15,5±0,3	17,2±0,2	<0,01	16,5±0,2	16,5±0,2	>0,05	15,8±0,3	16,8±0,2	<0,01
Протр. индекс	87,1±0,7	86,6±0,9	>0,05	87,8±0,8	86,7±0,7	>0,05	86,8±0,7	87,7±0,8	>0,05	88,9±0,8	87,5±0,9	>0,05
Толер. к гепарину	746,8±9,9	701,2±8,8	<0,001	740,1±8,9	723,3±9,8	>0,05	749,0±8,5	726,1±9,4	<0,01	773,5±9,6	745,0±11,1	<0,05
МНО	0,98±0,02	0,96±0,02	>0,05	0,96±0,02	0,99±0,02	>0,05	0,96±0,02	0,99±0,02	>0,05	0,99±0,02	1,00±0,02	>0,05
АЧТВ	29,6±0,6	29,2±0,7	>0,05	29,8±0,6	31,2±0,7	<0,05	30,7±0,6	30,4±0,7	>0,05	30,5±0,6	31,5±0,6	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между ранним и поздним неонатальными периодами (по T-критерию Вилкоксона).

Из таблицы видно, что протромбиновое время, в среднем максимальное его отличие между ранним и поздним неонатальным периодом наблюдалось в 2011 (8,2⁰) году (<0,001), по сравнению с 2010 (9,6⁰) и 2013 (6,8⁰) годам (<0,01), а минимальное отличие в 2012 (5,5⁰) г. Максимальное отличие толерантности плазмы к гепарину был в 2010г. (9,6⁰) (<0,001), по сравнению с 2012г. (5,5⁰) (<0,01) и 2013г. (6,8⁰) (<0,05), минимальное его отличие в 2011 (8,2⁰) году. АЧТВ показал максимальное отличие в 2013 (6,8⁰) году (<0,01) по сравнению с 2011г. (8,2⁰) (<0,05). Незначительное снижение времени рекальцификации был в 2012 (5,5⁰) г. Минимальные отличия фибрина наблюдались в 2010г. (9,6⁰) (<0,05) и 2011г. (8,2⁰) (0,01). Что касается фибриногена, то он показал свое максимальное отличие в 2010 и 2011годам. (9,6⁰ и 8,2⁰) (<0,01). Тромботест показал своё максимальное отличие в 2010 и 2011 годам (<0,05).

Таким образом, проведенный анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых после завершения острого периода адаптации, в то время как считалось, что свёртывающая система человека является более устойчивой и определяет гомеостаз человека.

4.2. Особенности нарушений свёртывающей системы крови у новорожденных детей с ГИЭ

Показатели свертывающей системы крови у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в конце раннего неонатального периода в зависимости от сезона года.

Изучение показателей свёртывающей и фибринолитической систем крови проведено у 240 новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в жаркий и холодный период года. Полученные результаты представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7.-Показатели свёртывающей системы у новорождённых детей ГИЭ в конце раннего неонатального периода в зимний период

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотечения (мин.)	2,7±0,1	2,7±0,1 p1>0,05	3,0±0,1 p1>0,05 p2>0,05	4,0±0,1 p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001	<0,001
Фибрин (г/л)	20,6±2,4	15,7±0,2 p1<0,001	16,5±0,4 p1<0,01 p2>0,05	17,3±0,3 p1>0,05 p2<0,001 p3>0,05	<0,001
Фибриноген (г/л)	4,08±0,08	3,71±0,08 p1<0,05	3,67±0,11 p1<0,01 p2>0,05	3,55±0,09 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Тромботест (ст)	4,2±0,1	4,2±0,1 p1>0,05	4,6±0,1 p1<0,05 p2<0,05	4,6±0,1 p1<0,05 p2<0,05 p3>0,05	<0,001
Время рекальцификации (с)	82,3±1,4	86,7±1,1 p1>0,05	91,3±0,4 p1<0,001 p2<0,01	89,1±0,6 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Протромбиновое время (с)	24,1±0,4	22,2±0,5 p1<0,01	23,6±0,6 p1>0,05 p2>0,05	24,4±0,4 p1>0,05 p2<0,01 p3>0,05	<0,01
Протромбиновый индекс	78,8±1,9	82,0±1,2	83,4±0,7	85,2±0,6	>0,05
Толерантность к гепарину	695,1±9,0	723,0±8,9 p1>0,05	738,4±7,3 p1<0,01 p2>0,05	743,9±6,5 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
МНО	2,21±0,05	1,72±0,04 p1<0,001	1,76±0,04 p1<0,001 p2>0,05	1,83±0,04 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
АЧТВ (с)	34,6±0,6	33,7±0,3	35,0±0,3	35,0±0,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2010 года; p2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2011 года; p3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2012 года; (p1-p3 - по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ результатов наших исследований показали, что свёртывающая система у новорожденных с гипоксически ишемической энцефалопатией, в частности II и III-степени тяжести (которые были из неблагоприятных условий перинатального периода), родившиеся в зимние месяцы, в конце раннего неонатального периода большинство показателей по годам имеют явные изменения, за исключением двух показателей – протромбиновый индекс и АЧТВ.

При этом, изменения времени кровотечения имеет явную динамику за счёт разницы между показателями 2011 и 2013 годов, наиболее длительное кровотечение наблюдались в 2012 и 2013 годах (5,5⁰; 6,8⁰) (<0,001), т.е. чем ниже температура окружающей среды в холодное время, тем выше время кровотечения.

Уровень фибрина и фибриногена прямо пропорционально температуре окружающей среды, т.е. чем выше температура в холодный период времени, тем быстрее кровь сворачивается, и в тоже время чем выше температура окружающей среды, тем выше уровень фибрина и фибриногена (<0,001).

Самая высокая температура воздуха в зимний период – 2010 и 2011 гг. (среднее значение 9,6⁰; 8,2⁰С). Тромботест, время рекальцификации и толерантность плазмы к гепарину тоже в зависимости от температуры окружающей среды имеют явную динамику (<0,001), т.е. чем ниже температура в зимний период, тем выше тромботест, время рекальцификации и толерантность. Показатель МНО тоже незначительно изменяется, т.е. чем ниже температура, тем низкий её показатель (<0,001).

Остальные показатели свёртывающей системы (протромбиновый индекс и АЧТВ) в холодный период времени оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки (>0,05), что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

В тоже время корреляционный анализ выявил, что в зависимости от средних зимних температур изменяются все показатели за исключением фибрина, протромбинового времени и АЧТВ (таблица 4.8.).

Таблица 4.8.-Корреляционная матрица показателей свертывающей системы в зимний период времени (по критерию Пирсона)

Температура											
Время кр/г	-0,30										
Фибрин											
Фибриноген	0,30										
Тромботест	-0,37	0,23									
Время ре-Са	-0,53	0,19			0,26						
Протр. время.		0,36									
Протр. индекс.	-0,28	0,28		-0,27							
Тол. кгепар.	-0,36	0,26	-0,19								
МНО	0,46					-0,29					
АЧТВ											
Даны только значения при $p < 0,05$	Температура	Время кр/г	Фибрин	Фибриноген	Тромботест	Время ре-Са	Протр. вр.	Протр. инд.	Тол. кгепар.	МНО	АЧТВ

При этом, изменения времени кровотока имеет явную зависимость от средней температуры зимы ($r = -0,30$; $p < 0,05$), который показывает, что чем ниже температура окружающей среды в холодное время, тем выше время кровотока (рисунок 4.9.).

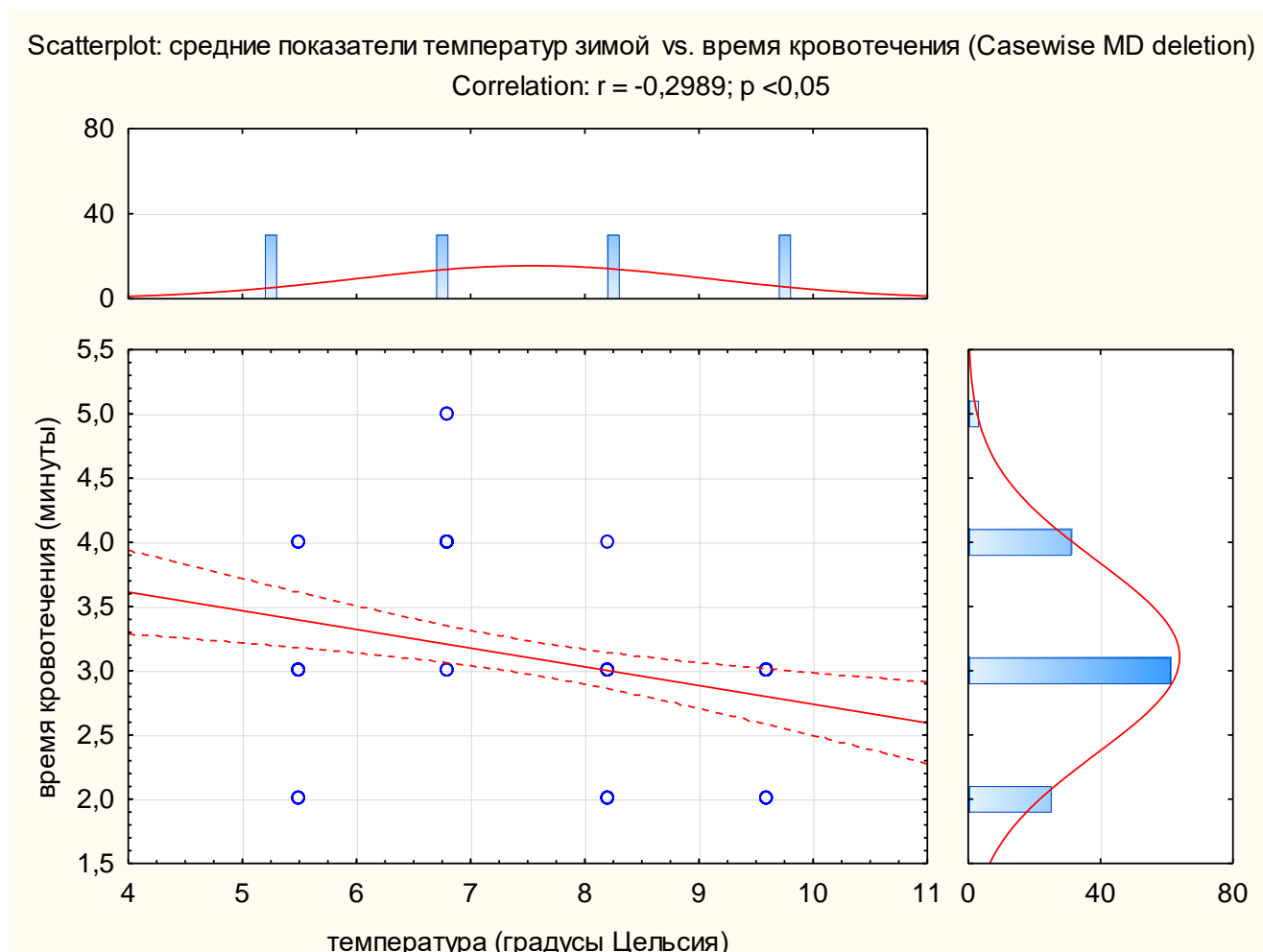


Рисунок 4.9. - Зависимость времени кровотока от средней температуры зимы (по критерию Пирсона)

При этом уровень фибриногена был прямо пропорционален температуре окружающей среды ($r = 0,30$; $p < 0,05$), т.е. чем выше была температура окружающей среды в холодный период времени, тем выше был уровень фибриногена (рис. 4.10.).

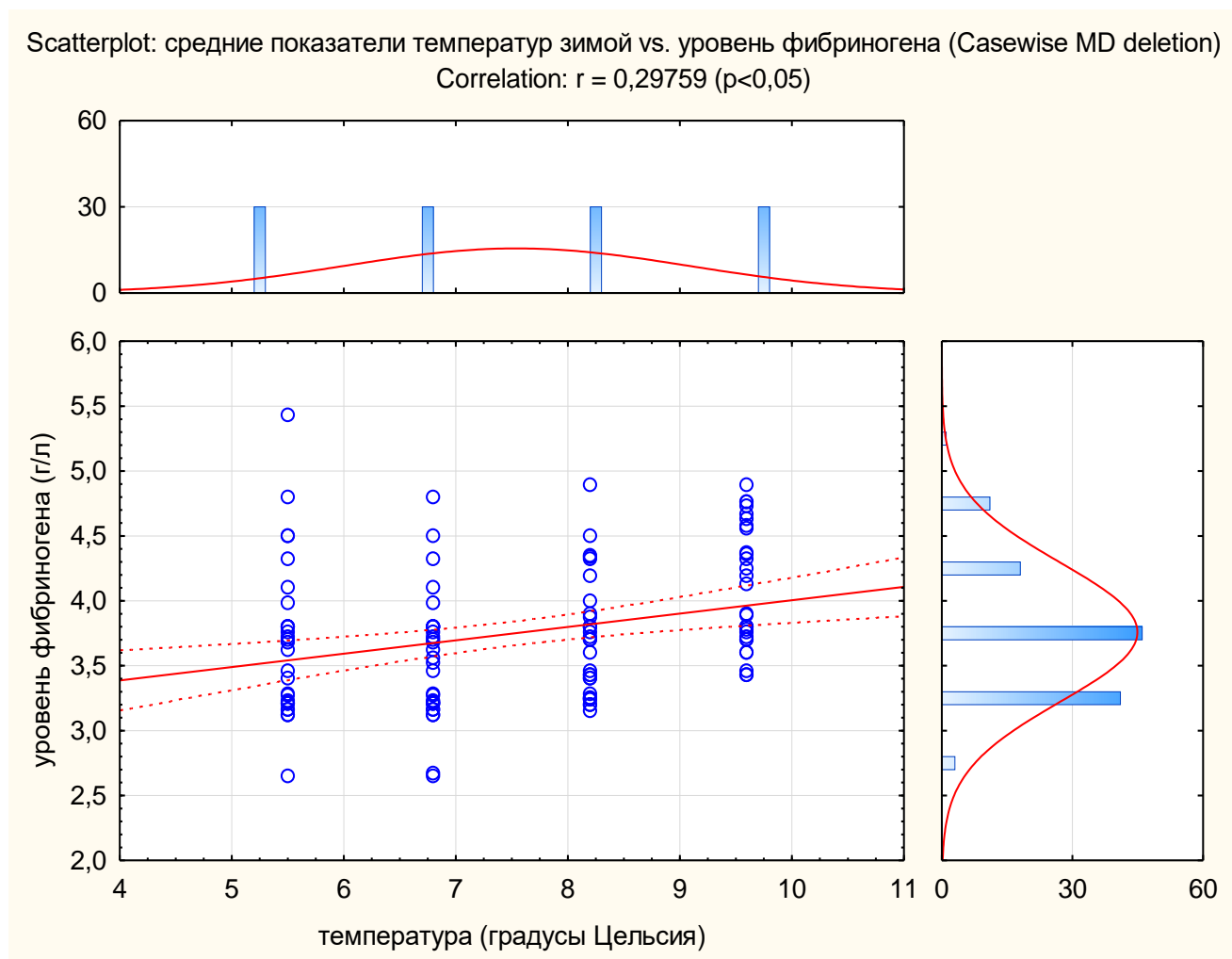


Рисунок 4.10.- Зависимость уровня фибриногена от средней температуры зимы (по критерию Пирсона)

Наши исследования показали, что у детей с ГИЭ II и III степени в раннем неонатальном периоде, который приходится на холодную часть года, имелись изменения в свертывающейся системе. Особенно хотелось бы отметить время кровотечения и уровень фибриногена, который увеличивается. Это может быть связано с тем, что эти дети из условия хронической внутриутробной гипоксии и интранатальной асфиксии.

Дисперсионный анализ результатов исследования свёртывающей системы у детей, родившихся в жаркие месяцы (июнь, июль, август), показали незначительную динамику изменений в отличие от динамики, которая была выявлена у детей, рождённых в зимние месяцы (декабрь, январь, февраль) (таблица 4.9.).

Таблица 4.9.- Показатели свёртывающей системы у новорождённых детей с ГИЭ в конце раннего неонатального периода в летний период (M±m)

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотечения (мин.)	3,2±0,1	3,2±0,1 p1>0,05	3,3±0,1 p1>0,05 p2>0,05	4,0±0,1 p1<0,001 p2<0,001 p3<0,01	<0,001
Фибрин (г/л)	20,8±2,4	21,2±2,4	21,6±2,4	22,6±2,4	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,92±0,08	4,08±0,09 p1<0,05	4,21±0,08 p1<0,001 p2>0,05	4,98±0,07 p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001	<0,001
Тромботест (ст)	4,4±0,1	4,6±0,1	4,6±0,1	4,4±0,1	>0,05
Время рекальцификации (с)	83,3±3,2	79,7±1,3 p1>0,05	81,8±0,9 p1<0,001 p2>0,05	82,2±0,7 p1>0,05 p2<0,001 p3>0,05	<0,001
Протромбиновое время (с)	20,9±0,3	24,0±0,5	25,6±0,4	25,3±0,4	>0,05
Протромбиновый индекс	89,1±0,4	86,2±0,6	86,5±0,6	84,7±0,7	>0,05
Толерантность к гепарину	704,6±7,7	698,4±6,6 p1<0,001	708,8±4,5 p1<0,001 p2>0,05	715,6±4,6 p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
МНО	2,11±0,07	2,11±0,07 p1<0,01	2,24±0,05 p1<0,001 p2>0,05	2,30±0,05 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
АЧТВ (с)	34,5±0,6	35,9±0,3 p1>0,05	36,8±0,3 p1<0,01 p2>0,05	36,1±0,3 p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2010 года; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2011 года; p₃ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2012 года; (p₁-p₃ - по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно из таблицы у доношенных новорождённых с перенесенной ГИЭ II и III-степени имеется достоверное удлинение времени кровотечения, снижение толерантности плазмы к гепарину, укорочение времени рекальцификации более выражено в жаркий период года ($<0,001$). Показатель фибриногена тоже имеет явную динамику, т.е. чем выше температура, тем выше фибриноген ($<0,001$). Показатели МНО и АЧТВ также изменяются в зависимости от температуры окружающей среды ($<0,001$; $<0,01$). Остальные показатели (фибрин, тромботест, протромбиновое время и протромбиновый индекс) не меняются ($>0,05$).

Корреляционный анализ выявил, что в зависимости от средних температур летом изменяются фибриноген и протромбиновый индекс. При этом необходимо отметить, что в отличие от зимнего периода в летний период наблюдается противоположная реакция фибриногена. В летнее время, чем выше была средняя температура лета, тем ниже были показатели уровня фибриногена (таблица 4.10.).

Таблица 4.10.- Корреляционная матрица показателей свертывающей системы в летний период времени (по критерию Пирсона)

Температура											
Время кровотеч.											
Фибрин											
Фибриноген	-0,22	0,38	0,24								
Тромботест											
Время рекальц.		-0,25									
Протр. Время				0,26							
Протр. Индекс	0,21	-0,18		-0,21			-0,26				
Тол. к гепарину											
МНО							0,19	-0,31	0,20		
АЧТВ							0,26		0,20		
Даны только значения при $p<0,05$	Температура	Время кр/г	Фибрин	Фибриноген	Тромботест	Время ре-Са	Протр. вр.	Протр. инд.	Тол. к гепар.	МНО	АЧТВ

При этом, если в зимнее время зависимости времени кровотоечения от фибриногена не было выявлено, то в летнее время обнаружена прямая корреляционная связь, т.е. чем ниже уровень фибриногена, тем короче время кровотоечения.

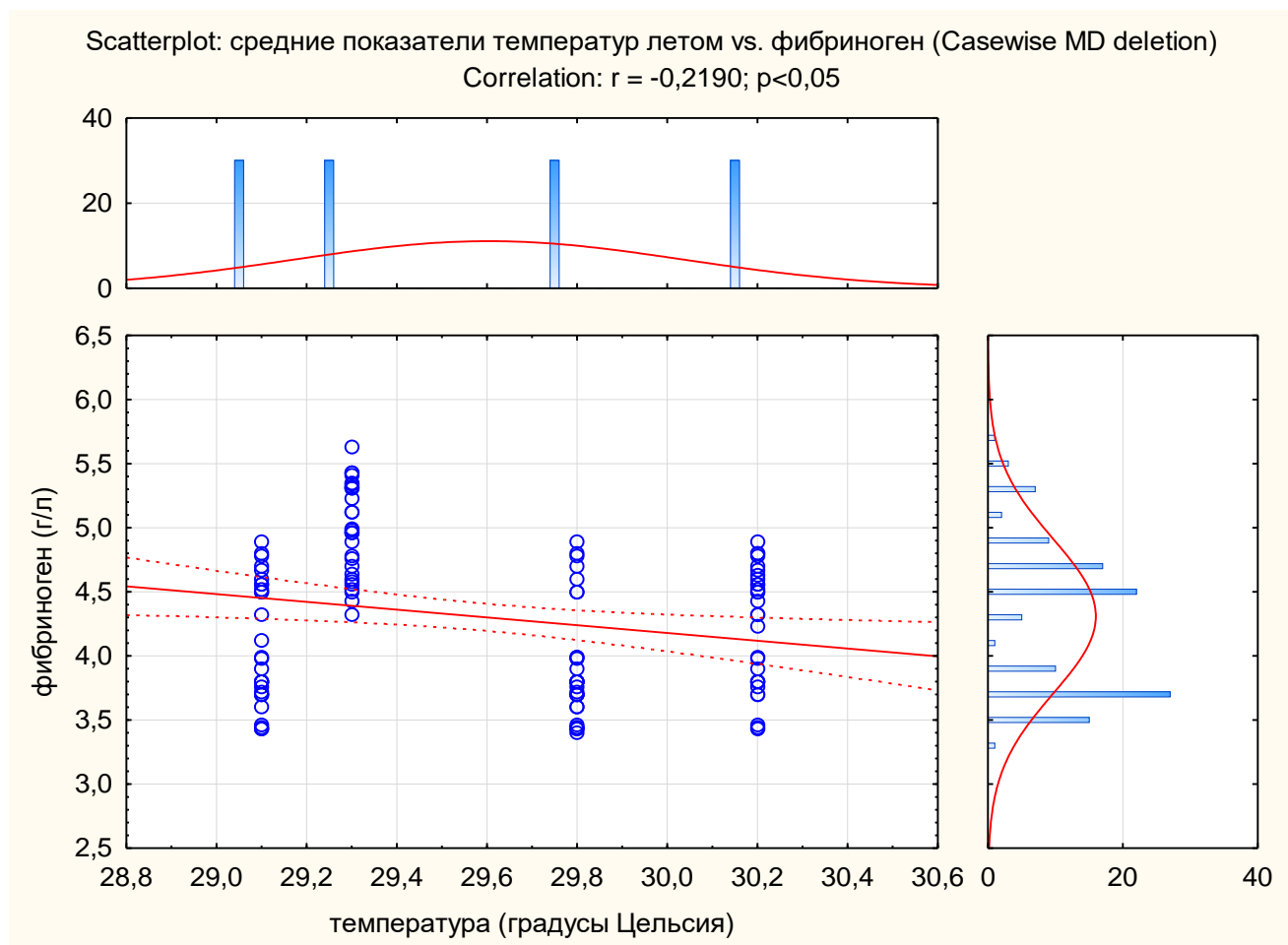


Рис. 4.11. - Зависимость уровня фибриногена от средней температуры летом

Наши исследования показали, что у детей с неонатальной энцефалопатией II и III-степени в раннем неонатальном периоде, который приходится на холодную часть года, имелись изменения в свертывающей системе. Особенно хотелось бы отметить время кровотоечения и уровень фибриногена, который увеличивается. В тоже время в теплый период года явной динамики времени кровотоечения нет, но при этом уровень фибриногена при жаре снижается. Однако, при сопоставлении температуры за холодный и жаркий период года с уровнем фибриногена, выявлена четкая прямая корреляционная связь ($r = 0,45$; $p < 0,05$) (рисунок 4.12.).

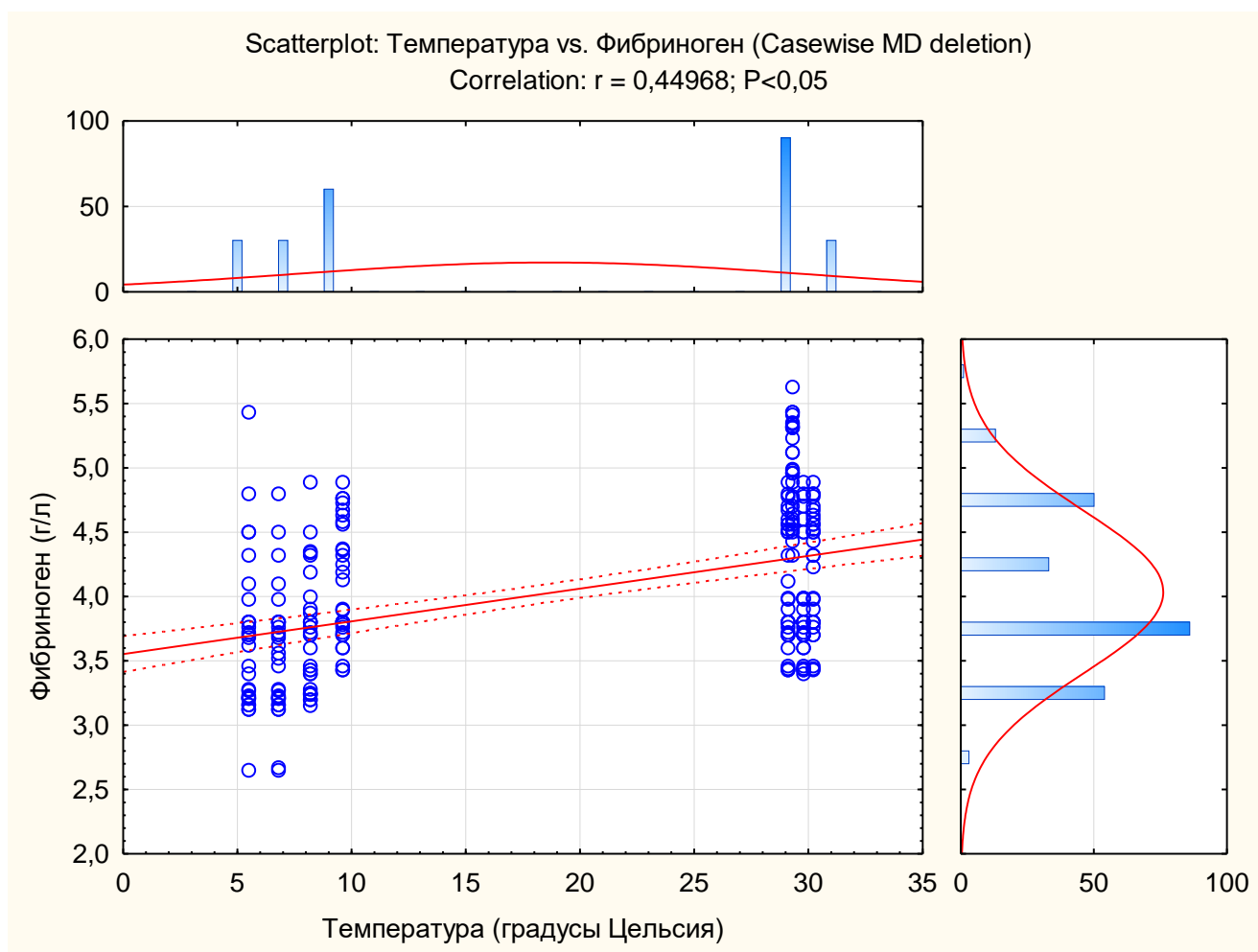


Рисунок 4.12. -Зависимость уровня фибриногена от средних температур года (по критерию Пирсона)

Наши исследования выявили, что продолжительность кровотечения может увеличиваться как при низких температурах окружающей среды, так и при значительном повышении температуры в летний период времени. В тоже время уровень фибриногена имеет всегда положительную динамику при повышении температуры.

Показатели свертывающей системы крови у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в конце позднего неонатального периода в зависимости от сезона года.

Анализ результатов наших исследований показали, что в свёртывающей системе новорождённых с ГИЭ II и III-степени, родившихся в зимние месяцы, в конце позднего неонатального периода большинство показателей по годам имеют явные изменения, за исключением фибрина, толерантности плазмы к гепарину, МНО и АЧТВ (табл.4.11.).

Таблица 4.11. -Показатели свёртывающей системы у новорождённых детей с ГИЭ в конце позднего неонатального периода в зимний период (M±m)

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотечения (мин.)	2,7±0,1	2,8±0,1 p1>0,05	3,4±0,1 p1<0,01 p2<0,05	4,0±0,1 p1<0,001 p2<0,001 p3<0,05	<0,001
Фибрин (г/л)	18,6±0,1	18,8±0,2	19,6±0,3	19,0±0,3	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,69±0,05	4,29±0,06 p1<0,001	4,47±0,08 p1<0,001 p2>0,05	4,47±0,08 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Тромботест (ст)	4,5±0,1	4,1±0,1 p1>0,05	4,3±0,1 p1>0,05 p2>0,05	3,8±0,1 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Время рекальцификации (с)	74,8±1,6	90,2±0,3 p1<0,001	92,4±0,5 p1<0,001 p2>0,05	95,7±1,0 p1<0,001 p2<0,01 p3>0,05	<0,001
Протромбиновое время (с)	25,0±0,5	21,1±0,5 p1<0,001	23,9±0,4 p1>0,05 p2<0,01	23,4±0,4 p1>0,05 p2<0,05 p3>0,05	<0,001
Протромбиновый индекс	83,3±0,8	83,4±0,7 p1>0,05	85,7±0,5 p1>0,05 p2>0,05	88,0±0,5 p1<0,001 p2<0,001 p3>0,05	<0,001
Толерантность к гепарину	700,4±8,1	700,4±5,7	720,0±6,1	721,3±6,0	>0,05
МНО	2,21±0,05	2,25±0,05	2,34±0,05	2,37±0,05	>0,05
АЧТВ (с)	35,9±0,4	36,0±0,3	36,1±0,3	36,1±0,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2010 года; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2011 года; p₃ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2012 года; (p₁-p₃ - по U-критерию Манна-Уитни).

Наши исследования выявили, что у детей с ГИЭ II и III-степени в позднем неонатальном периоде в 2012 -2013 годах, где наблюдался самый холодный пик температуры воздуха (5,5⁰;6,8⁰) по сравнению с другими годами, имели явные изменения в свёртывающей системе крови: это время кровотечения, фибриноген, время рекальцификации, тромбиновое время и протромбиновый индекс (<0,001), которые имели тенденцию к увеличению. Что касается фибрина, толерантность

плазмы к гепарину, МНО и АЧТВ в холодный период года оказались стабильными ($>0,05$), что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

Анализ результатов исследования свёртывающей системы у новорождённых с ГИЭ III-степени, родившихся в жаркие месяцы (июнь-август 2012-2013), по годам, показали явную динамику изменений, где пик солнечной активности составил (30,2⁰;29,8⁰) в отличие от других годов. (таблица 4.12.).

Таблица 4.12.- Показатели свёртывающей системы у новорождённых детей с ГИЭ в конце позднего неонатального периода в летний период (M±m)

Показатель	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	P
Время кровотечения	3,3±0,1	3,3±0,1	3,3±0,1	3,3±0,1	>0,05
Фибрин (г/л)	17,5±0,2	20,1±0,4 p1<0,001	20,3±0,4 p1<0,001 p2>0,05	22,2±0,5 p1<0,001 p2<0,05 p3>0,05	<0,001
Фибриноген (г/л)	3,82±0,04	4,29±0,09 p1<0,01	4,38±0,09 p1<0,001 p2>0,05	4,44±0,08 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Тромботест (ст)	4,4±0,1	4,7±0,1 p1>0,05	4,8±0,1 p1<0,05 p2>0,05	4,6±0,1 p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05	<0,01
Время рекальцификации (с)	73,6±1,3	84,2±1,1 p1<0,001	78,3±1,2 p1>0,05 p2<0,05	76,6±1,3 p1>0,05 p2<0,001 p3>0,05	<0,001
Протромбиновое время (с)	20,5±0,3	25,5±0,4 p1<0,001	24,8±0,5 p1<0,001 p2>0,05	25,8±0,4 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Протромбиновый индекс	85,2±0,7	87,2±0,5 p1>0,05	87,0±0,6 p1>0,05 p2>0,05	84,4±0,7 p1>0,05 p2<0,05 p3>0,05	<0,05
Толерантность к гепарину	698,7±5,9	706,9±5,7	700,5±5,7	703,1±5,4	>0,05
МНО	2,00±0,09	2,24±0,05	2,13±0,05	2,20±0,04	>0,05
АЧТВ (с)	30,8±0,6	36,1±0,3 p1<0,001	35,7±0,3 p1<0,001 p2>0,05	35,0±0,3 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2010 года; p2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению данными 2011 года; p3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2012 года; (p1-p3 - по U-критерию Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что основные динамические изменения в летнем периоде происходят со всеми показателями, кроме времени кровотечения, толерантности плазмы к гепарину и МНО. В то же время летом изменения происходят с фибрином, фибриногеном, временем рекальцификации, тромбиновым временем и АЧТВ ($<0,001$), которые увеличивались.

Проведенные нами лабораторные исследования позволили установить, что у новорождённых с ГИЭ II и III-степени в раннем и позднем неонатальном периоде в летнее время отмечалось гиперкоагуляция по АЧТВ (35-36,8с.), которая превышала возрастную норму. Протромбиновое время и фибриноген у всех новорождённых тоже превышала возрастную норму (25-25,6с. при норме 15-18с.) (3,8-4,9г/л при норме 1,25-3,0г/л). Наличие гиперкоагуляции свидетельствует о том, что у новорождённых в основном с ГИЭ III-степени в позднем неонатальном периоде имеется напряженность систем гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что у новорождённых с ГИЭ II и III-степени в ранний и поздний неонатальный период имеется напряженность системы гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови, что может привести к первой фазе ДВС синдрома, которая до определённого момента может быть мало выражена клинически.

Сравнительные показатели гемостаза у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией между зимним и летним периодом

Для того, чтобы выяснить влияет ли климат на свёртывающую систему крови у новорождённых детей с ГИЭ раннего и позднего неонатального периода мы провели сравнение гемостаза между зимним и летним периодом каждого года (таблица 4.13., 4.14.).

Таблица 4.13.- Больные раннего неонатального периода

Показатель	2010 (n=60)			2011 (n=60)			2012 (n=60)			2013 (n=60)		
	Зима	лето	p	зима	лето	p	зима	лето	p	зима	лето	P
Время кр/теч.	2,7±0,1	3,2±0,1	<0,01	2,7±0,1	3,2±0,1	<0,05	3,0±0,1	3,3±0,1	>0,05	4,0±0,1	4,0±0,1	>0,05
Фибрин	20,6±2,4	20,8±2,4	>0,05	15,7±0,2	21,2±2,4	<0,001	16,5±0,4	21,6±2,4	<0,001	17,3±0,3	22,6±2,4	<0,001
Фибриноген	4,08±0,08	3,92±0,08	>0,05	3,71±0,08	4,08±0,09	<0,01	3,67±0,11	4,21±0,08	<0,001	3,55±0,09	4,98±0,07	<0,001
Тромбо-тест	4,2±0,1	4,4±0,1	>0,05	4,2±0,1	4,6±0,1	<0,01	4,6±0,1	4,6±0,1	>0,05	4,6±0,1	4,4±0,1	>0,05
Время рекальциф.	82,3±1,4	83,3±3,2	>0,05	86,7±1,1	79,7±1,3	<0,001	91,3±0,4	81,8±0,9	<0,001	89,1±0,6	82,2±0,7	<0,001
Протром. время	24,1±0,4	20,9±0,3	<0,001	22,2±0,5	24,0±0,5	<0,01	23,6±0,6	25,6±0,4	<0,001	24,4±0,4	25,3±0,4	>0,05
Протром. индекс	78,8±1,9	89,1±0,4	<0,001	82,0±1,2	86,2±0,6	<0,05	83,4±0,7	86,5±0,6	<0,001	85,2±0,6	84,7±0,7	>0,05
Толер. к гепарину	695,1±9,0	704,6±7,7	>0,05	723,0±8,9	698,4±6,6	<0,05	738,4±7,3	708,8±4,5	<0,001	743,9±6,5	715,6±4,6	<0,001
МНО	2,21±0,05	2,11±0,07	>0,05	1,72±0,04	2,11±0,07	<0,001	1,76±0,04	2,24±0,05	<0,001	1,83±0,04	2,30±0,05	<0,001
АЧТВ	34,6±0,6	34,5±0,6	>0,05	33,7±0,3	35,9±0,3	<0,001	35,0±0,3	36,8±0,3	<0,001	35,0±0,3	36,1±0,3	<0,005

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей в раннем неонатальном периоде между зимним и летним периодом (по U-критерию Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что при сравнительном показании гемостаза у новорожденных с ГИЭ II и III-степени большинство показателей свёртывающей системы крови в зависимости от сезона и года меняются. Время кровотечения в 2010 и 2011 годы между зимним и летним периодом был наименьшим (<0,01; <0,05). Что касается фибрина, фибриногена, время рекальцификации, МНО и АЧТВ, то в 2011, 2012 и 2013 годах показали максимальные отличия между зимним и летним периодом (<0,001). Протромбиновое время и протромбиновый индекс в 2010 году по

сравнению с другими годами показали свои максимальные отличия ($<0,001$), ($<0,01$), Тромботест показал значительное отличие в 2011 году ($<0,01$). Максимальное отличие толерантности плазмы к гепарину был в 2012 и 2013 годы ($<0,001$), по сравнению с 2011г. ($<0,05$).

Таким образом, по девяти компонентам свёртывающей системы имеется динамика изменений по годам и сезоном, что может быть связано с температурными режимами.

Таблица 4.14. -Больные позднего неонатального периода

Показатель	2010 (n=60)			2011 (n=60)			2012 (n=60)			2013 (n=60)		
	зима	лето	p	зима	Лето	p	Зима	Лето	p	зима	Лето	P
Время кр/теч.	2,7±0,1	3,3±0,1	<0,001	2,8±0,1	3,3±0,1	<0,01	3,4±0,1	3,3±0,1	>0,05	4,0±0,1	3,3±0,1	<0,001
Фибрин	18,6±0,1	17,5±0,2	<0,001	18,8±0,2	20,1±0,4	>0,05	19,6±0,3	20,3±0,4	>0,05	19,0±0,3	22,2±0,5	<0,001
Фибриноген	3,69±0,05	3,82±0,04	<0,01	4,29±0,06	4,29±0,09	>0,05	4,47±0,08	4,38±0,09	>0,05	4,47±0,08	4,44±0,08	>0,05
Тромботест	4,5±0,1	4,4±0,1	>0,05	4,1±0,1	4,7±0,1	<0,001	4,3±0,1	4,8±0,1	<0,001	3,8±0,1	4,6±0,1	<0,001
Время рекальциф.	74,8±1,6	73,6±1,3	>0,05	90,2±0,3	84,2±1,1	<0,001	92,4±0,5	78,3±1,2	<0,001	95,7±1,0	76,6±1,3	<0,001
Протромб. время	25,0±0,5	20,5±0,3	<0,001	21,1±0,5	25,5±0,4	<0,001	23,9±0,4	24,8±0,5	>0,05	23,4±0,4	25,8±0,4	<0,001
Протромб. индекс	83,3±0,8	85,2±0,7	>0,05	83,4±0,7	87,2±0,5	<0,001	85,7±0,5	87,0±0,6	>0,05	88,0±0,5	84,4±0,7	<0,001
Толер. к гепарину	700,4±8,1	698,7±5,9	>0,05	700,4±5,7	706,9±5,7	>0,05	720,0±6,1	700,5±5,7	<0,05	721,3±6,0	703,1±5,4	>0,05
МНО	2,21±0,05	2,00±0,09	>0,05	2,25±0,05	2,24±0,05	>0,05	2,34±0,05	2,13±0,05	<0,01	2,37±0,05	2,20±0,04	<0,05
АЧТВ	35,9±0,4	30,8±0,6	<0,001	36,0±0,3	36,1±0,3	>0,05	36,1±0,3	35,7±0,3	>0,05	36,1±0,3	35,0±0,3	<0,05

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей в позднем неонатальном периоде между зимним и летним периодом (по U-критерию Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что по сравнению с ранним неонатальным периодом в позднем неонатальном периоде имеются незначительные отличия между зимним и летним периодом. Так, показатели фибрина и времени кровотечения показали своё максимальное отличие в зависимости от сезона в 2010 и 2013г.(<0,001), а время кровотечения незначительно отличался в 2011 году (<0,01). Тромботест и время рекальцификации показали максимальные отличия в 2011, 2012 и 2013 годах (<0,001), протромбиновое время в 2010, 2011 и 2013 гг.(<0,001), протромбиновый индекс в 2011 и 2013 годы (<0,001).

Что касается АЧТВ, то максимальное отличие показал в 2010 году (<0,001), по сравнению с 2013г. (<0,05). Незначительное отличие толерантности плазмы к гепарину в 2012 году (<0,05), МНО в 2012г. (<0,01) и 2013 г. (<0,05).

Таким образом, по всем компонентам свёртывающей системы крови имеются динамика изменений по годам. Проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией, особенно с II и III-степени тяжести.

Сравнительные показатели гемостаза у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией и здоровых новорожденных в конце раннего и позднего неонатального периода

Мы провели сравнительные показатели гемостаза между здоровыми новорожденными и больными с гипоксически ишемической энцефалопатией раннего и позднего неонатального периода в зимний и летний период каждого года (таблицы 4. 15, 4.16, 4.17, 4.18.).

Таблица 4.15.- Зима ранний неонатальный период

Показатель	2010 (n=60)			2011 (n=60)			2012 (n=60)			2013 (n=60)		
	Здоров	Больные	p	здоров	больные	P	здоров	больные	p	здоров	больные	P
Врем.к р/гч	3,2±0,1	2,7±0,1	<0,01	3,0±0,1	2,7±0,1	>0,05	3,5±0,1	3,0±0,1	<0,01	3,6±0,1	4,0±0,1	<0,05
Фибрин	17,4±0,2	20,6±2,4	<0,01	17,3±0,2	15,7±0,2	<0,01	17,6±0,2	16,5±0,4	<0,05	17,4±0,2	17,3±0,3	>0,05
Фибриног.	3,57±0,06	4,08±0,08	<0,001	3,35±0,09	3,71±0,08	>0,05	2,99±0,12	3,67±0,11	<0,01	2,62±0,08	3,55±0,09	<0,001
Тромботест	4,0±0,1	4,2±0,1	>0,05	4,0±0,1	4,2±0,1	>0,05	4,0±0,1	4,6±0,1	<0,01	4,2±0,1	4,6±0,1	<0,01
Время рекал	80,8±3,4	82,3±1,4	>0,05	77,2±1,3	86,7±1,1	<0,01	75,7±1,5	91,3±0,4	<0,01	79,1±1,2	89,1±0,6	<0,001
Прот. время	15,9±0,3	24,1±0,4	<0,001	15,5±0,3	22,2±0,5	<0,01	16,5±0,2	23,6±0,6	<0,01	15,8±0,3	24,4±0,4	<0,001
Прот. индекс	87,1±0,7	78,8±1,9	<0,01	87,8±0,8	82,0±1,2	<0,01	86,8±0,7	83,4±0,7	<0,01	88,9±0,8	85,2±0,6	<0,001
Толер. к гепар.	746,8±9,9	695,1±9,0	<0,001	740,1±8,9	723,0±8,9	>0,05	749,0±8,5	738,4±7,3	>0,05	773,5±9,6	743,9±6,5	<0,05
МНО	0,98±0,02	2,21±0,05	<0,001	0,96±0,02	1,72±0,04	<0,01	0,96±0,02	1,76±0,04	<0,01	0,99±0,02	1,83±0,04	<0,001
АЧТВ	29,6±0,6	34,6±0,6	<0,001	29,8±0,6	33,7±0,3	<0,01	30,7±0,6	35,0±0,3	<0,01	30,5±0,6	35,0±0,3	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между здоровыми и больными детьми в ранний неонатальный период (по U-критерию Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что большинство показателей свёртывающей системы крови между здоровыми и больными новорожденными в ранний неонатальный период зимой меняются, особенно в 2012 и 2013гг., где наблюдался самый пик температуры воздуха (5,5⁰; 6,8⁰). Протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО и АЧТВ у новорожденных с ГИЭ все четыре года увеличивались по сравнению со здоровыми (<0,001). Максимальные отличия время

рекальцификации были в 2011 (8,2⁰C), 2012(5,5⁰C) и 2013(6,8⁰C) гг. (<0,001). Фибриноген показал максимальное отличие в 2010(9,6⁰C), 2012 (5,5⁰C) и 2013годы (6,8⁰C) (<0,001). Что касается тромботеста, то в 2012 году показал максимальное отличие (<0,001). Максимальное отличие фибрина в 2011 году(<0,001), по сравнению с 2010, 2012гг.(<0,01,<0,05). Толерантность плазмы к гепарину показал свое максимальное отличие в 2010 (<0,001) году и в 2013 году (<0,05).

Таблица 4.16.- Зима поздний неонатальный период

Показатель	2010 (n=60)			2011 (n=60)			2012 (n=60)			2013 (n=60)		
	Здо р	бол ьные	р	здор.	бол ьные	р	здор.	бол ьные	Р	здор	бол ьные	Р
Время кр/теч.	3,6±0,1	2,7±0,1	<0,001	3,2±0,1	2,8±0,1	<0,05	3,7±0,1	3,4±0,1	<0,05	3,6±0,1	4,0±0,1	<0,05
Фибрин	17,8±0,2	18,6±0,1	<0,01	18,0±0,2	18,8±0,2	<0,01	17,6±0,2	19,6±0,3	<0,001	17,6±0,2	19,0±0,3	<0,001
Фибриноген	3,14±0,09	3,69±0,05	<0,001	2,93±0,07	4,29±0,06	<0,001	2,84±0,10	4,47±0,08	<0,001	2,57±0,09	4,47±0,08	<0,001
Тромбот.	4,3±0,1	4,5±0,1	>0,05	4,5±0,1	4,1±0,1	<0,05	4,2±0,1	4,3±0,1	>0,05	4,5±0,1	3,8±0,1	<0,001
Время рекальц.	79,1±1,8	74,8±1,6	<0,05	79,6±1,5	90,2±0,3	<0,001	78,8±1,4	92,4±0,5	<0,001	80,4±1,4	95,7±1,0	<0,001
Протромб . Время	16,8±0,2	25,0±0,5	<0,001	17,2±0,2	21,1±0,5	<0,001	16,5±0,2	23,9±0,4	<0,001	16,8±0,2	23,4±0,4	<0,001
Протр. индекс	86,6±0,9	83,3±0,8	<0,01	86,7±0,7	83,4±0,7	<0,01	87,7±0,8	85,7±0,5	<0,01	87,5±0,9	88,0±0,5	>0,05
Толер. к гепарину	701,2±8,8	700,4±8,1	>0,05	723,3±9,8	700,4±5,7	<0,05	726,1±9,4	720,0±6,1	>0,05	745,0±11,1	721,3±6,0	<0,05
МНО	0,96±0,02	2,21±0,05	<0,001	0,99±0,02	2,25±0,05	<0,001	0,99±0,02	2,34±0,05	<0,001	1,00±0,02	2,37±0,05	<0,001
АЧТВ	29,2±0,7	35,9±0,4	<0,001	31,2±0,7	36,0±0,3	<0,001	30,4±0,7	36,1±0,3	<0,001	31,5±0,6	36,1±0,3	<0,001

Примечание: р - статистическая значимость различий показателей между здоровыми и больными детьми в поздний неонатальный период (по U-критерию Манна-Уитни).

По сравнению с ранним неонатальным периодом в позднем неонатальном периоде имеются значительные отличия показателей гемостаза между здоровыми и больными новорожденными за все четыре года, особенно фибриноген, протромбиновое время, МНО и АЧТВ, которые у больных новорожденных детей повышались ($<0,001$). Время рекальцификации показал максимальное отличие в 2011(8,2^{0С}), 2012(5,5^{0С}) и 2013(6,8^{0С}) годы($<0,001$), по сравнению с 2010годом (9,6^{0С}) ($<0,05$). Время кровотечения у больных в отличие здоровых был низким.

Таблица 4.17.- Лето ранний неонатальный период

Показатель	2010 (n=60)			2011 (n=60)			2012 (n=60)			2013 (n=60)		
	Здоровые	больные	p	здоровые	больные	p	здоровые	больные	P	Здоровые	больные	P
Время кр/теч.	3,2±0,1	3,2±0,1	>0,05	3,0±0,1	3,2±0,1	>0,05	3,5±0,1	3,3±0,1	>0,05	2,6±0,1	4,0±0,1	<0,001
Фибрин	17,6±0,2	20,8±2,4	<0,05	17,5±0,2	21,2±2,4	<0,001	17,6±0,2	21,6±2,4	<0,001	17,5±0,2	22,6±2,4	<0,001
Фибриноген	3,60±0,04	3,92±0,08	<0,001	3,16±0,09	4,08±0,09	<0,001	3,16±0,09	4,21±0,08	<0,001	2,64±0,08	4,98±0,07	<0,001
Тромбот.	4,1±0,1	4,4±0,1	>0,05	4,0±0,1	4,6±0,1	<0,001	4,2±0,1	4,6±0,1	<0,001	4,0±0,1	4,4±0,1	<0,005
Время рекальциф	81,4±1,8	83,3±3,2	>0,05	77,5±1,6	79,7±1,3	>0,05	78,3±1,5	81,8±0,9	>0,05	80,5±1,4	82,2±0,7	>0,05
Протромб. Время	16,6±0,3	20,9±0,3	<0,001	16,1±0,3	24,0±0,5	<0,001	16,7±0,2	25,6±0,4	<0,001	16,9±0,2	25,3±0,4	<0,001
Протромб. Индекс	84,3±2,7	89,1±0,4	<0,05	85,2±1,0	86,2±0,6	>0,05	85,5±0,9	86,5±0,6	>0,05	87,0±0,8	84,7±0,7	<0,005
Толер. к гепарину	724,7±10,2	704,6±7,7	>0,05	715,2±9,9	698,4±6,6	>0,05	734,8±8,8	708,8±4,5	<0,001	737,0±9,1	715,6±4,6	<0,005
МНО	0,97±0,02	2,11±0,07	<0,001	0,95±0,02	2,11±0,07	<0,001	0,95±0,02	2,24±0,05	<0,001	0,96±0,02	2,30±0,05	<0,001
АЧТВ	29,7±0,6	34,5±0,6	<0,001	29,0±0,6	35,9±0,3	<0,001	30,3±0,6	36,8±0,3	<0,001	29,3±0,6	36,1±0,3	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между здоровыми и больными детьми в ранний неонатальный период (по U-критерию Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что в ремя кровотечения у больных детей с ГИЭ II и III степени в раннем неонатальном периоде был удлинённым в 2013 году ($<0,001$) ($6,8^{\circ}\text{C}$). Что касается фибрина, фибриногена, МНО, АЧТВ, протромбиновое время, то за все четыре года отмечались максимальные отличия этих показателей ($<0,001$; $<0,05$; $<0,01$) ($9,6^{\circ}\text{C}$; $8,2^{\circ}\text{C}$; $5,5^{\circ}\text{C}$; $6,8^{\circ}\text{C}$), т.е. по сравнению со здоровыми они были высокими.

Таблица 4.18.- Лето поздний неонатальный период

Показатель	2010 (n=60)			2011 (n=60)			2012 (n=60)			2013 (n=60)		
	Здоровые	Больные	p	Здоровые	Больные	p	Здоровые	Больные	p	Здоровые	Больные	p
Время кр/геч.	3,3±0,1	3,3±0,1	>0,05	3,2±0,1	3,3±0,1	>0,05	3,6±0,1	3,3±0,1	>0,05	3,4±0,1	3,3±0,1	>0,05
Фибрин	17,5±0,2	17,5±0,2	>0,05	17,3±0,2	20,1±0,4	<0,001	17,4±0,2	20,3±0,4	<0,001	17,5±0,2	22,2±0,5	<0,001
Фибриноген	3,60±0,06	3,82±0,04	<0,01	3,28±0,08	4,29±0,09	<0,001	3,29±0,10	4,38±0,09	<0,001	2,81±0,08	4,44±0,08	<0,001
Тромбоцит	4,1±0,1	4,4±0,1	>0,05	4,5±0,1	4,7±0,1	>0,05	4,2±0,1	4,8±0,1	<0,001	4,3±0,1	4,6±0,1	<0,05
Время рекальциф.	78,5±1,7	73,6±1,3	<0,05	77,7±1,1	84,2±1,1	<0,001	79,8±1,3	78,3±1,2	>0,05	79,3±1,0	76,6±1,3	>0,05
Протромб. время	16,9±0,3	20,5±0,3	<0,001	16,9±0,2	25,5±0,4	<0,001	16,4±0,2	24,8±0,5	<0,001	16,5±0,3	25,8±0,4	<0,001
Протромб. индекс	87,9±0,7	85,2±0,7	<0,05	84,8±0,8	87,2±0,5	>0,05	87,7±0,6	87,0±0,6	>0,05	86,4±0,8	84,4±0,7	>0,05
Толер. к гепарину	751,1±6,5	698,7±5,9	<0,001	755,4±10,4	706,9±5,7	<0,001	763,9±8,8	700,5±5,7	<0,001	800,2±10,3	703,1±5,4	<0,001
МНО	0,99±0,02	2,00±0,09	<0,001	0,98±0,02	2,24±0,05	<0,001	0,99±0,02	2,13±0,05	<0,001	0,99±0,02	2,20±0,04	<0,001
АЧТВ	30,8±0,6	30,8±0,6	>0,05	31,0±0,6	36,1±0,3	<0,001	31,6±0,4	35,7±0,3	<0,001	31,0±0,6	35,0±0,3	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между здоровыми и больными детьми в поздний неонатальный период (по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ результатов свёртывающей системы летом в поздний неонатальный период показывает, что показатели фибрина, фибриногена, протромбиновое время, толерантность к гепарину, МНО и АЧТВ меняются между здоровыми и больными новорожденными ($<0,001$).

Таким образом, по всем компонентам свёртывающей системы крови между здоровыми и больными новорожденными имеются изменения. Полученные нами результаты указывают на то, что у новорождённых с ГИЭ II и III-степени в ранний и поздний неонатальный период имеется напряженность системы гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови, что может привести к первой фазе ДВС синдрома, которая до определённого момента может быть мало выражена клинически.

Поэтому можно предпологать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией, особенно II и III степени.

Глава 5. Взаимосвязь климатических и клинико-лабораторных сдвигов у новорожденных с ГИЭ

5.1. Климатогеографическая характеристика Таджикистана

Таджикистан расположен в Центральной Азии. Общая площадь Таджикистана – 143 100 квадратных километров. Таджикистан граничит с Афганистаном на юге, Китаем на востоке, Киргизией на севере, и Узбекистаном на западе. Таджикистан не имеет выхода к морю.

География Таджикистана характеризуется обилием гор. Почти 93% территории Таджикистана обладает горным рельефом. Свыше половины территории страны расположено на высоте выше 3 000 метров над уровнем моря.

Таджикистан по характеру поверхности - типичная горная страна с отметками от 300 до 7495 метров над уровнем моря. 93% её территории - горы, относящиеся к высочайшим горным системам Средней Азии: Памирской и Тянь-Шаньской. По данным Э. Ю. Безуглова, И. К. Каюмова /1991,1995/ за счет особенностей рельефа в Таджикистане наблюдается преимущественно вертикальная инверсия воздуха. В результате в Таджикистане отмечаются наиболее высокие значения индекса потенциального загрязнения атмосферы среди республик Центрально-Азиатского региона.

В Таджикистане встречаются почти все климатические зоны - от арктической до субтропической. Климат в республике континентальный. Он характеризуется резкими сезонными колебаниями метеорологических показателей: в течении суток летом температура в долинах колеблется от 20° ночью до 37-40° по Цельсию в дневные часы. В долинах и предгорьях Южного и Северного Таджикистана лето продолжительное и жаркое, абсолютный максимум +46-48°, а зимой на Восточном Памире морозы достигают -44°.

Климат для Таджикистана характеризуется продолжительным жарким летом, дождливой весной, теплой осенью и континентальной зимой с различным количеством осадков.

В низменностях Таджикистана в июле средняя температура воздуха составляет от 23°C до 30°C, в январе температура воздуха в этих же местах составляет от -1°C до 3°C. В среднем количество осадков в каждой конкретной области Таджикистана составляет от 700 до 1 600 миллиметров.

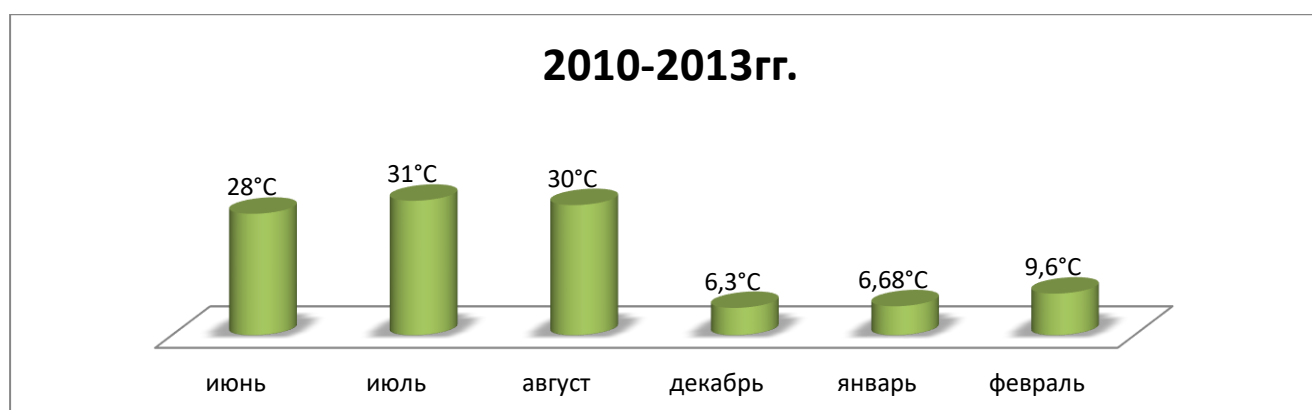
Зимой климат Таджикистана формируется под влиянием холодного континентального сибирского и относительно теплого и влажного океанического воздуха, поступающего с запада. Летом климат определяется значительной солнечной радиацией теплым, сухим, тропическим воздухом, образующимся над пустынями Передней и Средней Азии, утепляет равнины республики.

Высокие горы задерживают холодный воздух, поступающий зимой из Сибири. Поэтому здесь более высокие зимние температуры. Характерные черты климата Таджикистана - большие суточные и сезонные колебания температуры и сухость воздуха. Разница летних и зимних среднемесячных температур, например, достигает 28-30°.

Климат г. Душанбе континентальный и относится к числу предгорных. Лето - довольно жаркое, зима - умеренная. Душанбе расположен в средней части Гиссарской долины, которая с севера и востока надежно защищена горами от потока холодных сибирских циклонов.

В промежуток времени с 2010 по 2013 гг. наиболее холодными месяцами оказались декабрь /+6°/ и январь /+7°/, а наиболее жаркие - июль /31°/, август /30°/. Таблица 5.1.

Таблица 5.1.- Наиболее жаркие и холодные дни за 4-года



В настоящее время можно с большой степенью уверенности отметить, что климат Земли изменяется. Общая глобальная температура в самых нижних 8 км атмосферы повысилась. Глобальная средняя приземная температура за последнее столетие возросла на $0,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$ (рис.5.1). Современные темпы повышения температуры составляют примерно $0,15^\circ\text{C}$ в десятилетие.

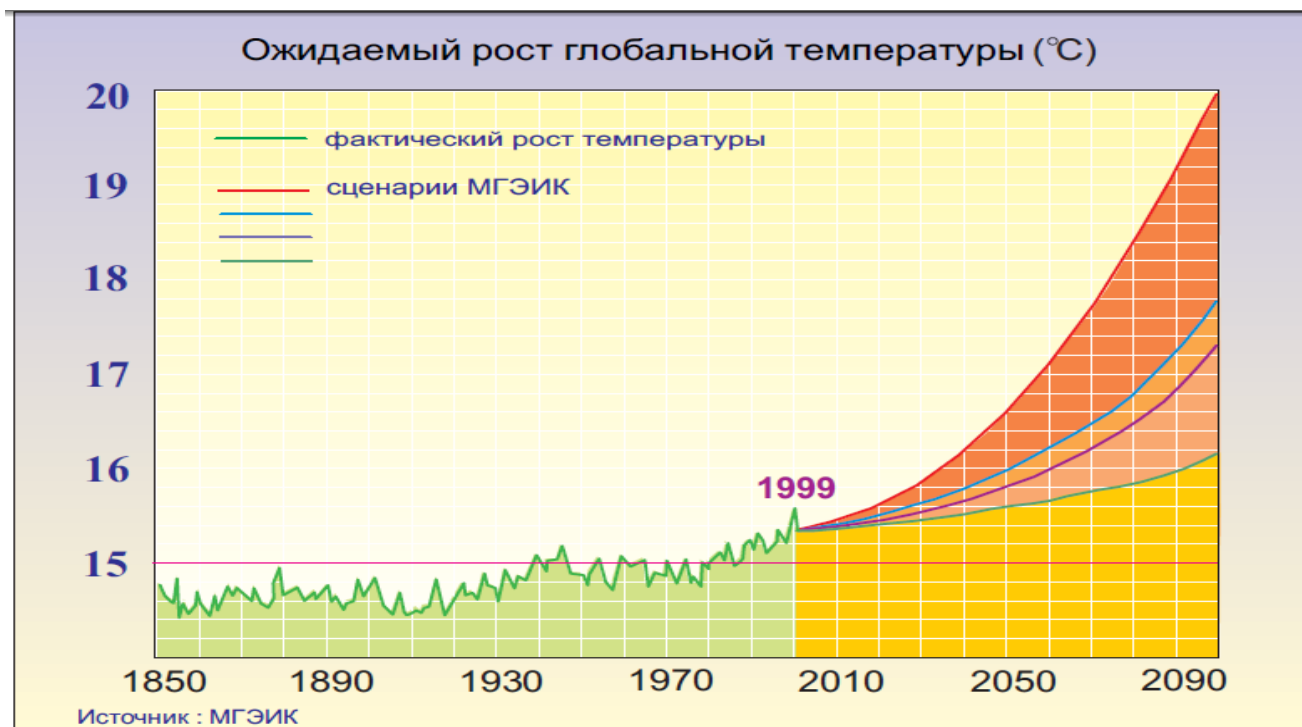


Рисунок 5.1. –МГЭИК-Межправительственная группа Экспертов по изменению климата

Диапазон суточных температур уменьшается во многих точках земного шара. В среднем, минимальные температуры возрастают примерно в два раза быстрее максимальных ($0,2$ против $0,1^\circ\text{C}$ в десятилетие). Отмечено повышение максимальных температур воздуха, увеличение количества жарких дней почти на всех территориях суши.

В Таджикистане за этот период ледники существенно уменьшились, что во многом обусловило обострение проблемы водных ресурсов Центральной Азии, включая кризис Аральского моря.

По данным Межправительственной группы по изменению климата (IPCC) [107] прогнозируется, что глобальная средняя температура повысится на $1,4\text{--}5,8^\circ\text{C}$ с 1990 по 2100 гг. (IPCC, 2001a). Этот диапазон отражает не только

неопределенность моделей изменения климата, но также разные сценарии по выбросам парниковых газов и двуокиси серы в следующие 100 лет, основываясь на различных предположениях роста численности населения и социально экономического развития. Изменение климата оказывает прямое воздействие на состояние здоровья населения планеты, увеличиваются заболеваемость и смертность в связи со сложностью приспособления организма к новым климатическим условиям[28].

5.2. Взаимосвязь сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза у здоровых новорожденных

По данным гидрометцентра г. Душанбе значения температур представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1.- Средние температуры воздуха в г. Душанбе за исследуемый период (°C)

Месяцы	2010		2011		2012		2013	
	день	ночь	день	ночь	день	ночь	день	ночь
Декабрь*	16,5	0	9	2	11,5	1	9	1,5
Январь	13	7	15,5	8	4,5	-1	5,5	1
Февраль	13	8	8	7	11,5	5,5	12,5	11,5
Сред. значение	9,6		8,2		5,5		6,8	
Июнь	33,5	26,5	31	22,5	32,5	25	31,5	22,5
Июль	33,5	26	35,5	26	35,5	26	34,5	27,5
Август	34,5	25	34	25,5	36	26	34	26
Сред. значение	29,8		29,1		30,2		29,3	

Примечание: * - декабрь предыдущего года.

Полученные результаты показали, что в свёртывающей системе здоровых детей, родившихся в зимние месяцы, в конце раннего неонатального периода большинство показателей по годам не меняются, т.е. являются стабильными за исключением двух показателей – времени кровотечения и фибриногена. Наиболее длительное кровотечение наблюдались в 2012 и 2013гг. ($<0,05$), где наблюдался самый холодный пик температуры воздуха ($+5,5^{\circ}\text{C}$; $+6,8^{\circ}\text{C}$) (рис. 5.3; 5.4).

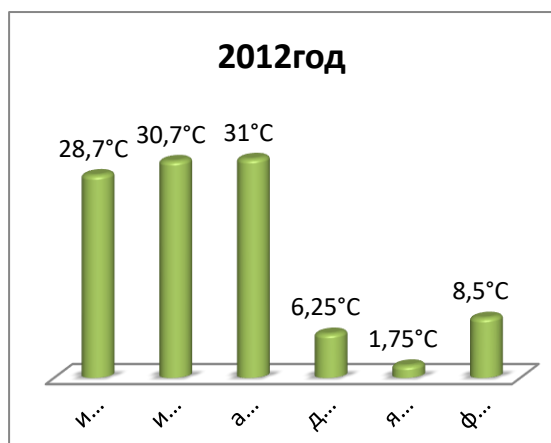


Рисунок 5.10.-Наиболее жаркие и холодные дни 2012 года

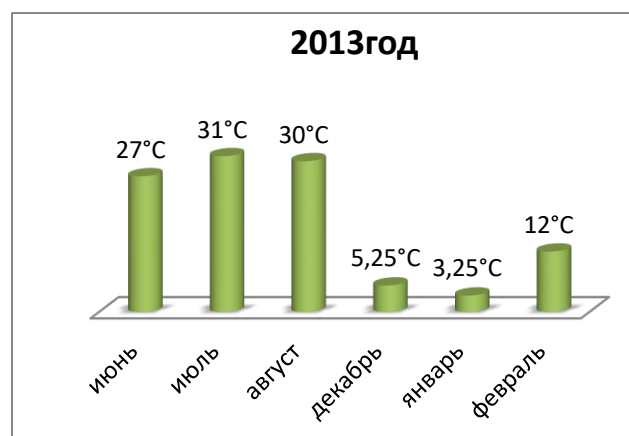


Рисунок 5.11.-Наиболее жаркие и холодные дни за 2013 год

Что касается фибриногена, то он показал своё максимальное значение в 2010 и 2011 гг. ($<0,001$) ($+9,6^{\circ}\text{C}$; $+8,2^{\circ}\text{C}$), а минимальное в 2012 и 2013 гг. ($+5,5^{\circ}\text{C}$; $+6,8^{\circ}\text{C}$) (рис.5.5; 5.6.).

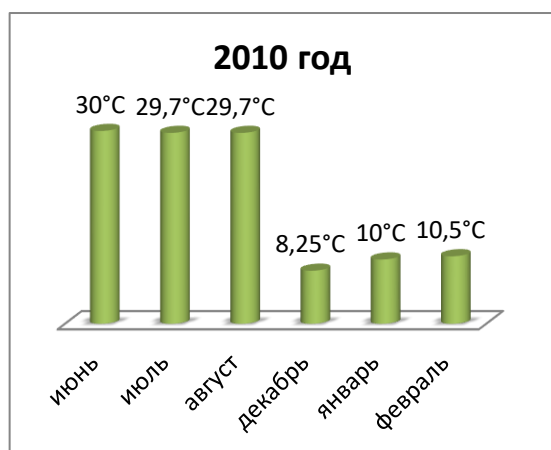


Рисунок 5.12.Наиболее жаркие и холодные дни за 2010 год

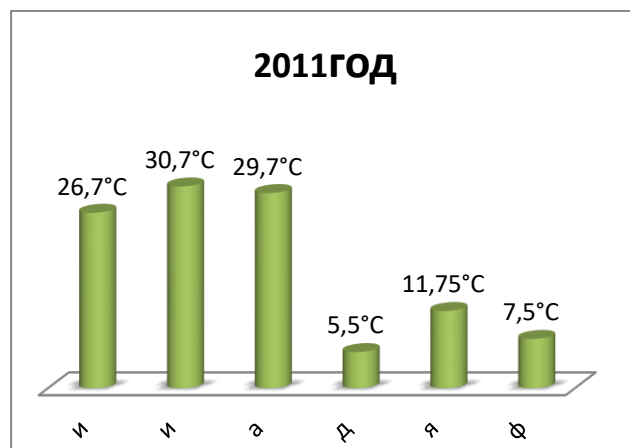


Рисунок 5.13. Наиболее жаркие и холодные дни за 2011 год

Остальные показатели свёртывающей системы (время рекальцификации, протромбиновый индекс, фибрин, толерантность плазмы к гепарину, тромбиновое время, МНО и АЧТВ) у здоровых детей, родившихся в зимние месяцы, в конце раннего неонатального периода оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки, что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

В свёртывающей системе здоровых детей, родившихся в летние месяцы, в конце раннего неонатального периода показали, что наиболее длительное кровотечение наблюдалось в 2012 ($+30,2^{\circ}\text{C}$), в отличие от 2010-2011

годов(+29,8⁰С; +29,1⁰С), при этом среднее значение кровотечений летом 2013 года было наименьшем (<0,001) (+29,3⁰С). Самый жаркий пик воздуха наблюдался в 2012 году (+30,2⁰С). Фибриноген своё максимальное значение показал в 2010 году (<0,001) (+29,8⁰С), а минимальное в 2013 году (+29,3⁰С).

У здоровых детей в конце позднего неонатального периода в зимнее время отмечаются явные изменения фибриногена, который показал максимальное значение в 2010 году(+9,6⁰С), а минимальное в 2013г (<0,001) (+6,8⁰С). Толерантность плазмы к гепарину имеет небольшую динамику: минимальное значение в 2010 году (+9,6⁰С), а максимальное в 2013 (<0,05) (+6,8⁰С). Остальные показатели свёртывающей системы (время рекальцификации, протромбиновый индекс, фибрин, тромбиновое время, МНО и АЧТВ) в холодный период времени оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки, что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

Результаты исследования свёртывающей системы у здоровых детей в конце позднего неонатального периода, родившихся в жаркие месяцы показали, что имеется тенденция увеличения времени кровотечения и фибриногена с повышением температуры. Исследование показало, максимальное среднестатистическое повышение температуры воздуха до +30,2⁰С выпадает на летний сезон 2012 года, что соответствует данным по длительному времени кровотечения и повышению количества фибриногена. В 2010 году среднестатистическое повышение температуры воздуха в летний период составил +29,8⁰С, что доказывает укорочению времени кровотечения. В 2013 году среднестатистическое повышение температуры воздуха составило +29,3⁰С, что также повлияло на незначительному спадению времени кровотечения. Таким образом, чем выше температура воздуха, тем время кровотечения удлиняется.

Сравнение сезонной динамики гемостаза в 2010-2013гг. обнаруживает черты сходства и различия. Сходство проявляется в том, что наиболее тромбоопасным является летний период, когда свертывание крови заметно ускоряется. Различия в сезонной динамике гемостаза могут быть связаны с колебаниями солнечной активности.

5.4. Взаимосвязь сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза у новорожденных с ГИЭ

У новорожденных с ГИЭ II и III-степени, родившихся в зимние месяцы, в конце раннего неонатального периода большинство показателей свёртывающей системы по годам имеют явные изменения, за исключением двух показателей – протромбиновый индекс и АЧТВ. При этом, изменения времени кровотечения имеет явную динамику за счёт разницы между показателями 2011 (+8,2⁰С) и 2013 (+6,8⁰С) годов, наиболее длительное кровотечение наблюдались в 2012 и 2013 гг. (+5,5⁰; +6,8⁰) (<0,001), т.е. чем ниже температура окружающей среды в холодное время, тем выше время кровотечения. На рис.5.7. указана средняя температура в Душанбе зимой за 2010-2013года.

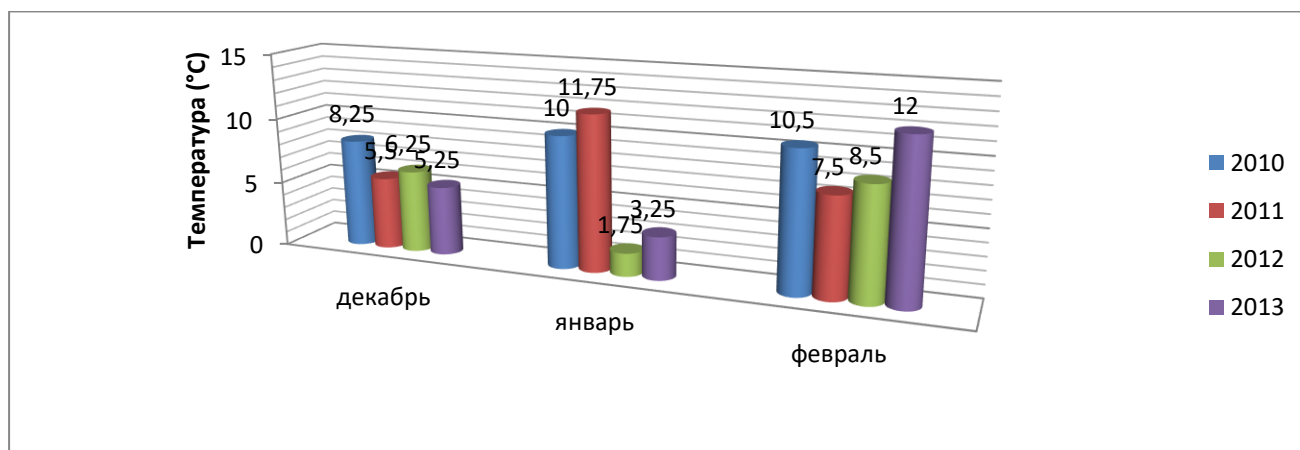


Рисунок 5.14.- Средняя температура в Душанбе зимой за 4-года (по месяцам)

Уровень фибрина и фибриногена прямо пропорционально температуре окружающей среды, т.е. чем выше температура в холодный период времени, тем быстрее кровь сворачивается, и в тоже время, чем выше температура окружающей среды, тем выше уровень фибрина и фибриногена (<0,001). Самая высокая температура воздуха в зимний период – 2010 и 2011 гг. (среднее значение +9,6⁰С; +8,2⁰С). Тромботест, время рекальцификации и толерантность плазмы к гепарину тоже в зависимости от температуры окружающей среды имеют явную динамику (<0,001), т.е. чем ниже температура в зимний период, тем выше тромботест, время рекальцификации и толерантность. Показатель МНО тоже незначительно изменяется, т.е. чем ниже температура, тем низкий её

показатель ($<0,001$). Остальные показатели свёртывающей системы (протромбиновый индекс и АЧТВ) в холодный период времени оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки ($>0,05$), что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

У новорождённых с ГИЭ II и III-степени в конце раннего неонатального периода в летнее время имеется достоверное удлинение времени кровотечения, снижение толерантности плазмы к гепарину, укорочение времени рекальцификации ($<0,001$). Показатель фибриногена тоже имеет явную динамику, т.е. чем выше температура, тем выше фибриноген ($<0,001$). Показатели МНО и АЧТВ также изменяются в зависимости от температуры окружающей среды ($<0,001$; $<0,01$). Остальные показатели (фибрин, тромботест, протромбиновое время и протромбиновый индекс) не меняются ($>0,05$).

В летнее время, чем выше была средняя температура лета, тем ниже были показатели уровня фибриногена. При этом, если в зимнее время зависимости времени кровотечения от фибриногена не было выявлено, то в летнее время обнаружена прямая корреляционная связь, т.е. чем ниже уровень фибриногена, тем короче время кровотечения. На рисунке 5.8. указана средняя температура в Душанбе летом за 2010-2013года.

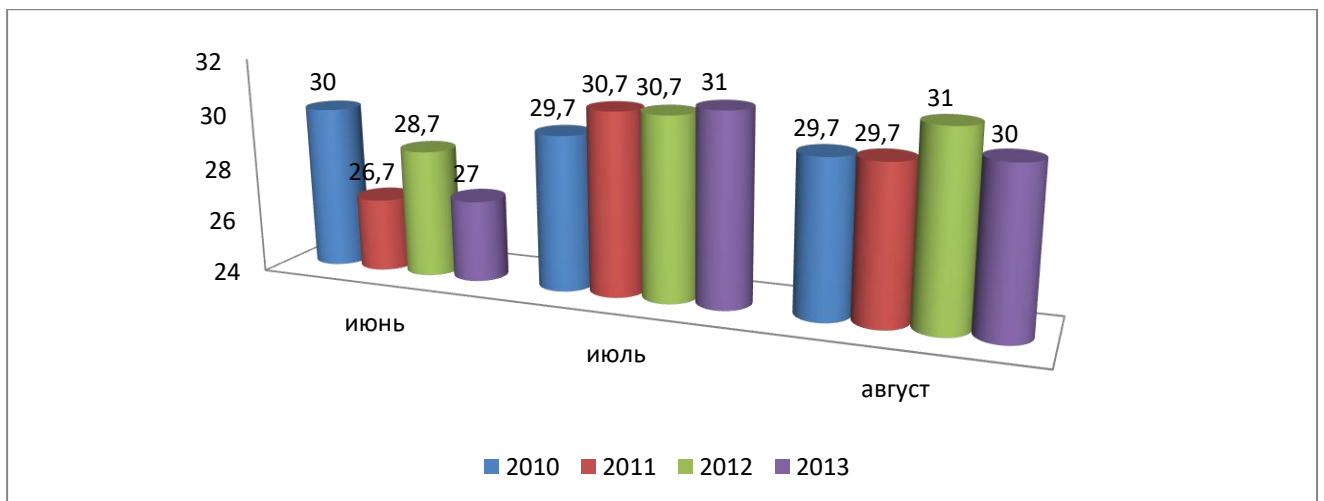


Рисунок 5.15 . -Средняя температура в Душанбе летом за 4-года (по месяцам)

Наши исследования выявили, что продолжительность кровотечения может увеличиваться как при низких температурах окружающей среды, так и при

значительном повышении температуры в летний период времени. В тоже время уровень фибриногена имеет всегда положительную динамику при повышении температуры.

У детей в основном с гипоксически ишемической энцефалопатией III-степени в позднем неонатальном периоде в 2012 -2013 годах, где наблюдался самый холодный пик температуры воздуха ($5,5^0;6,8^0$) по сравнению с другими годами, имели явные изменения в свёртывающей системе крови: это время кровотечения, фибриноген, время рекальцификации, тромбиновое время и протромбиновый индекс ($<0,001$), которые имели тенденцию к увеличению. Что касается фибрина, толерантность плазмы к гепарину, МНО и АЧТВ в холодный период года оказались стабильными ($>0,05$), что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

Анализ результатов исследования свёртывающей системы у новорождённых с ГИЭ III-степени, родившихся в жаркие месяцы (июнь-август 2012-2013), по годам, показали явную динамику изменений, где пик солнечной активности составил ($30,2^0;29,8^0$) в отличие от других годов.

У новорождённых в раннем и позднем неонатальном периоде в летнее время отмечалось гиперкоагуляция по АЧТВ (35-36,8с.), которая превышала возрастную норму. Протромбиновое время и фибриноген у всех новорождённых тоже превышали возрастную норму (25-25,6с. при норме 15-18с.) (3,8-4,9г/л при норме 1,25-3,0г/л). Наличие гиперкоагуляции свидетельствует о том, что у новорождённых в позднем неонатальном периоде имеется напряженность систем гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что у новорождённых с ГИЭ II и III-степени в ранний и поздний неонатальный период имеется напряженность системы гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови, что может привести к первой фазе ДВС синдрома.

Анализ сравнения между зимним и летним периодом показал, что большинство показателей свёртывающей системы крови меняются. Время

кровотечения в 2010 и 2011 годы между зимним и летним периодом был наименьшим ($<0,01$; $<0,05$). Что касается фибрина, фибриногена, время рекальцификации, МНО и АЧТВ, то в 2011, 2012 и 2013 гг. показали максимальные отличия между зимним и летним периодом ($<0,001$). Протромбиновое время и протромбиновый индекс в 2010 году по сравнению с другими годами показали свои максимальные отличия ($<0,001$), ($<0,01$), Тромботест показал значительное отличие в 2011 году ($<0,01$). Максимальное отличие толерантности плазмы к гепарину был в 2012 и 2013 годы ($<0,001$), по сравнению с 2011г. ($<0,05$).

Таким образом, по девяти компонентам свёртывающей системы имеется динамика изменений по годам и сезоном, что может быть связано с температурными режимами.

По сравнению с ранним неонатальным периодом в позднем неонатальном периоде имеются незначительные отличия между зимним и летним периодом. Так, показатели фибрина и времени кровотечения показали своё максимальное отличие в зависимости от сезона в 2010 и 2013гг. ($<0,001$), а время кровотечения незначительно отличался в 2011 году ($<0,01$). Тромботест и время рекальцификации показали максимальные отличия в 2011, 2012 и 2013 годах ($<0,001$), протромбиновое время в 2010, 2011 и 2013 гг. ($<0,001$), протромбиновый индекс в 2011 и 2013 годы ($<0,001$). Что касается АЧТВ, то максимальное отличие показал в 2010 году ($<0,001$), по сравнению с 2013г. ($<0,05$). Незначительное отличие толерантности плазмы к гепарину в 2012 году ($<0,05$), МНО в 2012г. ($<0,01$) и 2013 г. ($<0,05$).

Таким образом, по всем компонентам свёртывающей системы крови имеются динамика изменений по годам. Проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией II и III-степени.

Большинство показателей свёртывающей системы крови между здоровыми и больными новорожденными в ранний неонатальный период зимой меняются, особенно в 2012 и 2013 гг., где наблюдался самый пик температуры воздуха (5,5°; 6,8°). Протромбиновое время, МНО и АЧТВ у новорожденных с ГИЭ все четыре года увеличивались по сравнению со здоровыми (<0,001). Максимальные отличия время рекальцификации были в 2011 (8,2°С), 2012(5,5°С) и 2013(6,8°С) гг. (<0,001). Фибриноген показал максимальное отличие в 2010(9,6°С), 2012 (5,5°С) и 2013годы (6,8°С) (<0,001).

По сравнению с ранним неонатальным периодом в позднем неонатальном периоде имеются значительные отличия показателей гемостаза между здоровыми и больными новорожденными за все четыре года, особенно фибриноген, протромбиновое время, МНО и АЧТВ, которые у больных новорожденных детей повышались (<0,001). Время рекальцификации в зависимости от температурных колебаний показал максимальное отличие в 2011(8,2°С), 2012(5,5°С) и 2013(6,8°С) годы(<0,001), по сравнению с 2010годом (9,6°С) (<0,05). Время кровотечения у больных в отличие здоровых был низким.

Время кровотечения у больных детей с ГИЭ в раннем неонатальном периоде был удлинённым в 2013 году (<0,001) (6,8°С). Что касается фибрина, фибриногена, МНО, АЧТВ, протромбиновое время, то за все четыре года отмечались максимальные отличия этих показателей (<0,001; <0,05; <0,01) (9,6°С; 8,2°С; 5,5°С; 6,8°С), т.е. по сравнению со здоровыми они были высокими.

Анализ результатов свёртывающей системы летом в поздний неонатальный период показывает, что показатели фибрина, фибриногена, протромбиновое время, толерантность к гепарину, МНО и АЧТВ меняются между здоровыми и больными новорожденными (<0,001).

Таким образом, по всем компонентам свёртывающей системы крови между здоровыми и больными новорожденными имеются изменения. Поэтому можно предполагать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией.

Обсуждение результатов

Среди проблем, имеющих государственное и медико социальное значение, ведущим является проблема материнства и детства. Проблема изучения перинатальной патологии нервной системы у детей раннего возраста актуальна и не нуждается в научной аргументации.

В последние годы возросла рождаемость новорождённых детей с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС), что является одной из ключевых проблем педиатрии. При этом в качестве основного повреждающего фактора выступает гипоксия. Гипоксия и асфиксия в 70 % случаев становится одной из главных причин гибели плода и в ранний неонатальный период.

Гипоксические повреждения мозга плода и новорождённого, обусловленные хронической внутриутробной гипоксией и острой асфиксией в родах являются актуальными проблемами педиатрии и перинатальной неврологии, высокая частота которых диктует необходимость разработки эффективных методов их коррекции.

Основной причиной неонатальной ГИЭ является неадекватное поступление кислорода в ткани мозга вследствие антенатальной асфиксии.

Признаки гипоксемии и ишемии могут проявиться у плода еще до родов или в результате осложнений во время родов, например: обвития пуповины, предлежания плаценты, ее преждевременной отслойки, выпадения или сжатия пуповины, разрыва матки и/или врачебной ошибки. Все это может привести к уменьшению поступления кислорода и/или крови к головному мозгу младенца.

Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, очень часто является лишь продолжением гипоксии, начавшейся еще внутриутробно. Внутриматочная гипоксия и гипоксия в родах в 20-50% случаев является причиной перинатальной смертности, в 59% - причиной мертворождений, а в 72,4% гипоксия и асфиксия становятся одной из главных причин гибели плода в родах или раннем неонатальном периоде. Асфиксия, перенесенная в родах и в периоде

новорожденности не проходит бесследно и оказывает негативное влияние на развивающийся мозг. Система гемостаза у новорожденных, родившихся в асфиксии, характеризуется сниженной энзиматической активностью и активностью тромбоцитов. Сдвиг гемостаза в сторону гипокоагуляции у новорожденных перенесших тяжелую асфиксию подтверждает ряд исследований [24,103,123]. Полученные данные объясняют высокий риск кровотечений у новорожденных, рожденных в асфиксии,

Успехи в перинатологии позволили решить целый ряд проблем и определить наиболее приоритетные направления, как научных исследований, так и практического их использования. На фоне снижения показателей перинатальной смертности за счет внедрения новых технологий в реанимации и интенсивной терапии новорожденных возросла частота регистрируемых случаев неврологических нарушений у детей первых лет жизни.

Современные методы нейровизуализации, такие как нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволило прижизненно диагностировать различные структурные повреждения ЦНС плода и новорожденного и определить их прогностическую значимость для дальнейшего нервно-психического развития ребенка.

При рождении система гемостаза у новорожденных не до конца развита, а полностью формируется в грудном периоде.

Основной особенностью свертывающей системы крови у новорожденных является более низкий, чем у взрослых, уровень витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X) при рождении.

Установлено, что содержание II фактора (протромбина) составляет 30-70%, VII фактора - 35-85%, IX фактора - 20-40%, X фактора -30-50% от уровня взрослых. В последующие 5 дней происходит еще большее снижение концентрации этих факторов, достигая минимума на 3-5 день жизни, что выражается удлинением времени свертывания в протромбиновом тесте.

Выраженное снижение концентрации факторов протромбинового комплекса отмечается на фоне сравнительно низкой белково-синтетической функции печени

и наличия у большинства новорожденных детей гиповитаминоза К, который приводит к образованию неактивных недостаточно карбоксилированных факторов [18].

Концентрации же в плазме фибриногена, V и VIII факторов не отличаются от уровня взрослых. Однако имеются отличия в структуре и функции фибриногена. Так называемый "фетальный фибриноген" содержит повышенное количество сиаловых кислот и имеет более низкую чувствительность к тромбину, что влияет на его взаимодействие с тромбином и проявляется удлинением тромбинового времени.

Для здоровых новорожденных характерен значительно более высокий физиологический уровень продуктов деградации фибриногена/фибрина.

Было установлено, что максимальный сдвиг всех показателей гемостаза приходится на 3-5 сутки жизни ребенка. В этот период были выявлены наиболее выраженные гипокоагуляционные сдвиги по данным АПТВ, протромбинового и тромбинового времени. Нарастание тромбинемии в эти сроки связано с высвобождением больших количеств тканевого тромбопластина в результате физиологического гемолиза вследствие смены фетального гемоглобина на взрослый вариант и рассматривается как компенсаторное состояние, направленное на предупреждение тромбогеморрагических осложнений. К концу второй недели периода новорожденности отмечается постепенное нарастание концентрации основных факторов свертывания, что сопровождается снижением уровня тромбинемии. Постепенное восстановление всех показателей системы гемостаза у доношенных новорожденных до уровня детей старшего возраста происходит к 1-2 месяцам жизни, хотя некоторые авторы указывают возраст 6 месяцев.

Гемостаз при ГИЭ. При ГИЭ вследствие острой ишемии ЦНС запускает комплекс патобиохимических реакций в нервной ткани и изменения нейтрофилов, макрофагов и эндотелиальных клеток. В периферической крови реактивные изменения нейтрофилов, вызванные активацией микроглии, резким повышением синтеза провоспалительных факторов и молекул клеточной адгезии, верифицируются уже через 6-8 ч после развития ишемии.

У детей с асфиксией тромбогенная направленность гемостаза в первые сутки со сменой на 3-4-ые сутки жизни тенденцией к гипокоагуляции и гипоагрегации выражена в большей степени. Однако при тяжёлой асфиксии значительно повышается свёртывающий потенциал крови[24,109].

Свёртывающая система у детей является сложной в системе гомеостаза и весьма чувствительной к факторам внешней и внутренней среды. В процессе адаптации к внеутробной жизни свертывающей системе новорожденного происходят динамические изменения, которые у здорового ребенка не должны выходить за физиологические пределы. Переходные состояния новорожденного представляют собой динамичные перестройки всех функциональных систем и сопровождаются у здорового новорожденного адекватными изменениями в системе гемостаза, обеспечивающими адаптационные процессы.

Наибольшая напряженность в свертывающей системе наблюдается на третьи сутки жизни ребенка. В этот период отмечается недостаточность витамин К зависимых факторов, что в настоящее время корригируется в/м введением витамина К₁.

Некоторые авторы отмечают, что функциональное состояние свертывающей системы подвержено сезонным колебаниям и влиянию солнечной активности. Однако работ по влиянию климатических изменений, связанных с глобальным потеплением, недостаточно. Ученые геодезисты в своих работах отметили, что за последние 100 лет на планете температура повысилась на 2°С, при чем это стало наиболее чувствительным в регионах ближе к полюсам и экватору. Поэтому исследования по влиянию глобального потепления на организм и тем более на его адаптацию в литературе встречается достаточно редко. Много исследований в данном направлении выполняется акушерами-гинекологами в связи с увеличением акушерских кровотечений и отслойки нормально расположенной плаценты. Но работ по влиянию климатических изменений на свертывающую систему у новорожденных с ГИЭ в доступной литературе мы не нашли. Поэтому целью настоящей работы было исследование свертывающей системы у новорожденных

с ГИЭ в зимний и летний период, когда температуры достигают своих минимумов и максимумов.

Для достижения цели и выполнения поставленных задач в настоящей работе нами изучены показатели гемостаза и фибринолиза у новорождённых с гипоксическим поражением ЦНС в (зависимости от сезонных колебаний) различные периоды года и методы их коррекции. Для выполнения поставленных задач были сформированы две группы: основная - 240 новорожденных детей с ГИЭ и контрольная - 240 здоровых новорожденных детей. Наблюдение за детьми осуществлялось с момента поступления в детское соматико-инфекционное отделение ГМЦ г. Душанбе до момента выписки из стационара (от 10 дней до 1 месяца).

Проведён сравнительный анализ частоты антенатальных и интранатальных факторов, способствующих развитию хронической и острой гипоксии, а также течение раннего неонатального периода у новорожденных основной и контрольной группы.

Для определения сезонных колебаний изучаемых показателей, исследование крови новорождённых контрольной и основной группы проведено как летом, так и зимой.

Если учитывать, что риск рождения детей с признаками гипоксически-ишемической энцефалопатией возрастает у первородящих рожениц, по сравнению с повторнородящими, то можно предусмотреть развитие данного осложнения у новорожденных от первородящих матерей.

По нашим данным выявлено, что у 230 (95,8%) новорожденных основной группы имело место отягощенный перинатальный анамнез и у 218 (90,8%) - сочетание факторов риска. Это свидетельствует о более неблагоприятном антенатальном периоде у новорожденных основной группы что, несомненно, отразилось на состоянии здоровья новорождённых детей.

Проведенные наши исследования указывают на то, что перинатальные факторы риска, такие как инфекции, болезни почек, эндокринные заболевания, плацентарная недостаточность, патологические состояния пуповины, хроническая

внутриутробная гипоксия плода и акушерские факторы такие, как угроза прерывания беременности, раннее излитие околоплодных вод, вакуум экстракция и быстрые роды могут повлиять на нарушение в системе гемостаза у новорожденных в зависимости от изменения климата. Эти нарушения в дальнейшем могут привести к кровотечению, т.е. ДВС синдрома.

Новорожденным основной группы мы провели нейросонографию и доплерографию. Данные нейросонографии и доплерографии показали, что у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, особенно II и III степени имеются нарушения церебрального кровотока, сохраняющиеся на протяжении всего неонатального периода.

Мы изучали показатели гемостаза и фибринолиза у здоровых новорожденных и новорождённых с гипоксическим поражением ЦНС в (зависимости от сезонных колебаний) различные периоды года. Сезонные колебания показателей гемостаза и фибринолиза являются важным фактором поддержания гомеостаза у здоровых детей. Полученные результаты в свёртывающей системе показали, что у здоровых детей, родившихся в зимние месяцы, в конце раннего неонатального периода большинство показателей по годам не меняются, т.е. являются стабильными за исключением двух показателей – времени кровотечения и фибриногена. При этом, изменения времени кровотечения имеет небольшую динамику за счёт разницы между показателями 2011 и 2013 годов, в то время как фибриноген имеет явную динамику изменений. Остальные показатели свёртывающей системы в холодный период времени оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки, что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

В своих результатах Токаева Л.К.[76] установила, что у здоровых лиц процессы свертывания и фибринолиза имеют четкую сезонную зависимость. Зимой отмечается тенденция к увеличению АЧТВ, время рекальцификации, протромбиновое время, уменьшению содержания фибриногена ($p > 0,05$). Летом происходит укорочение АЧТВ, время рекальцификации, протромбиновое время, повышается содержание фибриногена ($p < 0,05$).

По данным Якимова Е.А. [87] в зимние месяцы отмечается некоторое повышение фибринолитической активности крови. В теплое время года (весной и летом) происходит увеличение коагулирующей активности плазмы.

Результаты исследования свёртывающей системы у здоровых детей, родившихся в жаркие месяцы (июнь-август), показали ту же динамику изменений, что была выявлена у детей, рождённых в зимние месяцы.

Корреляционный анализ показал высокую обратную зависимость между зимними средними температурами и средним показателем времени кровотечения ($r=-0,7$; $p<0,05$), а уровень фибриногена наоборот прямо пропорционально температуре окружающей среды ($r=0,78$; $p<0,05$).

В тоже время корреляции в летнее время в обоих случаях указывают на прямую зависимость ($r=0,82$; $p<0,05$ и $r=0,42$; $p<0,05$), т.е. чем выше температура в летний период, тем длительнее время кровотечения и выше уровень фибриногена.

По некоторым литературным данным в условиях жаркого климата между летним и зимним периодами обнаруживаются отчётливые сезонные различия [21,67]. Летом свёртываемость крови по сравнению с зимними месяцами была выше. На холоде свертывание крови не происходит или резко замедляется. Фибринолитическая активность крови у здоровых лиц в большинстве случаев наиболее высока летом, что также соответствует данным нашего исследования.

Таким образом, наши исследования свёртывающей системы крови у здоровых новорождённых детей по завершению раннего неонатального периода продемонстрировали устойчивость к влиянию изменения температур в холодный и жаркий периоды, при этом отмечалась вариабельность только времени кровотечения и уровня фибриногена. Наиболее благоприятная температура окружающей среды для сокращения времени свёртывания в пределах от $+10^{\circ}\text{C}$ и до $+28^{\circ}\text{C}$.

У здоровых детей, родившихся в зимние месяцы, в конце позднего неонатального периода отмечаются явные изменения фибриногена, который показал максимальное значение в 2010 году, а минимальное в 2013г ($<0,001$).

Толерантность плазмы к гепарину имеет небольшую динамику: минимальное значение в 2010 году, а максимальное в 2013 ($<0,05$).

Остальные показатели свёртывающей системы (время рекальцификации, протромбиновый индекс, фибрин, тромбиновое время, МНО и АЧТВ) в холодный период времени оказались стабильными и показали колебания в пределах статистической ошибки, что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

Ващенко В.И. в результатах исследования выявил, что зимой по сравнению летом удлиняется время свертывания крови, изменяется фибринолитическая активность крови.

Результаты исследования свёртывающей системы в жаркие месяцы выявили статистически значимую динамику изменения по годам только количества фибриногена ($<0,001$) и толерантности к гепарину ($<0,01$). Мы провели корреляционный анализ изменяющихся показателей в зависимости от среднестатистических температур холодного и жаркого периодов по годам. Корреляционный анализ показал прямую слабую зависимость времени кровотечения и фибриногена от температуры ($r=0,25$; $p<0,05$ и $r=0,97$; $p<0,05$). То есть, имеется тенденция увеличения времени кровотечения и фибриногена с повышением температуры. Исследование показало, максимальное среднестатистическое повышение температуры воздуха до $+33^{\circ}\text{C}$ выпадает на летний сезон 2012 года, что соответствует данным по длительному времени кровотечения и повышению количества фибриногена. В 2010 году среднестатистическое повышение температуры воздуха в летний период составил $+30^{\circ}\text{C}$, что доказывает укорочению времени кровотечения. В 2013 году среднестатистическое повышение температуры воздуха составило $+32^{\circ}\text{C}$, что также повлияло на незначительному спадению времени кровотечения. Таким образом, чем выше температура воздуха, тем время кровотечения удлиняется. Суняйкина О.С.[21] в своей работе выявила, что у людей, постоянно проживающих в условиях жаркого климата, отчетливые сезонные различия функционирования системы гемостаза обнаружены между летним и зимним

периодами. Летом свертываемость крови повышена в среднем на 12%, толерантность плазмы к гепарину на 23%, концентрация фибриногена на 15%.

Сравнительные показатели гемостаза у новорожденных в конце раннего и позднего неонатального периода подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых после завершения острого периода адаптации, в то время как считалось, что свёртывающая система человека является более устойчивой и определяет гомеостаз человека.

Результаты исследования свёртывающей системы крови показали, что у детей с ГИЭ, особенно II и III-степени в раннем неонатальном периоде, который приходится на холодную часть года, имелись изменения в свертывающейся системе. Особенно хотелось бы отметить время кровотечения и уровень фибриногена, который увеличивается.

Корреляционный анализ выявил, что в зависимости от средних зимних температур изменяются все показатели за исключением фибрина, протромбинового времени и АЧТВ. При этом, изменения времени кровотечения имеет явную зависимость от средней температуры зимы ($r = -0,30$; $p < 0,05$), который показывает, что чем ниже температура окружающей среды в холодное время, тем выше время кровотечения. Уровень фибриногена был прямо пропорционален температуре окружающей среды ($r = 0,30$; $p < 0,05$), т.е. чем выше была температура окружающей среды в холодный период времени, тем выше был уровень фибриногена. В тоже время в теплый период года явной динамики времени кровотечения нет, но при этом уровень фибриногена при жаре снижается. Однако, при сопоставлении температуры за холодный и жаркий период года с уровнем фибриногена, выявлена четкая прямая корреляционная связь ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

Наши исследования выявили, что продолжительность кровотечения может увеличиваться как при низких температурах окружающей среды, так и при значительном повышении температуры в летний период времени. В тоже время

уровень фибриногена имеет всегда положительную динамику при повышении температуры.

У детей с гипоксически ишемической энцефалопатией II и III-степени в позднем неонатальном периоде в 2012 -2013 годах, где наблюдался самый холодный пик температуры воздуха ($5,5^0;6,8^0$) по сравнению с другими годами, имели явные изменения в свёртывающей системе крови: это время кровотечения, фибриноген, время рекальцификации, тромбиновое время и протромбиновый индекс ($<0,001$), которые имели тенденцию к увеличению. Что касается фибрина, толерантность плазмы к гепарину, МНО и АЧТВ в холодный период года оказались стабильными ($>0,05$), что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

Анализ результатов исследования свёртывающей системы у новорождённых с ГИЭ, особенно III-степени, родившихся в жаркие месяцы (июнь-август 2012-2013), по годам, показали явную динамику изменений, где пик солнечной активности составил ($30,2^0;29,8^0$) в отличие от других годов. В то же время летом изменения происходят с фибрином, фибриногеном, временем рекальцификации, тромбиновым временем и АЧТВ ($<0,001$), которые увеличивались.

Проведенные нами лабораторные исследования позволили установить, что у новорождённых с ГИЭ II и III-степени в раннем и позднем неонатальном периоде в летнее время отмечалось гиперкоагуляция по АЧТВ (35-36,8с.), которая превышала возрастную норму. Протромбиновое время и фибриноген у всех новорождённых тоже превышала возрастную норму (25-25,6с. при норме 15-18с.) (3,8-4,9г/л при норме 1,25-3,0г/л). Наличие гиперкоагуляции свидетельствует о том, что у новорождённых в основном с ГИЭ III-степени в позднем неонатальном периоде имеется напряженность систем гемостаза.

Полученные нами результаты указывают на то, что у новорождённых с ГИЭ с ГИЭ II и III-степени в ранний и поздний неонатальный период имеется напряженность системы гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови, что может привести к первой фазе ДВС синдрома, которая

до определённого момента может быть мало выражена клинически. В дальнейшем это может привести к развитию детского церебрального паралича.

Сравнительные показатели гемостаза выявили, что у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией между зимним и летним периодом по всем компонентам свёртывающей системы крови имеются динамика изменений по годам. Проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией.

Мы сравнили показатели гемостаза у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией и здоровых новорожденных в конце раннего и позднего неонатального периода. В зимнее время по сравнению с ранним неонатальным периодом в позднем неонатальном периоде имеются значительные отличия показателей гемостаза между здоровыми и больными новорожденными за все четыре года, особенно фибриноген, протромбиновое время, МНО и АЧТВ, которые у больных новорожденных детей повышались ($<0,001$). Время рекальцификации показал максимальное отличие в 2011(8,2⁰C), 2012(5,5⁰C) и 2013(6,8⁰C) годы($<0,001$), по сравнению с 2010годом (9,6⁰C) ($<0,05$). Время кровотечения у больных в отличие здоровых был низким.

Летом время кровотечения у больных детей с ГИЭ II и III-степени в раннем неонатальном периоде был удлинённым в 2013 году ($<0,001$) (6,8⁰C). Что касается фибрина, фибриногена, МНО, АЧТВ, протромбиновое время, то за все четыре года отмечались максимальные отличия этих показателей ($<0,001$; $<0,05$; $<0,01$) (9,6⁰C; 8,2⁰C; 5,5⁰C; 6,8⁰C), т.е. по сравнению со здоровыми они были высокими. Анализ результатов свёртывающей системы летом в поздний неонатальный период показывает, что показатели фибрина, фибриногена, протромбиновое время, толерантность к гепарину, МНО и АЧТВ меняются между здоровыми и больными новорожденными ($<0,001$).

Таким образом, по всем компонентам свёртывающей системы крови между здоровыми и больными новорожденными имеются изменения. Полученные данные о различиях в свёртывающей системы крови в разные сезоны года у новорожденных с ГИЭ частности II и III-степени тяжести, необходимо учитывать в практической работе.

Заключение

Основные научные результаты исследования

1. При ретроспективном анализе истории родов выявлено, что у 230 (95,8%) новорожденных основной группы имело место отягощенный перинатальный анамнез и у 218 (90,8%) - сочетание факторов риска. Перинатальные факторы риска, такие как инфекции, болезни почек, эндокринные заболевания, плацентарная недостаточность, патологические состояния пуповины, хроническая внутриутробная гипоксия плода и акушерские факторы такие, как угроза прерывания беременности, раннее излитие околоплодных вод, вакуум экстракция и быстрые роды могут повлиять на нарушения в системе гемостаза у новорожденных в зависимости от изменения климата. Эти нарушения в дальнейшем могут привести к кровотечению, т.е. ДВС синдрома. [1-А,3-А, 6-А, 8-А, 10-А, 17-А, 18-А].

2. У детей с гипоксически ишемической энцефалопатией в частности II и III-степени тяжести (которые были из неблагоприятных условий перинатального периода), в 2012 -2013 годах, где наблюдался самый холодный пик температуры воздуха ($5,5^0;6,8^0$) имели явные изменения в свёртывающей системе крови: это время кровотечения, фибриноген, время рекальцификации, тромбиновое время и протромбиновый индекс ($<0,001$), которые имели тенденцию к увеличению. Что касается фибрина, толерантность плазмы к гепарину, МНО и АЧТВ в холодный период года оказались стабильными ($>0,05$), что подтверждает устойчивость гомеостатических систем.

Анализ результатов свёртывающей системы у новорождённых с ГИЭ, особенно III степени в жаркие месяцы (июнь-август 2012-2013), по годам, показали явную динамику изменений, где пик солнечной активности составил ($30,2^0;29,8^0$), также увеличились показатели фибрина, фибриногена, время рекальцификации, тромбиновое время и АЧТВ ($<0,001$).

Проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому

можно констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых с гипоксически ишемической энцефалопатией, особенно III-степени [4-А, 5-А, 7-А, 9-А, 11-А, 12-А].

3. Взаимосвязь сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза показал некоторые изменения: у здоровых новорожденных особых изменений не выявлены, за исключением времени кровотечения и фибриногена, а у новорожденных с ГИЭ частности II и III-степени тяжести имеются явные изменения во всех показателях свёртывающей системы крови в зависимости от солнечной активности. Чем выше температура воздуха, тем выраженное изменение гемостаза [7-А, 9-А, 11-А, 12-А, 15-А].

4. Сравнительные показатели гемостаза у здоровых новорожденных подтвердили наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний.

У новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией II и III степени между зимним и летним периодом по всем компонентам свёртывающей системы крови имеются динамика изменений по годам. Проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно констатировать, что глобальное потепление будет оказывать влияние на свёртывающую систему крови у новорождённых после завершения острого периода адаптации (в то время как считалось, что свёртывающая система человека является более устойчивой и определяет гомеостаз человека) и у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Мы сравнили показатели гемостаза у новорождённых с ГИЭ и здоровых новорожденных в конце раннего и позднего неонатального периода. В зимнее время по сравнению с ранним неонатальным периодом в позднем неонатальном периоде имеются значительные отличия показателей гемостаза между здоровыми и больными новорожденными за все четыре года, особенно фибриноген, протромбиновое время, МНО и АЧТВ, которые у больных новорожденных детей повышались ($<0,001$). Время рекальцификации показал максимальное отличие в

2011(8,2⁰C), 2012(5,5⁰C) и 2013(6,8⁰C) годы(<0,001), по сравнению с 2010 годом (9,6⁰C) (<0,05). Время кровотечения у больных в отличие здоровых был низким.

Летом время кровотечения у больных детей с ГИЭ II и III степени в раннем неонатальном периоде был удлинённым в 2013 году (<0,001) (6,8⁰C). Что касается фибрина, фибриногена, МНО, АЧТВ, протромбиновое время, то за все четыре года отмечались максимальные отличия этих показателей (<0,001; <0,05; <0,01) (9,6⁰C; 8,2⁰C; 5,5⁰C; 6,8⁰C), т.е. по сравнению со здоровыми они были высокими. Анализ результатов свёртывающей системы летом в поздний неонатальный период показывает, что показатели фибрина, фибриногена, протромбиновое время, толерантность к гепарину, МНО и АЧТВ меняются между здоровыми и больными новорожденными (<0,001).

Таким образом, по всем компонентам свёртывающей системы крови между здоровыми и больными новорожденными имеются изменения. Полученные данные о различиях в свёртывающей системы крови в разные сезоны года у новорожденных с ГИЭ, особенно III степени необходимо учитывать в практической работе [7-А,9-А,11-А,12-А,13-А, 15-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Ранняя диагностика и оценка прогноза гипоксических повреждений мозга у новорожденных определяет возможность своевременного и эффективного их лечения, предупреждения нарушения регуляторных и координирующих функций ЦНС и максимального восстановления нарушенных функций.

2. У здоровых новорождённых детей по завершению раннего неонатального периода отмечается устойчивость к влиянию изменения температур в холодный и жаркий периоды, при этом наблюдалось вариабельность только времени кровотечения и уровня фибриногена. Наши исследования выявили более благоприятную температуру окружающей среды для сокращения свертывания; это в пределах от +10⁰C и до +28⁰C.

3. Малочисленность исследований по изучению показателей гемостаза и фибринолитической системы у новорождённых с ГИЭ, наряду с неоднозначностью полученных результатов, указывают на важность изучения данной проблемы.

4. Для выявления гипер- и гипокоагуляции у больных с ГИЭ, в частности II и III-степени тяжести (являющиеся из неблагоприятных условий перинатального периода), нужно учитывать изменения показателей свертывающей системы крови и фибринолиза, что могут привести к первой вазе ДВС синдрома, которая до определённого момента клинически мало выражена. Это грозит в дальнейшем развитию детского церебрального паралича. Для профилактики детского церебрального паралича коррекцию и лечения нужно проводить на первом этапе родильного дома, в дальнейшем продолжить на втором этапе выхаживания.

5. Влияние солнечной активности у новорожденных с ГИЭ приводят к изменениям во всех показателях свертывающей системы крови, чем выше температура воздуха, тем выраженное изменение гемостаза. У новорожденных с ГИЭ II и III степени необходимо учитывать в практической работе различия в свертывающей системе крови в разные сезоны года, для предотвращения ДВС синдрома.

Список литературы

Список использованных источников

1. Азаматова Н.С. Нейробиологический и онтогенетический подход в оценке риска формирования двигательных нарушений у детей первого года жизни, перенесших гипоксию: автореф.дис. ...канд.мед.наук / Н.С. Азаматова //.- Москва, 2010.- 120 с.
2. Алиева Л.Б. Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей / Л.Б. Алиева // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии. -2011. -№5.-С.19-25.
3. Асинова М. И. Сезонные изменения свертывающей и антисвертывающей систем крови у больных гипертонической болезнью разного возраста, перенесших мозговой инсульт / М. И. Асинова, И. И. Белая, Г. С. Ершова // [докл. на науч.-практ. конф. Пробл. старения и долголетия. Киев. - 2002. - № 3. - С. 293.
4. Асфиксия новорождённых / Н.П. Шабалов [и др.].- М.: МЕД пресс-информ, 2003. - 368 с.
5. Бадалян Л.О. Детская неврология / Л.О. Бадалян// М.: Триада-Х, 2001.-698 с.
6. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980.
7. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск новых методов лекарственной терапии / Ю.И.Барашнев // Росвестн. перинатологии и педиатрии. -2002. -Т.47. -№3.- С.25-31.
8. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю.И. Барашнев // Акушерство и гинекология. -2000. -№5.-С. 39-42.
9. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология /Ю.И. Барашнев // М.: Триада Х, 2005.- 672 с.

10. Барашнев Ю.И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорождённых и детей первого года жизни / Ю.И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1999.-№1.- С.7-13.
11. Баркаган З.С, Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология, экспертная оценка. Лабор. дело, 1989, №7, с.30-35.
12. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., 1988.
13. Баркаган Л.З. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у детей на основе унифицированной системы микротестов. Автореф. дисс. докт. М.,1984.-36 с.
14. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза [Текст] / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 1999. - 224 с.
15. Баркаган, Л.З. Нарушение гемостаза у детей [Текст] / Л.З. Баркаган // М.: Медицина, 1993.-176 с.
16. Белоусова, Т.В. Система гемостаза у новорожденных детей: Учебное пособие [Текст] / Т.В. Белоусова, И.В. Андрюшина. - Новосибирск: Сибмедиздат НГМА, 2004. - 64 с.
17. Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС / Д.В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция.- 2011.- N2.- С.5-12.
18. Блинов Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде/ Д.В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция.- 2012.-№ 3.- Т. 6.-С7-12.
19. Бомбардилова Е. П. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни / Е.П. Бомбардилова, Г. В. Яцык, А. А. Степанов // Педиатрия и неонатология.- 2012.-С.3-5.
20. Бондаренко Е.С. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия / Е.С. Бондаренко, В.П. Зыков // Русский медицинский журнал.-1999.-N 4.-С.169-173.

21. Вклад научной школы “Экопатология детей Кыргызстана” в практическое здравоохранение / С.Дж. Боконбаева [и др.] // Вестник КРСУ.-2014.-Том 14. № 4.С.49-52.
22. Влияние сезонных биологических ритмов и физической нагрузки на систему гемостаза человека / О. С. Суняйкина [и др.] // Вопросы медико-биологических наук: сб. ст. по материалам науч. конф. "XXXII Евсевьевские чтения". – Саранск, 1996. - С. 31-34.
23. Влияние управляемой умеренной гипотермии на гемостаз у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией / Е.С. Филиппов [и др.] // Клинич. лабораторная диагностика.-2017.-62(12) С.745-749.
24. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни /И.Е. Голуб [и др.] //Общая реаниматология.-2017.-13(1).С.17-23.
25. Веремчук Л.В. Воздействие климата и загрязнения воздушной среды на иммуно-метаболический статус населения города Владивостока /Л.В. Веремчук, Кикун П.Ф., Симонова И.В.// Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2012.-№44.-С.20-24.
26. Володин Н.Н. Перинатальная неврология – проблемы и пути решения / Н.Н. Володин // Неврология и психиатрия.- 2009.-№ 10.-С.4–8.
27. Володин Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорождённых / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин // Фарматека.-2004.-№1-С.72-77.
28. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии /Зарубин А.А. и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2017.-Т 2.-С.95-101.
29. Глобальное изменение климата и его последствия /Л.В. Бондаренко и др.// Вестник РЭУ им. Г. В. Плеханова.-2018.-№ 2 (98).С.84-93.
30. Горев В.В. Состояние протеолитических систем, сосудистого эндотелия и церебральной гемодинамики у новорождённых с гипоксическим

- поражением центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Горев //Томск.-2008. - 24 с.
31. Горшунова Н. К. Десинхронозы в формировании агрегационного потенциала системы гемостаза - основа геморрагических гемостазиопатий при старении / Н. К. Горшунова, А. В. Полуниин // Человек и его здоровье. - 1998. - № 1. - С. 242-244.
 32. Грашин Р.А. Патология системы гемостаза. Алгоритмы диагностики нарушений гемостаза. Медицинская лабораторная диагностика, программы и алгоритмы / Р.А.Грашин.- СПб.: Интермедика.- 2001.-43 с.
 33. Грашин Р.А. Свёртывающая система крови / Р.А. Грашин., А.И. Карпищенко// Медицинская лабораторная диагностика, программы и алгоритмы СПб.: Интермедика.- 2001.- 34 с.
 34. Грешилов А.А. Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.А. Грешилов.- Уфа, 2004.- 114 с.
 35. Громада Н.Е. Клинико-диагностическое значение цитокинов и нейроспецифической енолазы у новорождённых с гипоксическим поражением ЦНС / Н.Е. Громада // Материалы Всероссийского научного конгресса с международным участием, посв. 150-летию со дня рождения В.М. Бехтерева, Казань, 27-30 июня 2007 г. Казань, 2007. - С. 99-100.
 36. Гунбина Т.Е. Регуляция вазоактивных ферментов плазмы крови новорождённых детей с гипоксической энцефалопатией /Т.Е. Гунбина [и др.] // VI конгресс молодых учёных и специалистов «Науки о человеке» 30 Томск, 19 – 20 мая 2005 года.-С.30-32.
 37. Давая Я. Х. Церебральная ишемия новорожденных: факторы риска и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов пуповинной крови: автореф. дис. канд. мед. наук / Я.Х. Давая. – Красноярск, 2012. – 24с.

38. Датиева Ф.С. Сезонный десинхроноз системы гемостаза и микроциркуляции при ДВС-синдроме и его коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф.С. Датиева. – Владикавказ 2017- 23 с.
39. Дворянский С.А. Некоторые аспекты адаптации и состояния гемостаза на севере / С.А. Дворянский, В.В. Овчинников// Вятский медицинский вестник.-2010.-С. 24-29.
40. Динамика показателей церебральной гемодинамики и эндоте-лийзависимых факторов её регуляции у детей с перинатальным поражением ЦНС на первом году жизни / А.А.Афонин [и др.] // Педиатрия.-2011.-Т .90.- №1.- С.30-34.
41. Долгих Г.Б. Особенности мозговой гемодинамики у детей раннего возраста в норме и при патологии / Г.Б.Долгих // Международный неврологический журнал. – Украина, - 2007.-№1(11)-С.60-66.
42. Ергиева С.И. Становление мозгового кровообращения новорождённых в раннем неонатальном периоде / С.И. Ергиева // Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». Казань. – 2007. - С. 381- 382.
43. Зайниддинова Р.С. Перинатальные гипоксические поражения головного мозга у детей / Р.С.Зайниддинова, И. Е. Смирнов, В. А. Иванов // Российский педиатрический журнал.-2011.- №2.-С.23-30.
44. Зедгенизова Е. В. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у детей первого года жизни, перенесших асфиксию новорожденного: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Е.В. Зедгенизова.- Санкт-Петербург, 2006.-44 с.
45. Землянова Е.В. Прогноз показателей инвалидности детского населения России на период до 2020 года. / Е.В. Землянова, Ж.И. Войцеховская// Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения».-2009.- С.1-19.
46. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования [Текст] / Д.М. Зубаиров. - Казань: ФЭН, 2000. – 364с.

47. Иванов Д.О. Показатели системы гемостаза у детей с тяжёлой перинатальной патологией / Д.О.Иванов // Педиатрия .-2013.-С.13-16.
48. Изменения адаптации и их коррекция у детей грудного возраста с постгипоксическими изменениями ЦНС / Т.Д. Измайлова [и др.] // Педиатрия.-2002.- № 1, С.27-30.
49. Изменение гомеостаза при гипоксически ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / Л.В. Ледяйкина [и др.]// Детская больница.-2012.-№3С.40-43.
50. Исакова А.К. Современные проблемы изменения климата /А.К.Исакова// Гигиена труда и медицинская экология.-2015.- №1 (46) С.11-20.
51. Клинические проявления и патоморфология ишемически-гипоксических поражений головного мозга у новорождённых /Ледяйкина Л.В. [и др.]// Вопросы современной педиатрии 2009.-№ 2 Т. 8.-С 124-125.
52. Коваленко А.В. Результаты доплерографического исследования детей с гидроцефальным синдромом гипоксически-ишемического генеза на первом году жизни / А.В. Коваленко // Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии».-2008.-15.- С. 175-179.
53. Козлова Е.Л. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период / Е.Л. Козлова, Климович Н.Н.// Проблемы здоровья и экология.-2011.-С.13-16.
54. Косолапова О.И. Кислотно-основное состояние крови новорождённых детей с признаками гипоксии при рождении. /О.И. Косолапова, Е.Н. Малыгина // Здоровье человека на Севере.-2008.-Т.1, №2.-С.38-40.
55. Лазуренко С. Б. Организация в учреждениях системы здравоохранения коррекции педагогической помощи детям с поражением ЦНС.- М., 2008.
56. Ледяйкина Л.В. Липидный спектр крови при церебральной ишемии у детей раннего неонатального периода / Л.В. Ледяйкина, А.П. Власов, А.В. Герасименко // Педиатрия.-2012.-Т.91.-№1.-С.18-21.

57. Логинов В. Глобальные и региональные изменения климата. Причины и следствия. – М.: Тетрасистемс, 2008.
58. Математический прогноз развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей / Снопков В.И. [и др.] // Научные ведомости.-2013.- №11(154).-Выпуск 22/1.-С.168-171.
59. Мендеева Л.К. Диагностика, профилактика и лечение гемостаза у новорождённых и детей первого года жизни, перенесших перинатальную гипоксию: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Л.К. Мендеева.- Иваново, 1999.- 48 с.
60. Мищенко А.Л. Диагностика нарушений гемостаза у новорожденных /А.Л. Мищенко, Н.М. Хамани, Н.С. Стулёва //АкушерствоГинекология 2016.- Т.10,№1-С.62-73.
61. Мороцкая М.Е. Анализ результатов ультразвуковых исследований головного мозга новорождённых детей / М.Е. Мороцкая // Здоровье человека на Севере.-2008.-Т.1, №2-С.16-19.
62. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных /Т.В. Мелашенко [и др.] // Педиатр.-2017. Т. 8. Вып. 6.-С.86-93,
63. Муталов А.Г. Нейроиммунологические критерии и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных. Медицинский вестник Башкортостана.-2010 Т.5.-№1, С.34-39.
64. Нарушения в системе гемостаза у новорожденных детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, родившихся от матерей с рубцом на матке / М.А. Гулямова [и др.] // Молодой ученый.- 2017.-№10.-С. 130-133.
65. Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация / А.С.Буркова [и др.] // Педиатрия, 2004.-№1.-С.1-5.

66. Особенности перинатальных поражений ЦНС у новорождённых в зависимости от течения антенатального периода / Л.В. Ледяйкина [и др.] // Педиатрия. Практическая медицина- 2013.-С.81-83.
67. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов //4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ- 2013.- С.1-42.
68. Пальчик А.Б. Проблемы диагностики гипоксических поражений головного мозга новорождённых / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов // Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых: руководство для врачей. СПб: "Питер", 2000.- 176с
69. Паршина С.С. Сезонные биоритмы систем гемостаза, фибринолиза и вязкости крови у здоровых лиц /С.С. Паршина, Л.К.Токаева// Физиология адаптации. Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции.- Волгоград.-2010.-С.73-76.
70. Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей города Томска/ Е.В. Михалев [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе.- 2011.-№4 (47).- С.40-48.
71. Пикалов, И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... докт. мед. наук [Текст] / И.В. Пикалов. - Барнаул, 1998. - 29 с.
72. Погудина А.С. Особенности эндотелиальной дисфункции у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / А.С. Погудина [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XV Конгресса педиатров России с международным участием. - М., 2011. - С.286.
73. Подгорная О.А. Метод прогнозирования перинатальных гипоксических поражений ЦНС в родах / О.А Подгорная, М.Ю. Гиляиовский, А.В.Орлов // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя».- М - 2007.- С.197-198.

74. Показатели системы гемостаза и морфологического состава крови у доноров клеток крови при изменении солнечной активности в течение года/ Ващенко В.И. [и др.] //Вестник гематологии.-2013.-Т.9, № 2-С.70-74.
75. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорождённых: диагностика и принципы восстановительного лечения / М.И. Медведев [и др.] // Педиатрия.-2011.-Т.90.-№1.-С.66-70.
76. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы /А.П. Волосовец [и др.] // Дискуссионные вопросы Журнал «Здоровье ребенка».- 2008.- 4(13).С.13-17.
77. Потапова В.Е. Кортиксин как компонент терапии острого периода гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных / В.Е. Потапова, С.С. Клишо // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.- 2012.- №6 (24).-С.122-134.
78. Роль этиологических факторов в реализации нейросоматических заболеваний у детей раннего возраста, перенесших гипоксическое повреждение нервной системы / Исабекова А.А [и др.] // Вестник АГИУВ.- 2012.-С.49-53..
79. Ромина И.А. Состояние системы гемостаза при ишемических и ишемически-геморрагических поражениях центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей: автореф. дис... канд. мед. наук / Н.В. Ремизова. - Уфа.-2006.-23 с.
80. Симченко А.В. Особенности течения неонатального периода у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией /А.В. Симченко// Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Беларуси.- 2018.№5.-С.37-40.
81. Сравнительный анализ чувствительности различных показателей сосудистого тонуса к метеорологическим и геомагнитным факторам / Т. К. Бреус [и др.] // Геофиз. Процессы и биосфера, 2010. Т. 9. № 2.- С. 23–36.

82. Сурков Д.Н. Влияние искусственной вентиляции легких на церебральный статус у новорожденных в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии /Д.Н.Сурков, О.Г.Капустина, Д.О.Иванов // Вестник современной клинической медицины.-2014.-Т.7, №6.-С.46-55.
83. Токаева Л.К. Сезонные биоритмы показателей системы гемостаза и фибринолиза здоровых лиц / Л.К. Токаева, С.С. Паршина //Материалы X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке Москва.-2011.-.Т.13,№7.-С.300-302.
84. Факторы риска и клиника ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы у новорождённых / Л.В. Ледяйкина [и др.] Журнал ЗНисо.-2010.- С.37-40.
85. Фатеева Н.М. Адаптивные реакции систем гемостаза и гемодинамики вахтовиков в условиях Заполярья // Эколого-физиологические проблемы адаптации: Мат-лы X межд. симпоз. М.,2001.-С.551.
86. Хетагурова, Л.Г. Хронопатофизиология системы гемостаза / В кн.: «Хронобиология и хрономедицина». Под ред. акад. Ф.И.Комарова, С.И.Раппопорта. - М., Триада.-Х, 2000. - С. 140- 167.
87. Хлынина Т.Н. Нейропректорная терапия в клинико-метаболической адаптации новорождённых с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф.дисс. ...канд. мед. наук / Т.Н. Хлынина.- Томск, 2008.-45 с.
88. Чупрова А.В. Механизмы становления свертывающей и фибринолитической системы крови в периоде новорожденности. Автореф. дисс. канд.-Иваново.-1985.-19 с.
89. Чупрова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии / А.В.Чупрова // Бюллетень СО РАМН.-2013.-№4.-С.13-19.
90. Чупрова, А.В. Геморрагические диатезы и тромбофилии у детей / А.В. Чупрова, В.Г. Стуров, С.Я. Анмут. - Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2006.-С. 99-105.

91. Чупрова, А.В. Состояние моноцитарного механизма активации свертывания крови у детей первых месяцев жизни [Текст] / А.В. Чупрова // Педиатрия. - 1996. - №5. - С. 9-12.
92. Шабалов Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов.-Москва: МЕДпресс-информ.- 2009.-1268 с.
93. Шниткова В. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / В. Шниткова, Е.М. Бурцев, А.Е. Новиков // Журнал неврологии и психиатрии. -2000.-№3.- С.57-59.
94. Шпрах В.В. Танакан в лечении Перинатальных повреждений центральной нервной системы / В.В. Шпрах, С.Б. Саютина, Т.В. Ремизов // Журнал неврологии и психиатрии. - 2003. - №3. - С. 33 – 35.
95. Якимова Е.А., Сезонная динамика фибринолитической активности крови / Е.А.Якимова, Е.Е. Елаева // Успехи современного естествознания.-2006.- №5.-С.74-75.
96. Яковлева О.В. Факторы риска развития гипоксически- травматического повреждения доношенных новорождённых / О.В. Яковлева, Л.В.Музурова, Н.И. Зрячкин // Медицинские науки.-2010.-№3 (15).-С.107-112.
97. Яцык Г.В. Роль Кортексина в комплексной терапии детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. / Г.В. Яцык, В.Г. Пинелис, Н.А. Харитонова // Журнал Терра Медика.-2008.-№ 3 (53).- С.35-37.
98. Яцык Г.В. Роль Кортексина в комплексной терапии детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. / Г.В. Яцык, В.Г. Пинелис, Н.А. Харитонова // Журнал Терра Медика.-2008.-№ 3 (53).- С.35-37.
99. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy /G Natarajan [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal NeonatalEd.-2013.- 98.-P.473-479.
100. A Study on Voiding Pattern of Newborns With Hypoxic Ischemic Encephalopathy / G.W.Jian [et al.] // Pediatric urology.-2012.-80(1).-P.196-199.

101. Andrew, M. Developmental Hemostasis: Relevance to thromboembolic complications in pediatric patients [Text] / M. Andrew // *Thromb. Haemost.* - 1995.-V.74.-P. 415-425.
102. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia / A.N. Massaro [at al.] // *J. Pediatr.* -2012.-161(3). P.434-440.
103. Changes in the condition of system of the hemostasis in rats at the end of days after single undercooling/ N.A Lycheva. [at al.] // *European Science and Technology April 10th – 11th, 2013(I).*-P.50-53.
104. De Menezes, M.S. 3. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / M.S. de Menezes. — 2013. — URL: [http://Semin Neonatol. 2001 Apr;6\(2\):109-20](http://Semin Neonatol. 2001 Apr;6(2):109-20).
105. Defining hypoxic ischemic encephalopathy in newborn infants: benchmarking in a South African population / A.R. Horn [at al.] // *J.Perinatal.Med.*-2012.-P.1-7.
106. Developmental Haemostasis for Factor V and Factor VIII Levels in Neonates: A CaseReport of Spontaneous Cephalhaematoma / W. Z . Abdullah [et al.] // *Fetal and Pediatric Pathology.*-2012.-P.1-5.
107. Elena V. W. Current Management of the Infant Who Presents with Neonatal Encephalopathy / V. W. Elena, D. H.Karen // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.*-2011(41).-P.132-153.
108. Erythropoietin for Neuroprotection in Neonatal Encephalopathy: Safety and Pharmacokinetics./Yvonne W.W. [et al.] // *J.Pediatrics.* -2013(24).-P.683-692.
109. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet. Gynecol.*- 2014.123(4).-P.896-901.
110. Gili Kenet. Hemostasis and Trombosis in Pediatric Patients: Special Issues and Unique Concerns /G.Kenet, N.Gottl// *Semin.Thromb.Hemost.*-2011.-№37.-P.721-722.
111. Hypoxic ischaemic encephalopathy: accuracy of the reported incidence / H.L.Yates [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*-2012 (97).-P.77-78.
112. Huang B.Y. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. /B.Y. Huang, M. Castillo// *Radiographics.*-2008. 28 (2).-P. 417-439.

113. Jerrold Lerman Coagulation and hematologic in children: an update.-Pediatric Anesthesia.-2011(21).-P.1-2.
114. Joseph J.V. Neonatal Encephalopathy:AnInadequate Termfor Hypoxic Ischemic Encephalopathy /J. V.Joseph// American Neurological Association.-2012.-P.156-166.
115. IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change), 2001c. Climate change 2001: Impacts, adaptation, and vulnerability. Contribution of Working Group II to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press,Cambridge, UK and New York. 1 032 pages.
116. Kurinczuk J.J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic- ischemic encephalopathy / J.J. Kurinczuk, M.W. Koning, N.Badawi // Early Human Development.-2010.-№86.-P.329-338.
117. Ladecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Cerebral ischemia (W. Watz ed.). New Jersey, Totowa, Humana Press. 1999; 3-33.
118. Levene M.I., Chervenak F.A. «Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery» // Elsevier Health Sciences. – 2009. – 921 p
119. Linda S Patterns of neonatal hypoxic–ischaemic brain injury. Neuroradiology.- 2010.- 52.-P.555–566.
120. Male. The influence of development haemostasis on the laboratory diagnosis and management of haemostatic disorders during infancy and childhood [Text] / Male [et al.] // J. Clin. Lab. Med. - 1999. - V. 19, №1. - P. 39-69.
121. Ming-Chi Lai. Perinatal Hipoxic-Ischemic Encephalopathy / M.C.Lai, S.N.Yang // J.Biomedicine and Biotechnology.-2011.-P.1-10.
122. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah [et al] // Archives of Disease in Child-hood Fetal and Neonatal Edition. - 2004. - Vol. 89. - P. 152.
123. Neonatal metabolic acidosis at birth: in search of a relevant marker. / C. Racinet [et al] // Gynecol. Obstet. Fertil.-2016/-44 (6).-P. 357-362.
124. Nina A. Principles of hemostasis in children: models and maturation / A. Nina, Guzzetta & E. Bruce. Miller // Pediatric Anesthesia.- 2011.-№21.-P.3–9.

125. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy / Cowan F. [et al.] // *Lancet*. 2003.- 361:P.736–742
126. Palmer C. Neurobiology of perinatal asphyxia. *Penn. State Coll. Med.* 2001; 1: 1-18.
127. Raju Tonse, N.K. 2. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / N.K. Raju Tonse, T. Rosenkrantz, R. Konop.-2003.- URL:
128. Reverdian-Moalic, P. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus [Text] / P. Reverdian-Moalic // *Blood*. - 1996. - V.88,№12.-P.900.
129. Ries, M. Plasmin generation under physiological conditions and after oxidative inactivation of inhibitors. Evidence for a variations in kinetic behaviour between plasmin and α 2-antiplasmin in newborn infants [Text] / M. Ries [et al.] // *Abstr. of XV-th Congress of the International Society on thrombosis and haemostasis*. - Jerusalem, Israel, 1995.-P. 1296.
130. Seasonal variation in the international normalized ratio of neonates and its relationship with ambient temperature /Shigeo Iijima[et al] // *BMC Pediatrics*.- 2016.-P.1-8.
131. Sarnat H.B. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electro-encephalographic study. *Arch. Neur* /H.B. Sarnat, M.S.Sarnat//.-1976.- 33.- P. 696-705.
132. Shankaran S. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child fetal neonatal* 2012.- 97 (6).- P.398-404.
133. The Coagulation System in Children: Developmental and Pathophysiological Considerations / V.Igjnatic [et al.] // *Semin.Thromb.Hemostasis*.-2011.-№37.- P.723-729.
134. Tonse NK Raju. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия / Raju Tonse NK. // *eMedicine Journal*, 16 декабря 2003.- Т. 4.- № 12.
135. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. -Philadelphia: Saunders.- 2010.

136. Zanelli, S.A. 1. Hypoxic-ischemic encephalopathy / S.A. Zanelli, D.P.Stanley, D.Kaufman.-2012.-URL

Список публикации

соискателя учёной степени кандидата медицинских наук

Статьи в рецензируемых журналах

- 1-А.** Хотамова М.Н. Особенности нарушения свертывающей и фибринолитической систем крови у детей раннего возраста с сепсисом / М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов//Доклады АН РТ. -2012.№3.-С.3440349.
- 2-А.** Хотамова М.Н. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорождённых /М.Н.Хотамова, Х.Д. Аминов//Вестник Авиценны.-2012.- С.169-173.
- 3-А.** Хотамова М.Н. Особенности гемостаза у детей перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию /М.Н.Хотамова, Х.Д.Аминов// Уральский научный вестник. Караганда.-2014. №23.-С.84-88.
- 4-А.** Хотамова М.Н. Нейросонографическая оценка перинатального поражения головного мозга у новорожденных,родившихся с гипоксически-ишемической энцефалопатией /М.Н. Хотамова, Б.Х. Кобилова, Н.Ш. Самиева//Здравоохранение Таджикистана- 2015. №1 С.209-210.
- 5-А.** Хотамова М.Н. Сезонные колебания показателей гемостаза у детей перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию/М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов//Здравоохранение Таджикистана -2015;1 (324).-С.68-73.
- 6-А.** Хотамова М.Н. Диагностика и комплексная терапия у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией /М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов, Б.Х. Кобилова //Здравоохранение Таджикистана-2015. №1.-С.198-200.
- 7-А.** Хотамова М.Н. Особенности свертывающей системы крови в зависимости от средней температуры летом и зимой у новорожденных в раннем неонатальной периоде /М.Н. Хотамова, Д.С. Додхоев, Б.Х. Кабилова//Международный научно-исследовательский журнал. Екатеринбург. 2016. №7 (49) часть-3.-С.104-109.
- 8-А.** Хотамова М.Н. Основные показатели свёртывающей системы крови в зимний период у новорожденных с неонатальной энцефалопатией / М.Н. Хотамова и [др.]//Вестник Авиценны-2017. №2.-С.230-235.

9-А. Хотамова М.Н. Сезонные изменения свёртывающей системы крови у новорожденных в раннем неонатальном периоде / М.Н. Хотамова, П.К. Зайнитдинова //Вестник Академии медицинских наук Таджикистана- 2018. С.103-106.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

10-А. Хотамова М.Н. Ранняя диагностика перинатальных поражений мозга у новорожденных / М.Н. Хотамова, М.М. Махмудова, М. Бузурукова //Модар ва кудак.-2011.-№3.-С76-78.

11-А. Хотамова М.Н. Клиноко-инструментальные изменения миокарда при гипоксическо-ишемической энцефалопатии у детей / М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов, М.С. Курбонова// Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.-2011. №4 (12).-С.13-14.

12-А. Хотамова М.Н. Гемостаз дар кудакони бо энсефалопатияи гипокси-ишемики /М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов, Н.Х. Солиева //Авчи Зухал. 2014. №1 С.41-44.

13-А. Хотамова М.Н. Комплексная терапия детей с поражением центральной нервной системы /М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов, Г.С. Мамаджанова //Сб. трудов ТГМУ 62год. науч.-практ.конф.ТГМУ им. Абуали ибн Сино, посвященной 20-летию Конституции Республики Таджикистан Душанбе.-2014.-С. 120-122

14-А. Хотамова М.Н. Частота кровоизлияний в мозг у новорожденных детей со ЗВУР/ М.Н. Хотамова , Б.Х. Кобилова, М.Б. Ахмедова // Сб. трудов ТГМУ 63год. науч.-практ.конф.ТГМУ им. Абуали ибн Сино.- Душанбе.2015.-С. 213-215

15-А. Хотамова М.Н. Свёртывающая система крови у новорожденных в зависимости от сезона года в раннем неонатальном периоде / М.Н. Хотамова, Д.Ю. Махкамова // 64-янаучно-практическая конференция ТГМУ им.Абуали ибни Сино с межд.участием, посвященная 25-летию Государственной независимости РТ. Душанбе 2016.-С.197-199.

- 16-А.** Хотамова М.Н. Тавсифи клиники-асабии давраи аввали мутобикшавии навзодоне, ки бо осеби гипоксии магзи сар таваллуд шудаанд /М.Н. Хотамова и [др.]//Авчи Зухал- 2016№3(24). С.49-52.
- 17-А.** Хотамова М.Н. Влияние сезонных колебаний на состояние свертывающей системы крови у новорожденных в раннем неонатальном периоде / М.Н. Хотамова, Д.С. Додхоев, Б.Х. Кобилова, Х.Д. Аминов// VI съезд Акушер гинекологов Республики Таджикистан. Душанбе 2016.-С.417-423.
- 18-А.** Хотамова М.Н. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у недоношенных новорожденных / М.Н. Хотамова, Б.Х. Кобилова , Н.Ш. Самиева // 65-я научно-практическая конференция ТГМУ им.Абуали ибни Сино . Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. Душанбе 2017. С.257-259.
- 19-А.** Хотамова М.Н. Применение роваланга при комплексной терапии у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией /М.Н. Хотамова, Г.С. Мамаджанова, Х.Д. Аминов // 65-я научно-практическая конференция ТГМУ им.Абуали ибни Сино . Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. Душанбе 2017. С.260-262.
- 20-А.** Хотамова М.Н. Поражение центральной нервной системы у новорождённых и детей первого года жизни М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов Х.У.Умаров //Вестник МК. Истиклол. Душанбе 2018.-№2 С.57-59.
- 21-А.** Хотамова М.Н. Нишондихандаҳои ултрасадои осеби магзи сари тифлони норасид бо аломатҳои вайроншавии нафас /М.Н. Хотамова, Х.Д. Аминов, Кобилорва Б.Х., Умаров Х.У. //Авчи Зухал. 2018. №1 С.35-37.
- 22-А.** Хотамова М.Н. Частота гипоксически ишемических поражений ЦНС у новорожденных и детей первого года жизни в климатических условиях Таджикистана //66-я научно-практическая конференция ТГМУ им.Абуали ибни Сино с межд.участием, в рамках которой проходят Симпозиум детских хирургов «Хирургия пороков развития у детей».- Душанбе 2018.-С.713-714
- 23-А.** Хотамова М.Н. Перинатальное поражение головного мозга у новорожденных, родившихся с гипоксически ишемической энцефалопатией

//М.Н. Хотамова, Б.Х. Кобилова Украинская научно практическая конференция педиатров с международным участием.- Харьков 2018.-С.101-104.

24-А. Хотамова М.Н. Показатели гемостаза у новорожденных детей, перенесших гипоксию в зависимости от сезона года М.Н. Хотамова, Б.Х. Кобилова //IX Конгресс педиатров стран СНГ. Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Душанбе 2019.-С.240-241.

25-А. Характеристика перинатальных поражений ЦНС гипоксического генеза у новорожденных, родившихся от матерей с анемией. М.Н. Хотамова //IX Конгресс педиатров стран СНГ. Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Душанбе 2019.-С.241-242.

26-А. Взаимосвязь климатических и клинико лабораторных сдвигов у новорожденных с гипоксически ишемической энцефалопатией в городе Душанбе // 67-я научно-практическая конференция ГОУТГМУ им.Абуали ибни Сино с межд.участием, посвященная 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годом развития село, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-Душанбе 2019.- С.358-360.