



УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ



# АСФИКСИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Похилько В.И.

КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЗУСТРІЧІ ПРОФЕСІОНАЛІВ:  
НЕОНАТОЛОГІЯ»

# АКТУАЛЬНОСТЬ

- ❑ Асфиксия при рождении является основной причиной неонатальной смертности, особенно в развивающихся странах
- ❑ Согласно данным (ВОЗ), вместе с преждевременным рождением и сепсисом асфиксия занимает 2 место среди причин смертности детей
- ❑ От 4-9 миллионов новорожденных каждый год рождаются в асфиксии
- ❑ 1,2 миллиона умирает, примерно у такого же количества детей развиваются тяжелые последствия, такие как церебральный паралич, эпилепсия и задержка развития



# АКТУАЛЬНОСТЬ

□ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВАДЦАТЬ ЛЕТ ЧАСТОТА АСФИКСИИ СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ МИРА ЗНАЧИТЕЛЬНО СОКРАТИЛАСЬ

➤ **США** – 12,2 до 1,1 ‰ (1989 - 2000 гг.)

Национальная база данных пациентов

Tomashek K.M. Paediatr Perinat Epidemiol. – 2006. – No 20 (1). – P. 24– 34.

➤ **КАНАДА** – 43,8 ‰ до 2,4 ‰ (1991 - 2005 гг. )

Dzakpasu S. Pediatrics. – 2009 . – Vol. 123. – No 4 April 1, P. e668 – e672.

➤ **ВЕЛИКОБРИТАНИЯ** – 7,7 ‰ (1976 - 1980 гг.) до 1,9 ‰ (1992 -1996 гг.)

Hull J. Br J Obstet Gynaecol.– 1992. – No 99(5). –P.386– 391.

➤ **УКРАИНА** – 91,11 ‰ до 38,4 ‰ (2003-2008 гг.)

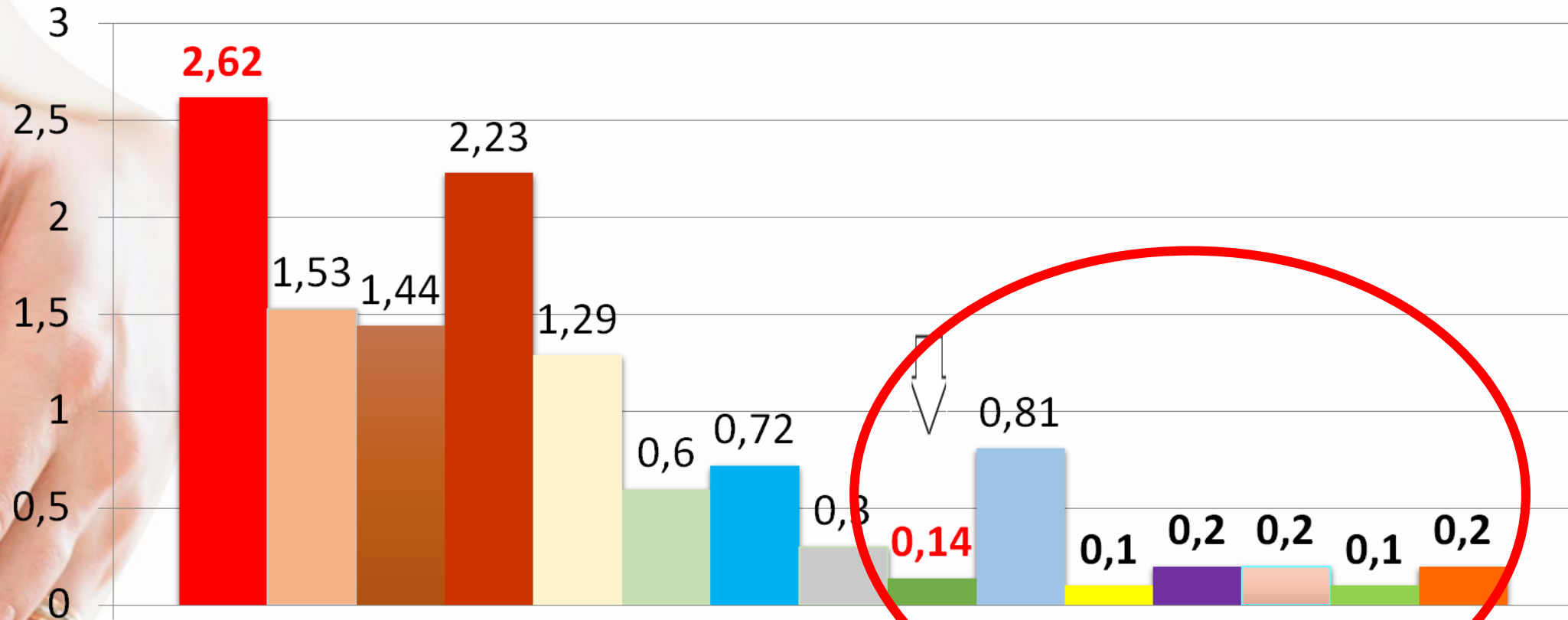
Аналітично-статистичний довідник за 2007 – 2008 рр. – Київ. – 2009. – С.46

➤ **ШВЕЦИЯ** – отсутствие существенных изменений в частоте асфиксии 1,8 случаев на 1000 детей, родившихся живыми (1985 - 1991 гг.)

Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia:

ACOG Committee Opinion 197 . – Int J Gynaecol Obstet. – 1998. – Vol. 61. - No 3. – P. 309–310.

# ПОКАЗАТЕЛЬ СМЕРТНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ АСФИКСИИ В ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2000-2014 гг. (на 1000 рожденных живыми)



Смертность асфиксией на 1000 рожденных

2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007  
2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014

# ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АСФИКСИЕЙ, У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ (n , %)

Состояния, связанные с асфиксией	Частота случаев		ВР (95% ДИ) 2011 - 2012 гг. против 2004 – 2005 гг.	p
	2004 –2005 гг. n=161	2011 –2012гг. n=107		
Синдром дыхательных расстройств	57 (35,4)	67 (62,6)	1,94 (1,44 – 2,62)	<0,001
Мекониальная аспирация	26 (16,1)	19 (17,8)	1,07 (0,73 – 1,57)	0,741
Артериальная гипотензия	77 (47,8)	44 (41,1)	0,85 (0,63 – 1,14)	0,317
Кардиомиопатия	70 (43,5)	17 (15,9)	0,39 (0,27 – 0,58)	<0,001
Отсроченное питание	47 (29,2)	35 (32,7)	1,1 (0,81 – 1,51)	0,589
Судорожный синдром	17 (10,65)	20 (28,0)	1,43 (0,99–2,09)	0,044

# ПОКАЗАТЕЛЬ СМЕРТНОСТИ В ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ



В Полтавской области, начиная с 2009 года, показатель смертности у новорожденных от асфиксии является неизменным и в структуре смертности занимает **III-IV** места



# В ЧЕМ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ АСФИКСИИ?



**ИЗМЕНЕНИЯ  
В  
АКУШЕРСКОЙ  
ПРАКТИКЕ**



**УВЕЛИЧЕНИЕ  
ЧАСТОТЫ  
КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

**ИНДУКЦИЯ РОДОВ  
СПОСОБСТВОВАЛА  
СНИЖЕНИЮ  
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ И  
НЕОНАТАЛЬНОЙ  
СМЕРТНОСТИ**



# В ЧЕМ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ АСФИКСИИ?



**ТЕХНОЛОГИИ**  
В  
акушерской практике



- **КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ЧСС ПЛОДА**



- **ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**



- **СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ**



- **ДОРОДОВАЯ И ПОСЛЕРОДОВАЯ СМЕРТНОСТЬ У ДЕТЕЙ**





# ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИИ



□ Несколько эпидемиологических исследований выявили неблагоприятные антенатальные факторы риска, например социально-демографические факторы, материнские состояния и дородовые осложнения в связи с развитием НЭК

Volpe JJ. Ann Neurol. 2012;72(2):156–166

Leviton A. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(3):176–180

Schendel D, Nelson KB, Blair E. Ann Neurol. 2012;72(6):984–985

West CR, Curr L, Battin MR, et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005;45(3):207–210

Locatelli A, Incerti M, Paterlini G, et al. Am J Perinatol. 2010;27(8):649–654

□ В более ранних работах была показана связь между возрастом матери, паритетом беременности, акушерским анамнезом, ростом плода, некоторыми материнскими состояниями и интранатальными осложнениями, такими как ненормальное КТГ

Chauhan SP, Magann EF, Scott JR, Scardo JA, Hendrix NW, Martin JN Jr. Obstet Gynecol Surv. 2003;58(5):337–350

Ronel D, Wiznitzer A, Sergienko R, Zlotnik A, Sheiner E.. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(2):317–321

□ В исследовании М. Martinez-Biarge и соавт. показано, что только один антенатальный фактор и несколько интранатальных факторов независимо один от другого были связаны с развитием ГИЭ.

Miriam Martinez-Biarge, Jesus Diez-Sebastian, Courtney J., et al. Pediatrics October 2013, VOLUME 132 / ISSUE 4 P. 952-960

□ Антенатальные факторы могут способствовать склонности некоторых женщин к развитию у них неблагоприятных интранатальных факторов, но их присутствие само по себе не достаточно для развития перинатальной гипоксии-ишемии. Другие исследования, с суровым определением энцефалопатии, которые автоматически исключает большинство условий антенатального или генетического происхождения, выявили, что действия во время родов являются основными или способствующими факторами причинного пути развития НЕ..

Locatelli A, Incerti M, Paterlini G, et al. Am J Perinatol. 2010;27(8):649–654

Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81(10):909–917

Ellis M, Manandhar N, Manandhar DS, Costello AM. BMJ.2000;320(7244):1229–1236

# В чем причины снижения частоты асфиксии новорожденных?



За 15-летний период заболеваемость асфиксией среди доношенных новорожденных составляла 44,7 случаев на 1000 родившихся живыми, с резким уменьшением частоты в течение 2005 - 2009 гг. (с 72,2 до 20,7 случаев на 1000 родившихся живыми)



Приказ МЗ № 312 «Об утверждении клинического протокола по первичной реанимации и постреанимационной помощи новорожденным»



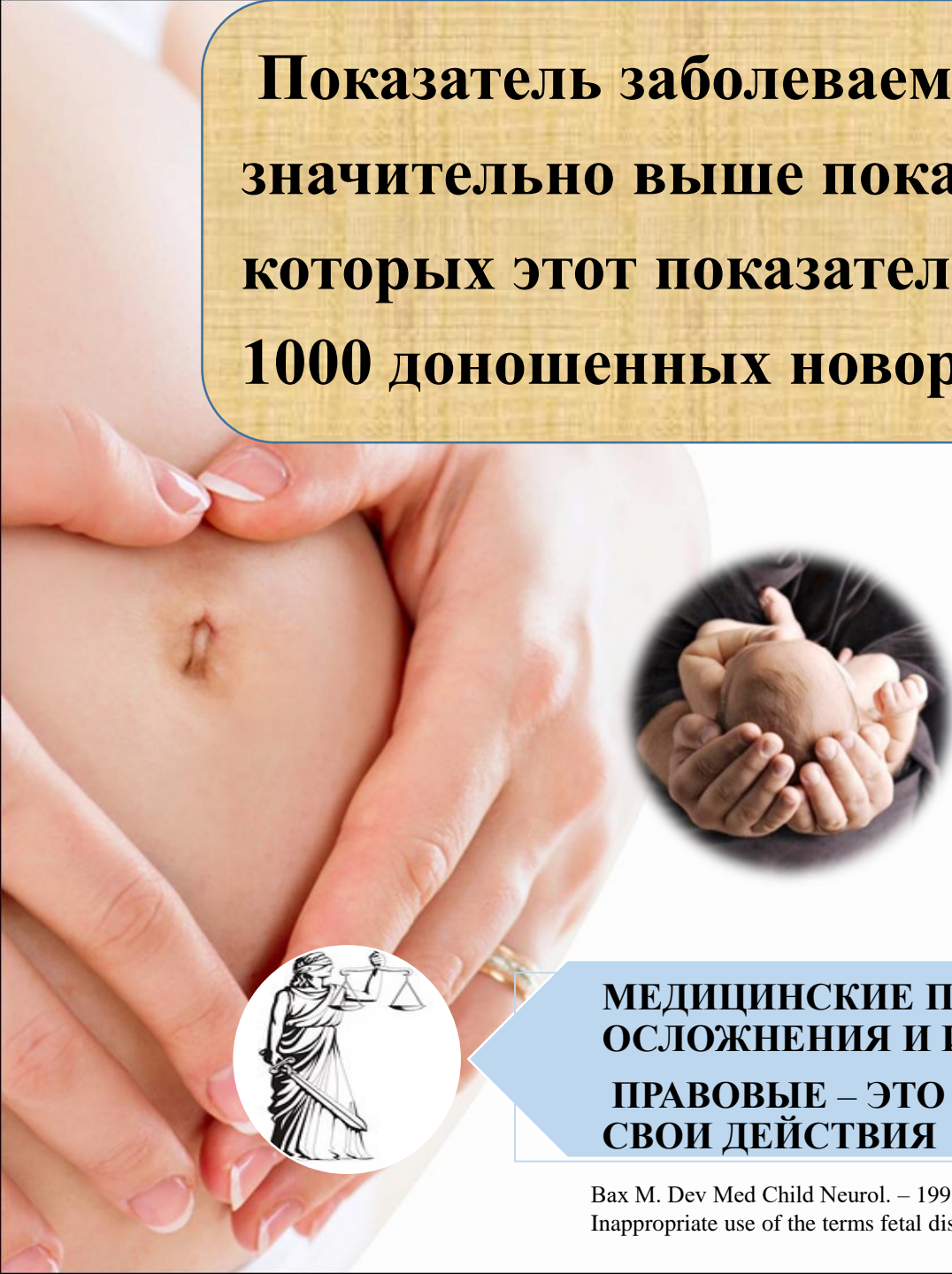
Обучение медицинского персонала основным навыкам первичной реанимации новорожденных путем проведения тренингов



Изменение эволюции понятий, касающихся критериев постановки диагноза «асфиксия», и предоставление алгоритмов действий при первичной реанимации новорожденных



**Показатель заболеваемости асфиксией в Украине остается значительно выше показателей развитых стран мира, в которых этот показатель варьируется от 1,8 до 7,7 случаев на 1000 доношенных новорожденных**



**АНАЛИЗ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ПОКАЗАЛ, ЧТО В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ ПРИМЕНЯЮТСЯ БОЛЕЕ «ЖЕСТКИЕ» КРИТЕРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АСФИКСИИ**

**АСФИКСИЯ ПРИ РОЖДЕНИИ – ЭТО ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ МОЖЕТ ИМЕТЬ СЕРЬЕЗНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

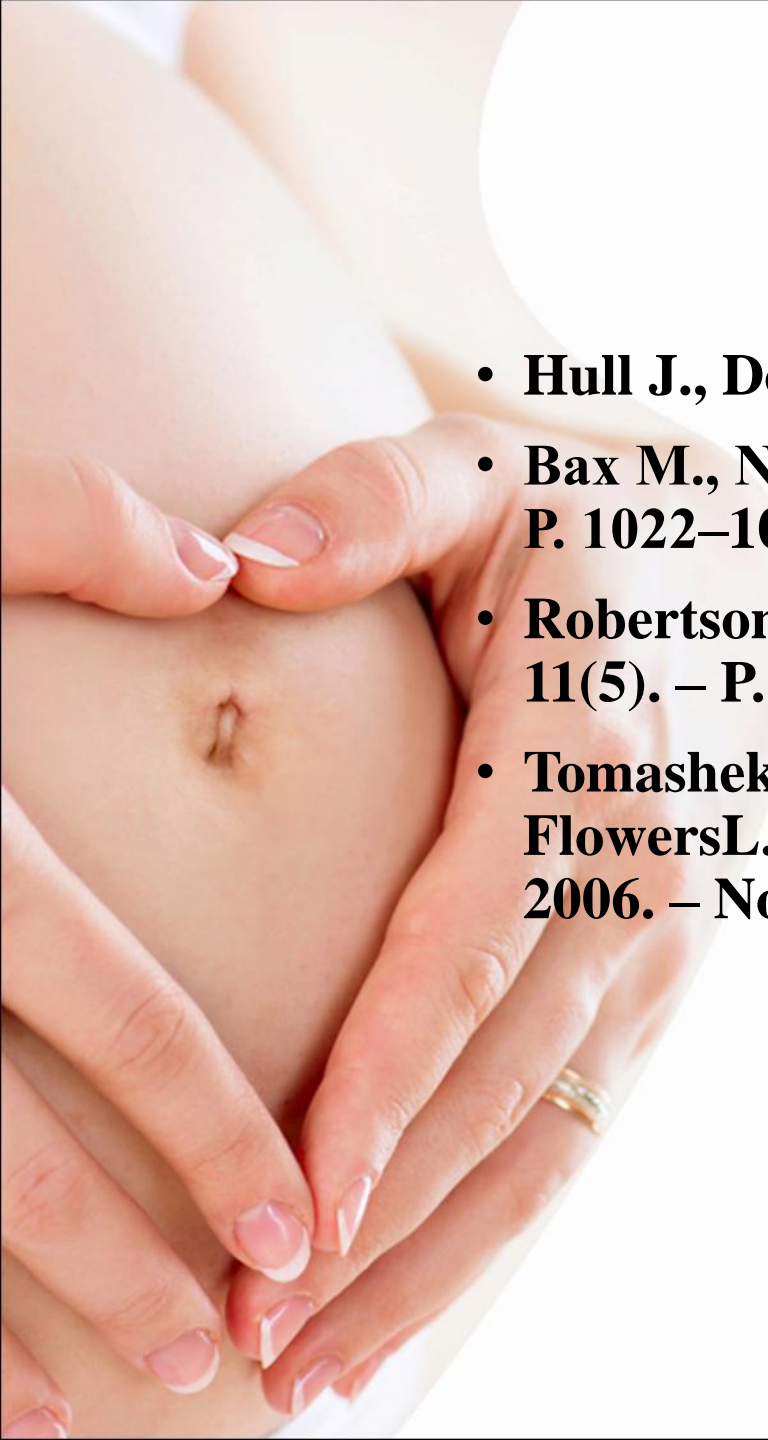


**МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ – ЭТО ТЯЖЕЛЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИНВАЛИДНОСТЬ РЕБЕНКА**

**ПРАВОВЫЕ – ЭТО ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ НЕСЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ВРАЧЕЙ ЗА СВОИ ДЕЙСТВИЯ**





- 
- A large background image on the left side of the slide showing a pregnant woman's bare belly. Several hands are gently holding and supporting the belly from the sides and bottom. The woman's hands are visible at the top, and another person's hands are at the bottom, one wearing a gold ring.
- **Hull J., Dodd K.L. Br J Obstet Gynaecol.– 1992. – No 99(5). –P.386– 391.**
  - **Bax M., Nelson K.B. Dev Med Child Neurol. – 1993. –Vol. 35. – No 11. – P. 1022–1024.**
  - **Robertson C.M.T., Perelman M. Paediatr Child Health. - 2006. – No 11(5). – P. 278–282.**
  - **Tomashek K.M., Crouse C.J., Iyasu S., Johnson C.H., FlowersL.M. Paediatr Perinat Epidemiol. – 1989 – 90 and 1999–2000. – 2006. – No 20 (1). – P. 24– 34.**

**ПУБЛИКАЦИИ, В КОТОРЫХ ОПРЕДЕЛЕНЫ ЧЕТКИЕ  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И  
ОСВЕЩЕНО МНЕНИЕ О ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИИ  
ШИРОКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕРМИНА «АСФИКСИЯ»**

# КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА «АСФИКСИЯ»



Диагноз «асфиксия» определяется при рождении живого ребенка при наличии у него каких-либо из следующих признаков:

- оценка по шкале Апгар на 5 минуте  $\leq 3$  баллов
- депрессия при рождении, требовавшая вентиляции маской  $\geq 3$  минут или интубации
- наличие постасфиксических судорог

# Некоторые дефиниции, касающиеся асфиксии

## Патофизиологические аспекты

**Гипоксия** – низкое содержание кислорода в крови

**Ишемия** – сниженное кровообращение в тканях

**Асфиксия** – ухудшение газообмена, что характеризуется аноксией и экстремальной гиперкапнией

## Клинические аспекты:

- ✓ Асфиксия является неточным, общим термином, поскольку интранатальное прерывание маточного или плодового кровотока наступает редко. Большинство случаев перинатальной асфиксии вызваны условиями, не связанными с афиксией.
- ✓ До сих пор не определены четкие биофизиологические критерии асфиксии.
- ✓ Термины, такие как гиперкапния, гипоксия и метаболический, респираторный, или метаболический ацидоз, являются более точными для немедленной оценки новорожденного и ретроспективной оценки менеджмента.



# АСФИКСИЯ ПРИ РОЖДЕНИИ соответственно к дефиниции ВОЗ определяется как «неспособность инициировать или поддерживать регулярное дыхание при рождении»

World Health Organization . Basic Newborn Resuscitation: A Practical Guide.

Термин «асфиксия» предусматривает нарушение газообмена, что приводит к гипоксии, гиперкапнии и ацидозу, тяжесть которых зависит от степени и продолжительности этого нарушения. Ухудшение газообмена, в том числе и его восстановление, может полностью происходить во время внутриутробной жизни, а может и во время родов, что приводит к неадекватному кровообращению плода именно во время, и непосредственно после родов, в случае невозможности поддерживать газообмен без плацентарного кровообращения

Mir I.N., Johnson-Welch S.F., Nelson D.B., et al: Am J Obstet Gynecol 2015; 213: pp. 849.e1-7

## НЕ РЕШЕННЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

- ☐ Механизмы нарушений функции органов и систем при асфиксии.
- ☐ Индивидуализированное прогнозирование развития органических дисфункций у новорожденных.
- ☐ Отсутствие стандартных диагностических критериев и чувствительных биомаркеров точного предсказания тяжести поражения.
- ☐ Вклад генетической детерминанты в развитие органических дисфункций.



- **КАНАДА** – начиная с 1998 года не было зафиксировано ни одного случая тяжелой или умеренной асфиксии

Dzakpasu S. K. S. Joseph. Pediatrics. – 2009 . – Vol. 123. – No 4 April 1, P. e 668 – e672.



## □ СОГЛАСНО ДАННЫМ ВОЗ

- от четырех до девяти миллионов новорожденных ежегодно рождаются с асфиксией
- из них 1,2 миллиона детей умирают, и у такого же количества развиваются тяжелые последствия (церебральный паралич, эпилепсия и задержка развития)

Foley M.E., AlarabM. , Daly L. [at al.]. Am J Obstet Gynecol. – 2005. – No192 (1). – P.102– 108.  
Hull J., Dodd K.L. Br J Obstet Gynaecol.– 1992. – No 99(5). –P.386– 391.  
Iawn J. E. , Cousens S., Zupan J. Lancet. – 2005. – 365(9462). – P. 891–900.  
Robertson C.M.T. , Perelman M. Paediatr Child Health. - 2006. – No 11(5). – P. 278–282.

# НЕКОТОРЫЕ ДЕФИНИЦИИ, КОТОРЫЕ КАСАЮТСЯ СИНДРОМОВ СВЯЗАННЫХ С АСФИКСИЕЙ



✓ Гипоксически-ишемическая энцефалопатия & неонатальная энцефалопатия?

✓ МКХ 10 – ишемия мозга

✓ Ишемическая нефропатия & острое поражение почек

✓ Постгипоксическая кардиомиопатия & дисфункция миокарда



# Диагностические критерии умеренной и тяжелой асфиксии согласно приказа МЗ Украины № 225 от 28.03.2014 г. Унифицированный клинический протокол «Начальная, реанимационная и послереанимационная помощь новорожденным в Украине»



## ❑ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИИ (Р 21.0):

- Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар меньше 4 баллов в течении первых 5 мин. жизни.
- Наличие клинических симптомов поражения ЦНС тяжелой степени (стадия 3 гипоксически-ишемической энцефалопатии, см.п.3), которые возникли в первые 72 часа жизни, у детей, рожденных в сроке гестации  $\geq 32$ -34 нед.
- Признаки нарушения функции еще одного жизненно важного органа или системы – дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, желудочного канала на протяжении первых 3 дней жизни.
- Метаболический или смешанный ацидоз ( $pH < 7,0$  и (или) дефицит оснований (BE) больше 12 ммоль/л) в крови из артерии пуповины.

## ❑ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УМЕРЕННОЙ АСФИКСИИ (Р21.1):

- ✓ Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни меньше 7 баллов.
- ✓ 2.2. Наличие клинических симптомов умеренного поражения ЦНС (1-2 стадии гипоксически-ишемической энцефалопатии), которые возникли в первые 72 часа жизни, у детей, рожденных в сроке гестации  $\geq 32$ -34 нед. могут отсутствовать в случаях умеренной [легкой] «асфиксии при рождении».
- ✓ 2.3. Признаки транзиторного нарушения функции еще одного жизненно важного органа или системы – дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, желудочного канала в течении первых 3 дней жизни (могут отсутствовать в случае нетяжелой «асфиксии при рождении»).
- ✓ 2.4. Метаболический или смешанный ацидоз ( $pH < 7,15$  и (или) дефицит оснований (BE) больше 12 ммоль/л) в крови из артерии пуповины – основной диагностический признак асфиксии любой тяжести.
- ✓ При отсутствии технических возможностей оценки кислотно-щелочного состояния крови новорожденного диагноз «асфиксии при рождении» базируется на первых 3 признаках.
- ✓ Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар меньше 7 баллов при отсутствии диагностических признаков, перечисленных в подпунктах 2-3, не может быть основанием для клинического диагноза «асфиксия при рождении».
- ✓ Подтвердить наличие гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденного можно также при помощи дополнительных инструментальных исследований (МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), нейросонография, определение особенностей мозгового кровообращения), проведенных в первые дни жизни ребенка.

# КРИТЕРИИ АФИКСИИ



## □ Тяжелый ацидоз

- ✓ Пуповина  $pH < 7.0$
- ✓  $pH$  артериальной крови (в первые 60 мин жизни)  $< 7.0$
- ✓ Дефицит оснований (BE)  $> 15 \text{ mmol/l}$
- ✓ Апгар на 10 минуту  $< 5$  баллов
- ✓ Полный объем реанимационных мероприятий  $> 10$  мин

# КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА



## ❑ Асфиксия: комбинированная шкала Апгар

✓ СРАР

✓ Оксигенотерапия

✓ Масочная вентиляция

✓ Интубация и вентиляция

✓ Массаж сердца

✓ Введение экзогенного сурфактанта

✓ Медикаменты

✓ Внешний вид

✓ Пульс

✓ Grimаса

✓ Активность

✓ Дыхание

**Нет-1, Да-0**

0/10 – все интервенции, хороший ответ

7/10 – без интервенций, хорошие условия

0/0 – все интервенции, нет ответа



# КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА



Один из следующих параметров:

- ☐ Баллы Sarnat 2 или 3
- ☐ Балл Томсона больше 5
- ☐ Клинические приступы:
- ✓ aEEG нижняя амплитуда  $<5$
- ✓ aEEG верхняя амплитуда  $<10$

# Причины развития гипоксии/асфиксии у плода/новорожденного



Рождение ребенка

Соматический  
статус

Аntenатальный  
период

Интранатальный  
период

Реанимационные  
мероприятия

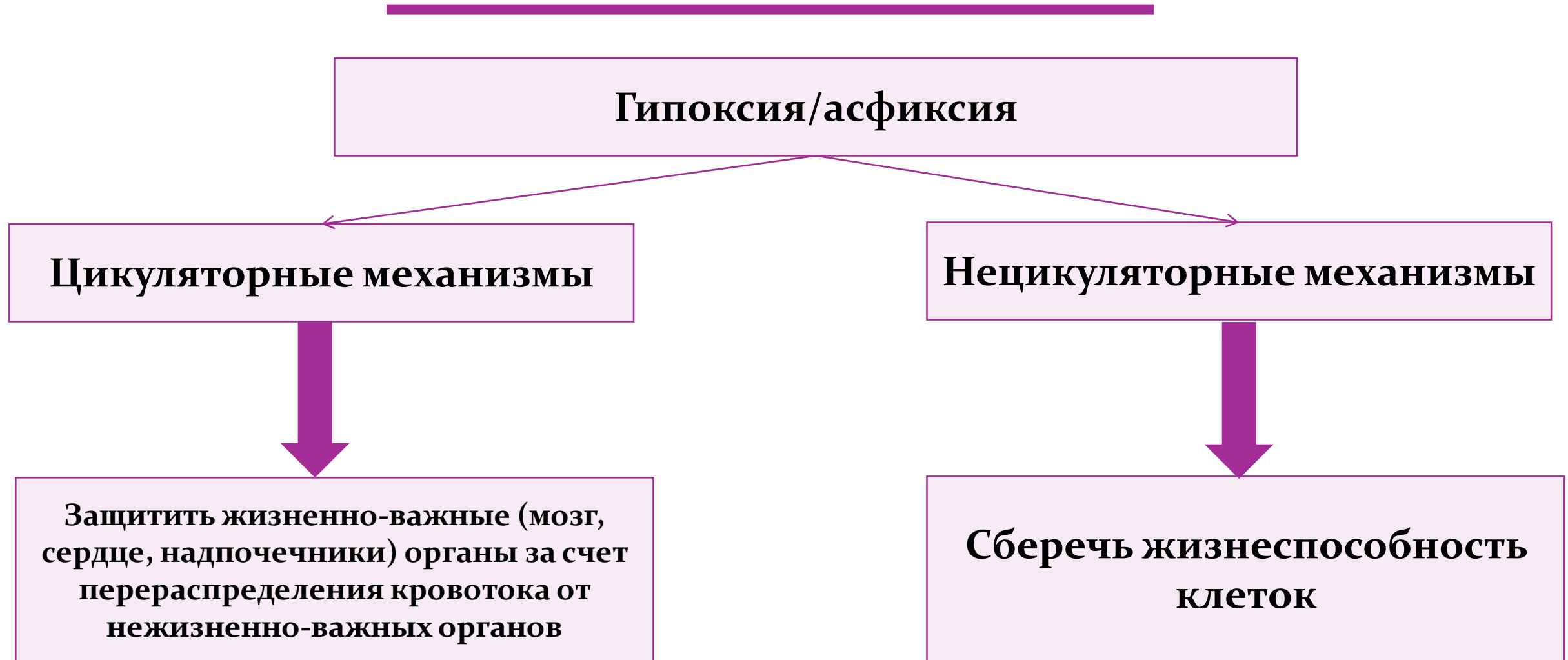
Мониторинг

Лечебные  
мероприятия

Гипоксия

Асфиксия

# Адаптационные защитные механизмы при гипоксии/асфиксии





# Нециркуляторные адаптационные механизмы



## СНИЖЕНИЕ/ПРЕКРАЩЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА



Задержка выведения  $\text{CO}_2$



Бикарбонат эритроцитов  
Карбамат гемоглобина  
Растворенный газ



Дыхательный ацидоз

Быстро возникает и быстро  
исчезает



Дефицит кислорода



Анаэробный гликолиз



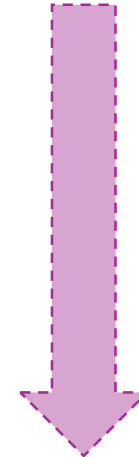
Накопление неугльной и  
молочной кислот



Метаболический ацидоз

Степень зависит от тяжести и  
продолжительности гипоксически-  
ишемического инсульта

Диабет, преэклампсия и  
хроническая артериальная  
гипертензия



Метаболический ацидоз

Volpe J.J., 2008  
Cowett R.M. 2012

# СНИЖЕНИЕ/ПРЕКРАЩЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА

*G. R. Polglase et al. Clin Perinatol., 2016*



# Клинические сценарии течения асфиксии

I

II

III

IV

Периодическое/недлительное нетяжелое  
гипоксическое событие

Длительная тяжелая/нетяжелая  
гипоксия

Кратковременная, но тяжелая  
«тотальная» асфиксия

Активация адаптационных циркуляторных и  
нециркуляторных механизмов

Активация адаптационных  
циркуляторных и  
нециркуляторных механизмов

Компенсация

Декомпенсация

Относительно  
стабильное  
состояние  
без поражения  
органов

Относительно  
стабильное состояние  
+ незначительные  
мультиорганные  
дисфункции

Гипоксически-ишемическая  
энцефалопатия +  
тяжелые мультиорганные  
дисфункции

Тяжелая гипоксически-  
ишемическая  
энцефалопатия



# Как определить дисфункции нежизненно важных органов?

## Острое поражение почек

- ✓ Креатинин  $> 130$  мкмоль/л
- ✓ Почасовой диурез  $< 0,5$  мл/кг/час - 18-39% новорожденных

*Sarkar S., J.Perinatol. 2009)*

## Отклонение электролитов

- ✓ Гипонатриемия, гипокальциемия, гипокалиемия - 50% детей

*Sarkar S., J.Perinatol. 2009; Gluckman P.D. Lancet 2005*

## Поражение печени и желудочно-кишечного тракта

- ✓ Гипогликемия, повышение АЛТ, АСТ – 53% новорожденных с асфиксией
- ✓ Коагулопатия – у 17%; увеличение времени свертывания – у 46%; ДВС – у 17% детей

*Shankaran S. N Engl J Med 2005; Gluckman P.D. Lancet 2005; Sobotka K.S. PLoS One 2014*

- ✓ НЭК, так как кишечник имеет зоны, которые очень чувствительны к гипоксии.

*Goldberg R.N. Am.J. Perinatol. 1983*

## Легкие

- ✓ Поражение паренхимы легких
- ✓ Изменения в легочных сосудах
- ✓ Депрессия дыхания
- ✓ Легочное кровотечение

*Sarkar S., J Perinatol 2009*

## Поражение костного мозга

- ✓ Тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ ) 6-55%

*Zhou W.H. J Pediatr 2010; Azzopardi D.V. N Engl J Med 2009; Shankaran S. N Engl J Med 2005; Sarkar S. J Perinatol 2009*

- ✓ Характерная для хронической асфиксии ( $> 24$  часов) (Forman K.R. BMC Pediatr 2014)

- ✓ Увеличение нормобластов (нормоцитов) (Merenstein GB Lancet 1970)

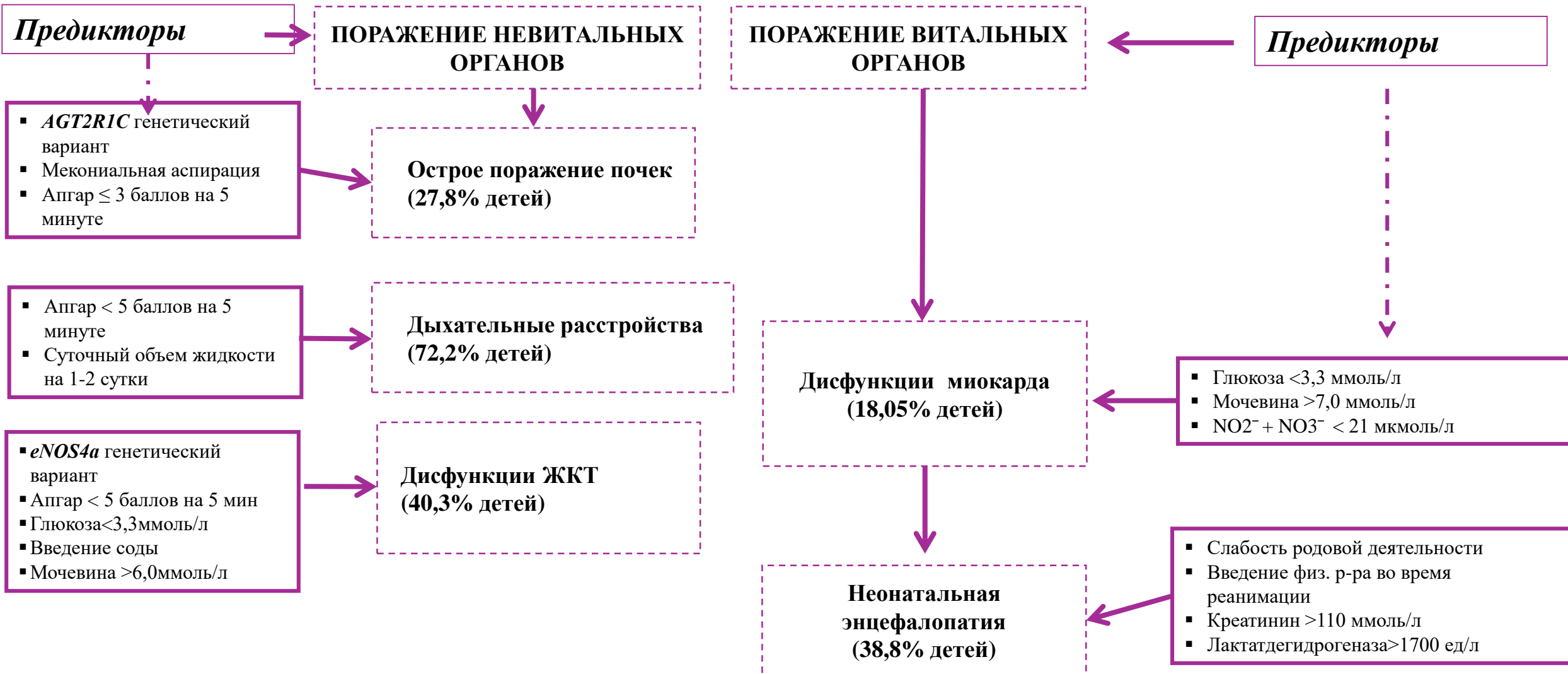
# Изменение количества нормоцитов в зависимости от рН и оценки по шкале Апгар (за М С Hermansen. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001)

- ✓ Нормобласты могут быть как при острой так и при подострой гипоксии.
- ✓ При острой гипоксии нужно 60 минут, чтобы их количество было больше 2000
- ✓ При подострой гипоксии эти цифры значительно выше

	nRBCs/mm <sup>3</sup>
pH	
7.40–7.49	630 (870)
7.30–7.39	840 (1630)
7.20–7.29	1240 (2090)
7.10–7.19	2330 (5130)
7.00–7.09	3040 (2060)
<7.00	7780 (13 810)
Apgar score	
Apgar 1: 7–10	1060 (2240)
Apgar 1: 4–6	2040 (3780)
Apgar 1: 0–3	3030 (5730)
Apgar 5: 7–10	1140 (2250)
Apgar 5: 4–6	4140 (7830)
Apgar 5: 0–3	8300 (14 720)

Results are mean (1 SD).

# Предикторы поражений жизненно важных и нежизненно важных органов

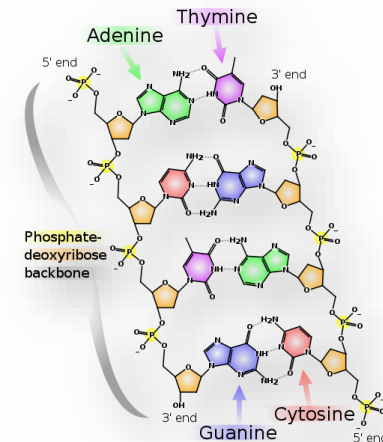




# ЧТО МОЖЕТ ЛЕЖАТЬ В ОСНОВЕ ПРОБЛЕМЫ ТЯЖЕСТИ АСФИКСИИ ?

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ

- Несмотря на все последние достижения в области интранатального мониторинга по состоянию плода, очень мало еще известно о реальном состоянии плода во время родов
- Интранатальные составляющие являются финальными и важными предикторами развития асфиксии и ее **органных дисфункций**
- До сих пор остаются невыясненными вопросы, а именно почему некоторые дети страдают от ПА, а некоторые – нет.
- Возможно ее развитию способствует генетическая склонность, которая пока окончательно не выяснена
- Тромбофилические осложнения, патология плаценты, а также инфекции и воспалительные процессы, требуют последующего внимания и наблюдения



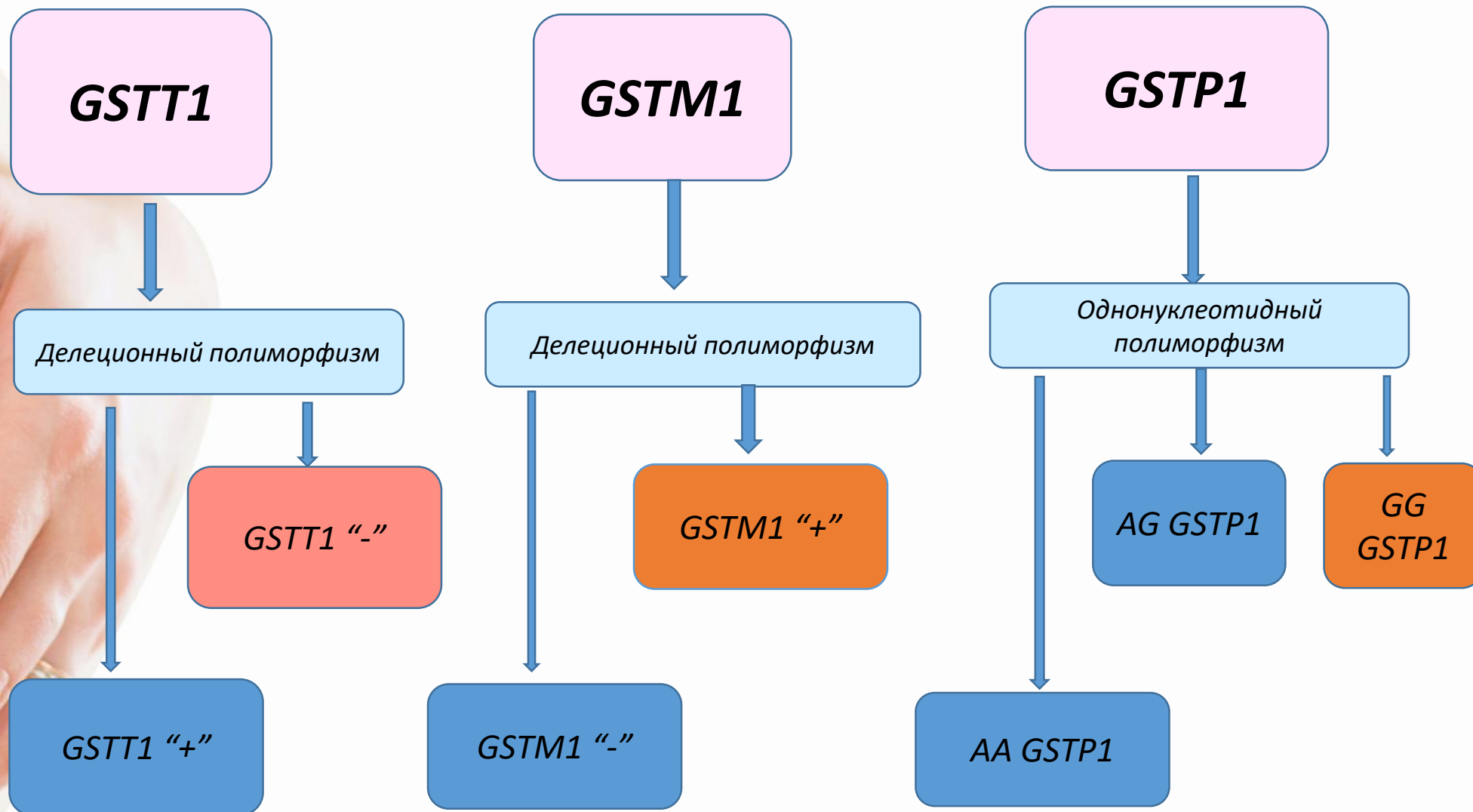
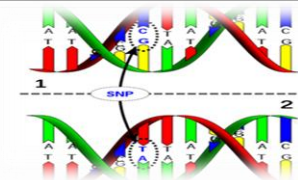
Volpe JJ.. Ann Neurol. 2012;72(2):156–166

Harteman JC, Groenendaal F, Benders MJ,. et al. Pediatr Res. 2013;73(1):80–86

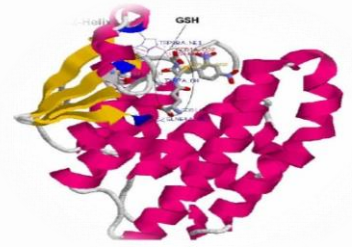
Hayes BC, Cooley S, Donnelly J, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98(3):F233–F239

Shalak LF, Perlman JM. Ment Retard DevDisabil Res Rev. 2002;8(1):14–19

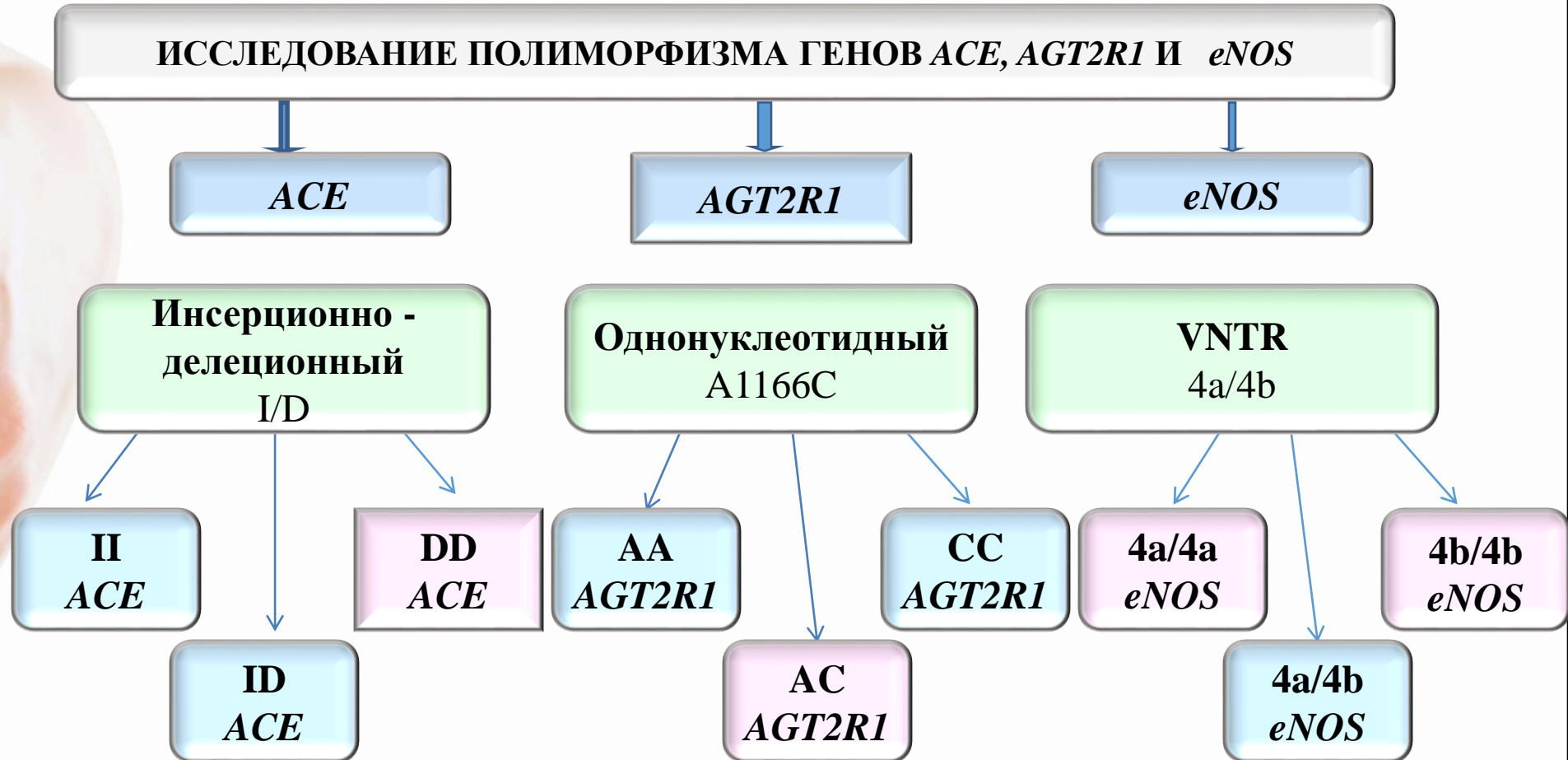
# ВИДЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ



# ВИДЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ



**Дизайн исследования:** одномоментное перекрестное исследование





# МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Материал

для исследования:  
пуповинная или  
периферическая кровь  
новорожденных



## Молекулярно-генетические :

полимеразная цепная  
реакция (ПЦР),  
гель-электрофорез

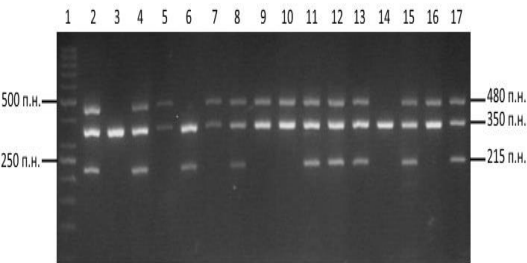
## Статистические:

- ✓ Метод определения соотношения шансов (OR), 95% доверительный интервал
- ✓ Сравнение относительных величин – критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат)
- ✓ Прикладные программы SPSS 16 и MS Excel XP



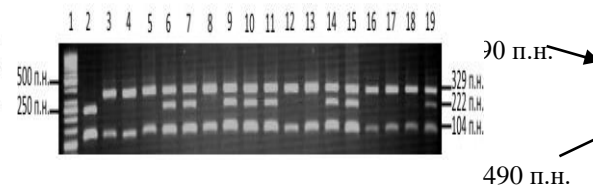
## Результаты электрофоретического распределения в 2% агарозном геле

### Полиморфизм *GSTT1/GSTM1*



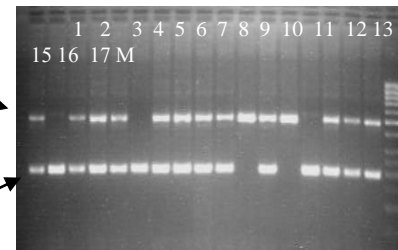
1 – маркер молекулярного веса  
2, 4, 8, 11-13, 15, 17 – генотип *GSTT1*, +"/*GSTM1*, +"  
5, 7, 9, 10, 16 – генотип *GSTT1*, +"/*GSTM1*, -"  
6 – генотип *GSTT1*, -"/*GSTM1*, +"  
3, 14 – генотип *GSTT1*, -"/*GSTM1*, -"

### Полиморфизм *GSTP1 A313G*



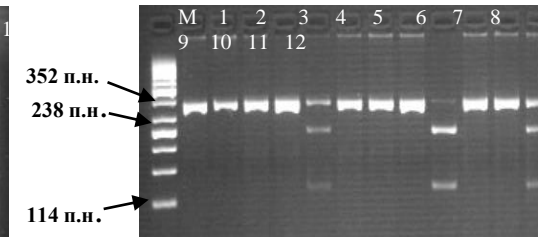
1 – маркер молекулярного веса  
2 – генотип GG  
3-5, 8, 12-13, 16-18 – генотип AA  
6-7, 9-11, 14-15, 19 – генотип AG

### Амплифицированные фрагменты гена *ACE (I/D)*



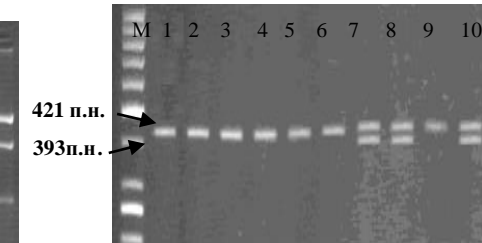
Генотип II – 11, 13  
генотип ID – 3-5, 7-10, 12, 15-17  
генотип DD – 3, 6, 14  
M – маркер молекулярного веса

### Продукты ПДРФ анализа гена *AT2R1 (A1166C)*



Генотип AA – 1-4, 6-8, 10-11  
генотип AC – 5, 12  
генотип CC – 9  
M – маркер молекулярного веса

### Амплифицированные фрагменты гена *eNOS (4a/4b)*



Генотип 4b/4a – 1-6, 9  
генотип 4b/4b – 7, 8, 10  
M – маркер молекулярного веса

# ВЛИЯЕТ ЛИ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ НА ТЯЖЕСТЬ АСФИКСИИ ?

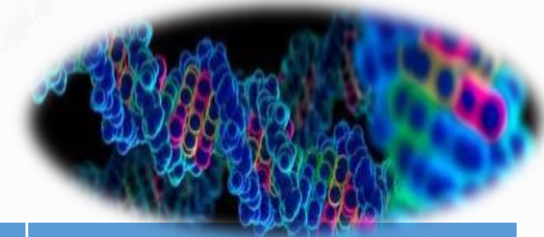
Генотипы	ВР	95% ДИ	р
<i>GSTT1</i> “+”	0,152	0,40-0,587	0,006
<b><i>GSTT1</i> “-”</b>	6,56	1,705-25,26	0,006
<i>GSTM1</i> “+”	1,67	0,476-5,85	0,424
<i>GSTM1</i> “-”	0,599	0,171-2,01	0,424
<i>AA GSTP1</i>	0,500	0,067-3,747	0,500
<i>AG GSTP1</i>	0,778	0,224-2,645	0,692
<i>GG GSTP1</i>	2,308	0,348-15,316	0,386
<i>ACE II</i>	0,429	0,087-2,101	0,087
<i>ACE ID</i>	0,275	0,050-1,508	0,137
<b><i>ACE DD</i></b>	5,857	1,840-18,643	0,003
<i>AGT2R1 AA</i>	0,345	0,043-2,781	0,317
<i>AGT2R1 AC</i>	0,829	0,26-2,636	0,750
<i>AGT2R1 CC</i>	2,90	0,36-23,9	0,317

# ЧАСТОТА ВАРИАНТОВ *ACE*, *AGT2R1* И *eNOS* ГЕНОВ СРЕДИ ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И МЛАДЕНЦЕВ С АСФИКСИЕЙ



ГЕНОТИПЫ	ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ	ДЕТИ С АСФИКСИЕЙ	ОШ(95%ДИ)	P
<i>ACE</i>	(n=38), % (n)	(n=106), % (n)		
<b><i>II</i></b>	<b>39,5 (15)</b>	<b>15,74 (17)</b>	<b>0,28 (0,11-0,72)</b>	<b>0,005</b>
<i>ID</i>	44,7 (17)	57,41 (62)	1,34 (0,59-3,02)	0,453
<i>DD</i>	15,8 (6)	25,0 (27)	1,78 (0,63-5,75)	0,270
<i>AGT2R1</i>	(n=38), % (n)	(n=106), % (n)		
<i>AA</i>	68,4 (26)	70,75 (75)	1,12 (0,5-2,5)	0,837
<i>AC</i>	28,9 (11)	23,58 (25)	0,76 (0,33-1,74)	0,519
<i>CC</i>	2,6 (1)	5,66 (6)	2,2 (0,27-18,23)	0,676
<i>eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=105), % (n)		
<i>4aa</i>	3,23 (1)	3,8 (4)	1,19 (0,13-11,1)	0,680
<i>4ba</i>	19,35 (6)	29,5 (31)	1,74 (0,65-4,65)	0,188
<i>4bb</i>	77,42 (24)	66,7 (70)	0,58 (0,23-1,48)	0,180

# ЧАСТОТА ВАРИАНТОВ *ACE*, *AG2TR1* И *eNOS* ГЕНА СРЕДИ ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И МЛАДЕНЦЕВ С ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИЕЙ



ГЕНОТИПЫ	ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ	ДЕТИ С ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИЕЙ	ОШ (95%ДИ)	P
<i>ACE</i>	(n=38), % (p)	(n=38), % (p)		
<i>II</i>	39,5 (15)	18,4 (7)	0,34 (0,103-1,09)	0,037
<i>I/D</i>	44,7 (17)	47,4 (18)	1,11 (0,41-3,02)	0,50
<i>D/D</i>	15,8 (6)	34,21 (13)	2,77 (0,83-10,09)	0,05
<i>AGT2R1</i>	(n=38), % (n)	(n=38), % (n)		
<i>AA</i>	68,5 (26)	57,9(22)	0,63 (0,25-1,629)	0,476
<i>AC</i>	28,9 (11)	31,6(12)	1,13 (0,42-3,03)	0,50
<i>CC</i>	2,6 (1)	10,5 (4)	3,26 (0,36-29,82)	0,358
<i>eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=37), % (n)		
<i>4aa</i>	3,23 (1)	5,41 (2)	1,71 (0,15-19,7)	0,567
<i>4ba</i>	19,35 (6)	24,32 (9)	1,34 (0,41-4,32)	0,423
<i>4bb</i>	77,42 (24)	70,27 (26)	0,69 (0,23-2,08)	0,350



# ЧАСТОТА СОЧЕТАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ *ACE*, *AGTR1* И *eNOS* ГЕНОВ СРЕДИ ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И МЛАДЕНЦЕВ С АСФИКСИЕЙ



ГЕНОТИПЫ	ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ	ДЕТИ С АСФИКСИЕЙ	ОШ(95%ДИ)	P
<i>ACE+ AGT2R1</i>	(n=31), % (n)	(n=106), % (n)		
<i>ID&amp;D/D+ AC&amp;CC</i>	96,8 (30)	91,57 (97)	0,36 (0,05-2,73)	0,291
<i>II+AA</i>	3,2 (1)	8,49 (9)	2,27 (0,36-21,23)	0,291
<i>ACE+eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=105), % (n)		
<i>ID&amp;D/D+4aa&amp;4ba</i>	93,6 (29)	88,6 (92)	0,49 (0,11-2,24)	0,286
<i>II+4bb</i>	6,4 (2)	12,4 (13)	2,05 (0,45-9,4)	0,286
<i>AGT2R1+eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=105), % (n)		
<i>AC&amp;CC+4aa&amp;4ba</i>	54,8 (17)	51,43 (54)	0,87 (0,39-1,95)	0,449
<i>AA+4bb</i>	45,2 (14)	48,57 (51)	1,15 (0,51-2,57)	0,449

# СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА АСФИКСИИ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ ИЗ ПОЗИЦИИ “МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДИСТРЕССА”

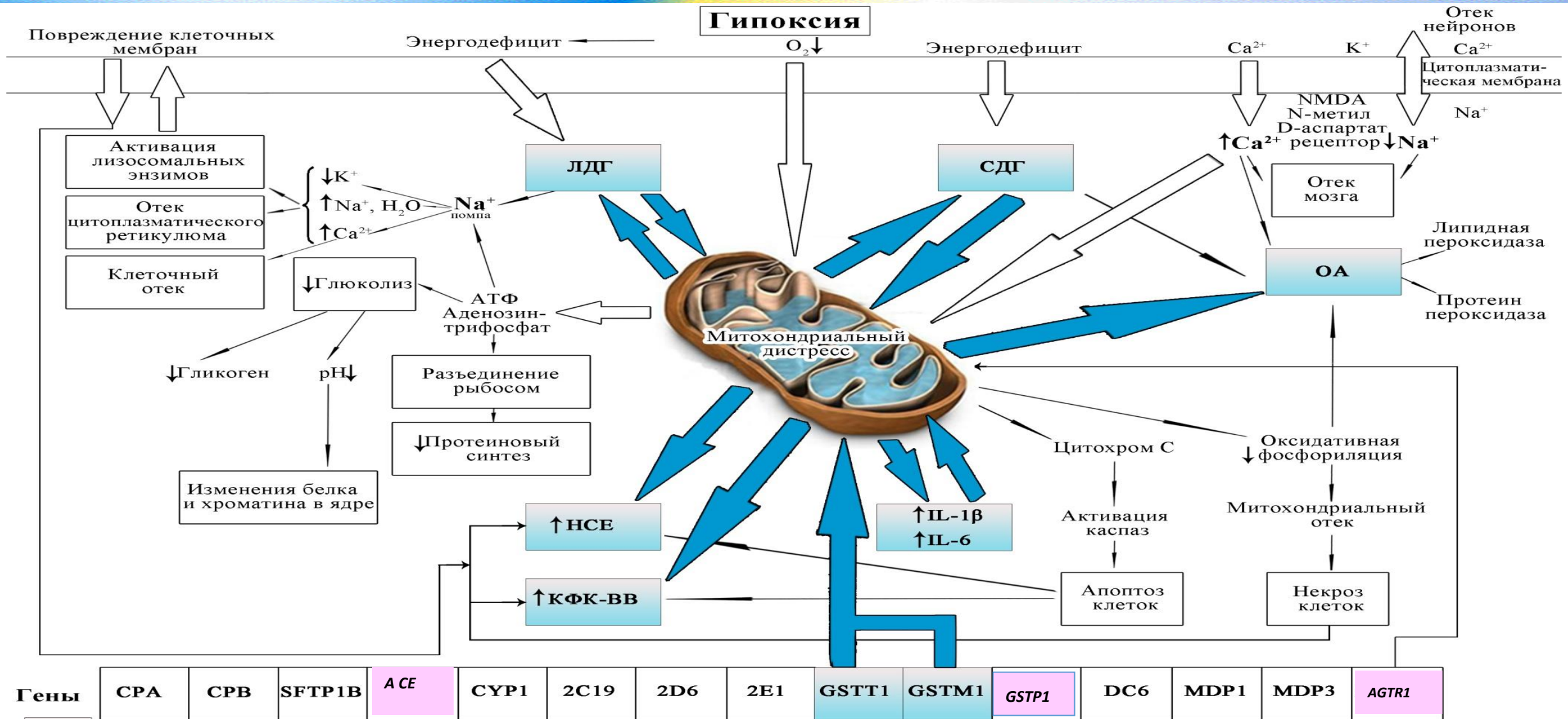


Рисунок. Патогенез перинатальной асфиксии с позиции митохондриального дистресса

# ПОЛИОРГАННЫЕ ДИСФУНКЦИИ

- гипотония
- дефицит перфузии
- гипоксически-ишемическая энцефалопатия
- легочная гипертензия
- некротический энтероколит
- почечная недостаточность
- тромбоэмболические осложнения.



❑ Сердечно-сосудистая недостаточность может привести к смерти ребенка или развитию у него тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

❑ По данным ведущих неврологов, перинатальные поражения после перенесенной асфиксии обуславливают основную часть причин **детской инвалидности**.

❑ У детей с нетяжелыми проявлениями перинатальной патологии в последующие годы нередко диагностируются минимальные **церебральные дисфункции**, которые значительно осложняют их обучение и образование.

❖ *Однако, выяснение причин развития гипоксически-ишемической энцефалопатии остаётся сложным даже при современном развитии медицины и имеющихся диагностических критериях.*



# Асфиксия. Вклад генетических детерминант

СС & АС генотип *AGT2R1* гена

4аа/4аb генотип *eNOS*

## Перинатальные составляющие

Слабость родовой деятельности

Мекониальная аспирация

## Состояние после рождения

Оценка по шкале Апгар

## Объем реанимационных мероприятий

ИВЛ

Введение физраствора

## Метаболический профиль

Глюкоза

Креатинин

ЛДГ

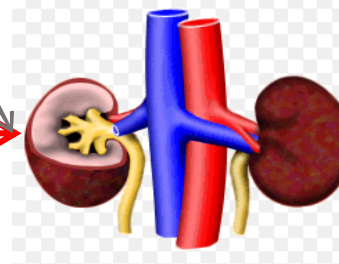
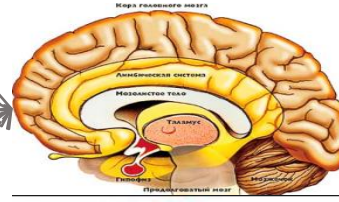
Мочевина

$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  в моче

Эритроциты

## Лечебные мероприятия

ДОР в 1 сутки жизни



Асфиксия

Гипоксически-ишемическая  
энцефалопатия

Гипоксически-ишемическое  
поражение миокарда

Синдром дыхательных расстройств

Острое поражение почек

Артериальная гипотензия



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Ребенок М. (мальчик), родился 19.05.15, умер 23.06.15.
- Мать, возраст 37 лет.
- **Соматический анамнез:** болела ветряной оспой, ОРВИ, варикозное расширение вен нижних конечностей.
- **Акушерский анамнез:** беременность II, I беременность с применением акушерских щипцов. Женскую консультацию по поводу данной беременности посетила 11 раз.
- У отца от предыдущего брака ребенок инвалид (ДЦП) .
- **При первичном осмотре** в областном медико-генетическом центре биохимические маркеры хромосомной патологии *не обнаружены*.
- **Первый УЗИ-скрининг** от 20.11.14. Заключение: плод по биометрии 13-14 недель, угрожаемый по невынашиванию.
- **Второй УЗИ-скрининг** от 12.01.15. Заключение: плод по биометрии 21-22 недели. Рекомендовано контроль уровня околоплодных вод через 3 недели в связи с увеличением эхогенности околоплодных вод.
- **Повторное УЗИ** от 11.02.15. Заключение: плод по биометрии 26 недель, структурные изменения плаценты (выявлены участки неоднородности плаценты). Назначено обследование на TORH-инфекции.
- Последняя явка в ЖК 12.05.15. Диагноз: беременность II, 38-39 недель. Носитель TORCH-инфекции, крупный плод? Анемия легкой степени.

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Роженица М. поступила в родильное отделение городского клинического роддома 19.05.2015 года в 01 час. 15 мин. Осмотрена дежурным врачом акушером-гинекологом.
- **Жалобы** на излияние светлых околоплодных вод дома, матка в нормотонусе, регулярной родовой деятельности нет, положение плода продольное, предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз, сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 ударов в 1 мин., подтекают светлые околоплодные воды.
- **Обзор в зеркалах:** шейка матки чистая, внешний зев полуоткрыт, подтекают светлые околоплодные воды.
- **Установлен диагноз:** беременность II, 39 недель, головное предлежание, преждевременный разрыв плодных оболочек, акушерский анамнез; варикозное расширение вен нижних конечностей; анемия легкой степени.
- **Составлен план ведения:** выбранная выжидательная тактика ведения беременной (в соответствии с требованиями приказа МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 года «Об утверждении клинических протоколов о акушерской и гинекологической помощи» в части «Преждевременный разрыв плодных оболочек»).
- **Принято решение:** при развитии спонтанной родовой деятельности роды вести консервативно согласно акушерской ситуации; КТГ- контроль за состоянием плода 1 раз в сутки.
- С 02<sup>35</sup> в течение 25 мин. проводился мониторинг сердцебиения плода путем кардиотокографии. Кардиотокограмма оценена в 9 баллов.
- В 7<sup>25</sup> во время утреннего обхода дежурного врача при аускультации сердцебиения плода диагностирована брадикардия до 60-80 ударов в минуту. Учитывая дистресс плода, отсутствие условий для срочного родоразрешения через естественные родовые пути решено родоразрешить женщину путем операции кесарева сечения в ургентном порядке.

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Родился мальчик весом 3890 г., рост 51 см, оценка по шкале Apgar 2-3 балла. В операционной проведены реанимационные мероприятия в объеме: санация ВДП, интубация трахеи, ИВЛ, непрямой массаж сердца, эндотрахеально введен адреналин. В результате реанимационных мероприятий уровень ЧСС повысился 120 уд. в мин.
- Ребенок на ИВЛ переведена в ОИТН через 11 мин. после рождения.
- **Предварительный диагноз:** асфиксия новорожденного тяжелой степени.
- В ОИТН начата лечебная гипотермия, ИВЛ, в/в капельно инфузия раствора глюкозы, назначена антибактериальная терапия (ампициллин, амикацин), проведена антигеморрагическая терапия (витамин К), ребенок получал седативную терапию.
- **При осмотре** общее состояние оценивалось как крайне тяжелое за счет полиорганной недостаточности, тяжелого поражения ЦНС. Реакция на обзор отсутствует, атония, адинамия, арефлексия, зрачки D = S, фотореакция отсутствует.



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## Данные лабораторных исследований

- По данным УЗИ: ишемические изменения внутренних органов, ишемически-гипоксические поражения ЦНС, отек мозга.
- С 21.05.15 по 25.05.15 ребенку в постоянном режиме проводилась аЕЕГ, что позволило зафиксировать судороги и сниженную электрическую активность мозга.
- ПЦР обследование на инфекции группы TORCH: CMV, HSV, микоплазма, уреаплазма хламидиоз. Данные инфекции у ребенка не обнаружены.



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## Данные молекулярно-генетического исследования

## Данные мас-спектрометрии аминокислот и ацилкарнитинов

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** выявлено полиморфные варианты (аллелей риска) генов, ассоциированных с нарушениями фолатного обмена, гемостатическими и кардиоваскулярными расстройствами (в том числе гипоксически-ишемическим поражением ЦНС у плодов и новорожденных).

**РЕКОМЕНДОВАНО:** молекулярно - генетическое обследование родителей на маркеры, ассоциированные с выявленными осложнениями и медико-генетическое консультирование для индивидуального выбора преконцепционных мероприятий

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
РЕФЕРЕНС-ЦЕНТР з МОЛЕКУЛЯРНОЇ ДІАГНОСТИКИ МОЗ УКРАЇНИ  
04112 м.Київ вул. Дорогожичка 9, тел. 205-48-13  
РЕЗУЛЬТАТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ  
№980/05/2015

Прізвище: Мороховець (новонароджений)  
Стать: чол.  
Дата народження: 19.05.2015 р.  
Дата забору матеріалу: 21.05.2015 р.  
в зразку крові проведено аналіз поліморфізму генів:

№	Ген	Поліморфізм	Результат аналізу (генотип)
1	$\beta$ -fibrinogen	C148T	CC
2	$\beta$ -fibrinogen	-455GA	GG
3	MTRR	A66G	AG
4	MTHFR	C677T	CT
5	MTHFR	A1298C	AA
6	PAI-1	-675 5G/4G	4G/4G
7	MTR1	A2756G	AG
8	ITGB3-b	T1565C	TT
9	Factor V	G1691A	GG
10	Factor II	G20210A	GG
11	ITGA 2a	C807T	CC
12	ACE	ID	DD
13	MDR1	C3435T	CC
14	GSTP1	A313G	AA
15	GSTT1	del/del	Не виявлено
16	GSTM1	del/del	Не виявлено
17	ESR1	A-351G	AG
18	ESR1	T-397C	TC
19	eNOS	4b/4a	4b/4b
20	eNOS	G894T	GG
21	eNOS	T-786C	TC
22	AT2R1	A1166C	AC
23	TNFa	G308A	GG



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА ДІТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ  
«ОХМАТДИТ»  
ЦЕНТР МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
01135, м. Київ, вул. Червоної Армії, 28/1  
Лабораторія метаболічних захворювань  
тел. (044) 236-01-19

### ТАНДЕМНА МАС-СПЕКТРОМЕТРІЯ АМІНОКИСЛОТ ТА АЦИЛКАРНІТИНІВ

Пациент	Мороховець	Вік	19.05.15 р.м.		
Тест	Результат	Оцінений нормальний	Оцінка	Нижня границя норми	Верхня границя норми
S-Cys Pro	96.843 $\mu$ M	PASSED		0	100
Ala	218.988 $\mu$ M	PASSED		85	790
Arg	4.585 $\mu$ M	PASSED		2	62
Asp	121.964 $\mu$ M	PASSED		23	236
Cit	8.727 $\mu$ M	PASSED		5	26
Orn	391.234 $\mu$ M	PASSED		66	790
Gly	326.982 $\mu$ M	PASSED		80	908
His	9.991 $\mu$ M	PASSED		2	24
Leu	182.808 $\mu$ M	PASSED		35	290
Met	12.972 $\mu$ M	PASSED		8	70
Pro	71.280 $\mu$ M	PASSED		29	443
Phe	74.195 $\mu$ M	PASSED		20	135
Pro	47.787 $\mu$ M	PASSED		30	435
Ser	167.511 $\mu$ M	PASSED		30	870
Thr	25.328 $\mu$ M	PASSED		3	30
Trp	48.085 $\mu$ M	PASSED		19	175
Val	108.921 $\mu$ M	PASSED		42	396
C2	24.367 $\mu$ M	PASSED		10	120
C2	1.875 $\mu$ M	FAILED, TOO LOW		8	48
C3	3.289 $\mu$ M	PASSED		0.2	3.25
C10C	0.145 $\mu$ M	PASSED		0	0.32
C4	0.230 $\mu$ M	PASSED		0	1.1
C4DC	0.194 $\mu$ M	PASSED		0	1.6
C2	0.118 $\mu$ M	PASSED		0	0.6
C2DC	0.073 $\mu$ M	PASSED		0	0.36
C2 OH	0.293 $\mu$ M	PASSED		0	0.8
C2 L	0.036 $\mu$ M	PASSED		0	0.16
C6	0.097 $\mu$ M	PASSED		0	0.24
C6DC	0.007 $\mu$ M	PASSED		0	0.62
C8	0.081 $\mu$ M	PASSED		0	0.2
C8 L	0.170 $\mu$ M	PASSED		0	0.32
C10	0.070 $\mu$ M	PASSED		0	0.4
C10 L	0.122 $\mu$ M	PASSED		0	0.37
C10 L	0.041 $\mu$ M	PASSED		0	0.2
C12	0.076 $\mu$ M	PASSED		0	0.35
C12 L	0.061 $\mu$ M	PASSED		0	0.24
C14	0.080 $\mu$ M	PASSED		0	0.44
C14 OH	0.029 $\mu$ M	PASSED		0	0.2
C14 L	0.084 $\mu$ M	PASSED		0	0.33
C14 L	0.056 $\mu$ M	PASSED		0	0.36
C16	0.827 $\mu$ M	PASSED		0.14	3.9
C16 OH	0.048 $\mu$ M	PASSED		0	0.2
C16 L	0.072 $\mu$ M	PASSED		0	0.32
C16 L OH	0.048 $\mu$ M	PASSED		0	0.27
C18	0.383 $\mu$ M	PASSED		0	1.8
C18 OH	0.027 $\mu$ M	PASSED		0	0.17
C18 L	0.693 $\mu$ M	PASSED		0.12	2.8
C18 L OH	0.080 $\mu$ M	PASSED		0	0.19
C18 L	0.135 $\mu$ M	PASSED		0	1.05

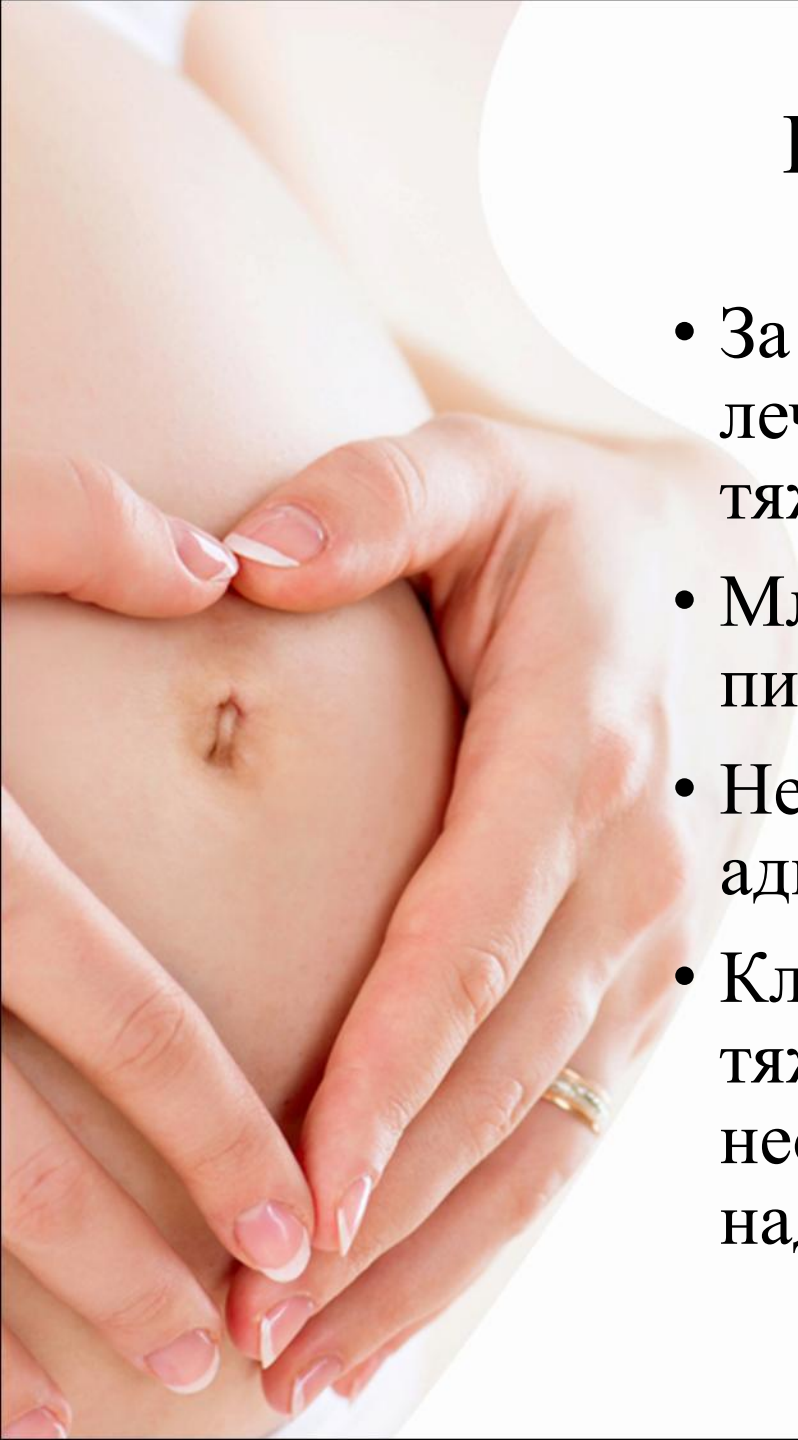
Коментарі: за результатами аналізу виявлено зниження вмісту ацилкарнітину C2 в крові. Ці зміни є неспецифічними, тому пацієнт потребує додаткового обстеження для виключення органічної ацидури.

Завідуюча лабораторією: (Підпис) (Ольхович Н.В.)

Дата проведення аналізу: «\_28\_» жовтня \_2015\_ р.

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- За время пребывания в ОИТН на фоне проводимого лечения, состояние ребенка оставалось очень тяжелым.
- Младенец находился на ИВЛ и полном парентеральном питании.
- Нервная система — неонатальная кома: атония, адинамия, арефлексия.
- Клинический диагноз: асфиксия новорожденного тяжелой степени, ишемия мозга III ст., отек мозга, неонатальная кома, кровоизлияние в правый надпочечник.

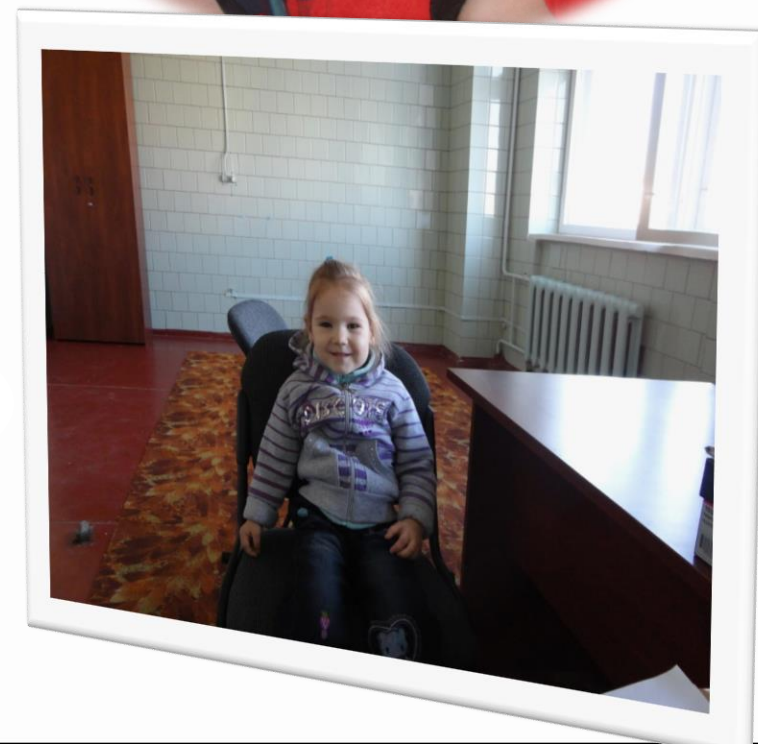


# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Ребенок 26.05.2015 г. был переведен в ОИТН ДГКБ.
- Несмотря на проводимую интенсивную терапию на фоне прогрессирующей церебральной, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, 23.06.15 констатирована асистолия.
- **Диагноз посмертный**
- Основное заболевание: тотальная лейкомаляция, внутренняя гидроцефалия, вследствие перенесенного тяжелого гипоксически-ишемического поражения ЦНС.
- Осложнения основного заболевания: постгипоксическая миокардиопатия. НК I. ДН III ст.
- Сопутствующие заболевания: кровоизлияние в правый надпочечник. Открытое овальное окно.



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ - II





# Legally Speaking: Pre-trial agreements alter monetary awards

August 09, 2016

By Dawn Collins, JD

## Claim that mismanaged labor led to brain damage

In 2008, a New York woman was admitted to the hospital in labor at term. On examination by an obstetrician, she was found to be 3 cm dilated with good uterine contractions; 15 minutes later she was 5 cm dilated. About 40 minutes later oxytocin was administered.

Over the next 40 minutes tachysystole developed and the oxytocin was discontinued. Deep

\$ 2,3 млн. за будущий потерянный заработок, \$ 1,5 млн. за прошедшую боль и страдания, \$ 10 млн. на будущую боль и страдания, 1170000 \$ на будущую стоимость продуктов питания, \$ 31,3 млн. для будущих затрат сестринского ухода, \$ 700 000 для будущей стоимости специального обучения, 4,8 млн. долларов для будущей стоимости терапии, \$ 450. 000 для будущей стоимости инвалидного кресла автомобиля, а также некоторых других будущих и прошлых медицинских затрат.

THE VERDICT

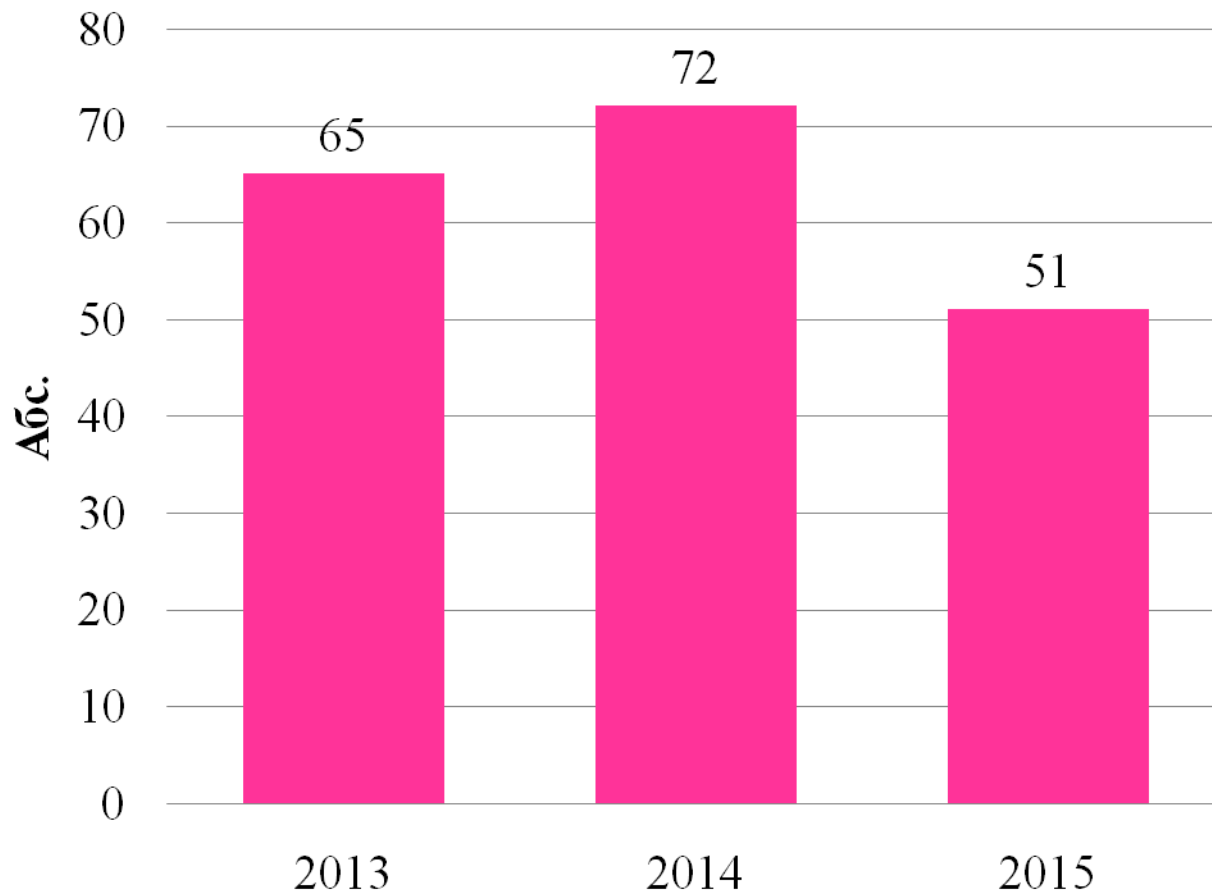
The jury found in favor of the infant and awarded damages of over \$56 million.

# СТРУКТУРА ПРИЧИН ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТЕЙ В УКРАИНЕ



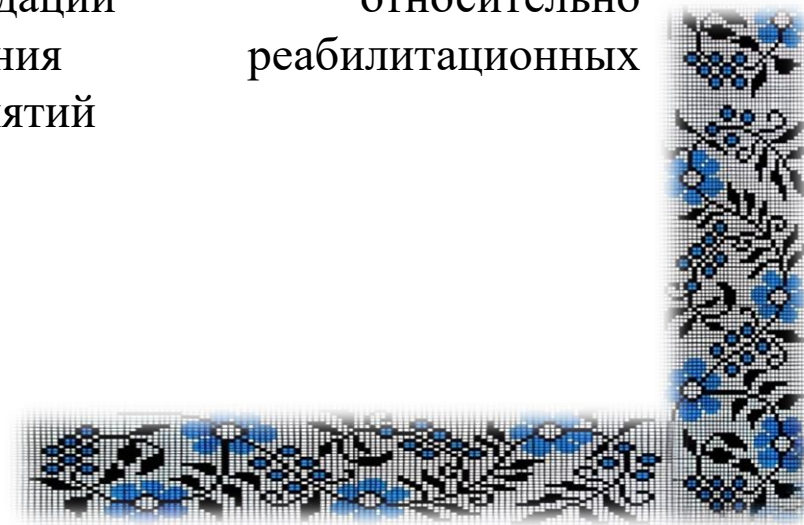
# КАЧЕСТВО СОВРЕМЕННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ УСЛУГ

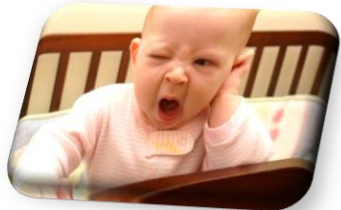
ДЕТИ ИНВАЛИДЫ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ  
(БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ)



## НЕДОЧЕТЫ СИСТЕМЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

- Недостаточное внедрение на стационарном этапе ухода, направленного на развитие
- Не использование современных шкал оценивания развития ребенка и позднее выявление патологии
- Отсутствие четкой методологии и рекомендаций относительно проведения реабилитационных мероприятий





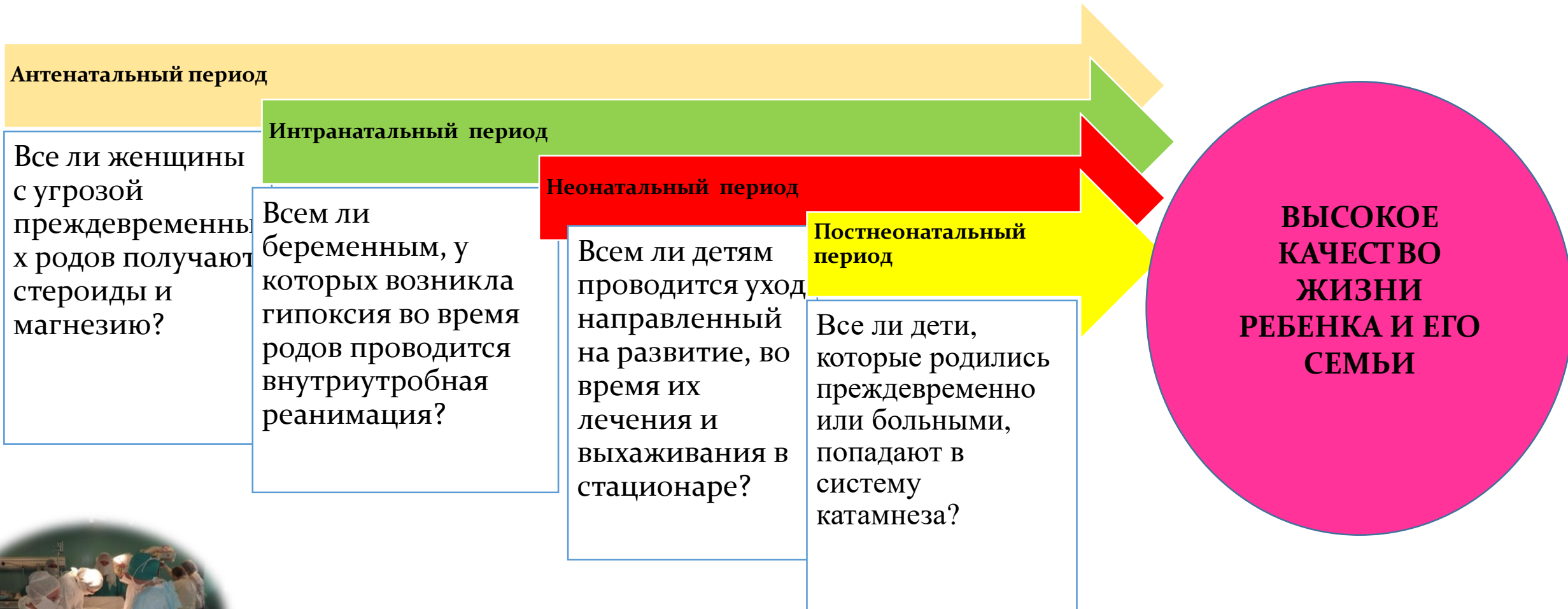
## ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ НАБЛЮДАЛИСЬ В ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ И СТАЛИ ИНВАЛИДАМИ ЗА 2012-2015 ГГ.

	2012 / %	Из них дети- инвалиды количеств о / %	2013 / %	Из них дети- инвалиды количеств о / %	2014 / %	Из них дети- инвалиды количество / %	2015 / %	Из них дети- инвалиды количеств о / %	Всего
Общее количество взятых на учет	<b>359</b>	<b>16 (4,5%)</b>	<b>348</b>	<b>30 (8,6%)</b>	<b>444</b>	<b>21 (4,7%)</b>	<b>375</b>	<b>5 (2,9%)</b>	<b>1526</b>
В том числе: дети с массой при рождении больше 2500 г	<b>184 (51,3 %)</b>	<b>10 (5,4%)</b>	<b>148 (42,5 %)</b>	<b>12 (8,1%)</b>	<b>203 (45,7%)</b>	<b>9 (4,4%)</b>	<b>149 (38,7%)</b>	<b>3 2,0%)</b>	<b>684</b>
Дети с ММТ (1500-2499)	<b>129 (36,1 %)</b>	<b>2 (1,6%)</b>	<b>138 (39,7%)</b>	<b>8 (5,8%)</b>	<b>170 (38,3%)</b>	<b>7 ( 4,1%)</b>	<b>166 (44,2%)</b>	<b>1 (0,6%)</b>	<b>603</b>
<b>ДММТ</b> (1000-1499)	<b>30 (8,4 %)</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>47 (13,5%)</b>	<b>7 (14,9%)</b>	<b>53 (12%)</b>	<b>4 (7,5%)</b>	<b>36 (9,6%)</b>	<b>0</b>	<b>166</b>
ЭНМТ	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>56</b>





# ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ДЕТЕЙ



# Что должен выяснить неонатолог перед родами

## Соматический статус матери

- ✓ Артериальная гипертензия?
- ✓ Сахарный диабет?
- ✓ Тромбофилия?
- ✓ Заболевания почек?
- ✓ Аутоимунные заболевания?

## Течение беременности

- ✓ Преэклампсия?
- ✓ Артериальная гипотония?
- ✓ Инфекционный процесс?
- ✓ Диабет гестационный?
- ✓ Многоплодная беременность?

## Холестаз беременных

О  
с  
т  
р  
а  
я  
а  
с  
ф  
и  
к  
с  
и  
я

## Плацентарная недостаточность:

- ✓ Задержка развития плода
- ✓ Маловодие
- ✓ Сниженный кровоток в пупочных сосудах

*Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. Obstet Gynecol 2014; 124: pp. 182-192*

**ГИПОКСИЯ/АСФИКСИЯ У ПЛОДА/НОВОРОЖДЕННОГО**

# Как выяснить состояние плода на антенатальном этапе

- ✓ Стрессовый тест.
- ✓ Нестрессовый тест – если тест негативный, то плод неацидотический.
- ✓ Биофизический профиль и/или модифицированный биофизический профиль.
- ✓ Электронный фетальный мониторинг.

Нестрессовый тест	Реактивный: 2 балла Нереактивный: 0 баллов	<b>Менеджмент</b>
Дыхание плода	Наименьше 1 эпизод дыхательных движений за 30 сек: 2 балла	8-10 баллов→ нормальный тест
Движения плода	3 или больше отдельных движений туловища : 2 балла	6 баллов → сомнительный тест, повторить исследование через 24 часа
Тонус плода	1 или больше сгибания/разгибания конечностей или головы: 2 балла	4 балла→ ненормальный тест, срочные роды если ГВ >32 нед.; если <32 нед, индивидуализированный подход, который базируется на мнении врача
Объем амниотической жидкости	Глубина вертикального кармана наименьше 2 см: 2 балла	2 балла→ ненормальный тест, неотложные роды

# Как определить состояние плода на интранатальном этапе? Что должен знать неонатолог?

---

- Проводился ли электронный мониторинг ЧСС плода и как его интерпретировать?
- Вводился ли окситоцин?
- Проводилась ли внутриматочная реанимация?
- Проводилась ли стимуляция кожи головы плода?



# Электронный мониторинг ЧСС плода и его интерпритация

## Guideline



Ministry of Health, NSW  
73 Miller Street North Sydney NSW 2060  
Locked Mail Bag 961 North Sydney NSW 2059  
Telephone (02) 9391 9000 Fax (02) 9391 9101  
<http://www.health.nsw.gov.au/policies/>

## Maternity - Fetal Heart Rate Monitoring

**Document Number** GL2016\_001

**Publication date** 06-Jan-2016

**Functional Sub group** Clinical/ Patient Services - Maternity

**Summary** This Guideline provides guidance for antenatal and intrapartum fetal heart rate (FHR) monitoring as a fetal welfare assessment tool. The document provides background on electronic fetal heart rate monitoring (EFM), definitions of fetal heart rate (FHR) features, criteria for intermittent auscultation, criteria for continuous EFM, algorithms for the interpretation of antenatal and intrapartum FHR patterns, and a guide for clinical management including consultation and escalation.

**Replaces Doc. No.** Maternity - Fetal Heart Rate Monitoring [GL2015\_004]  
Maternity - Fetal Heart Rate Monitoring [PD2010\_040]

**Author Branch** Office of Kids and Families

# Показания к электронному фетальному мониторингу (ЭФМ). Что должен знать неонатолог.

## Аntenатальные факторы риска, которые нуждаются в интранатальном ЭФМ

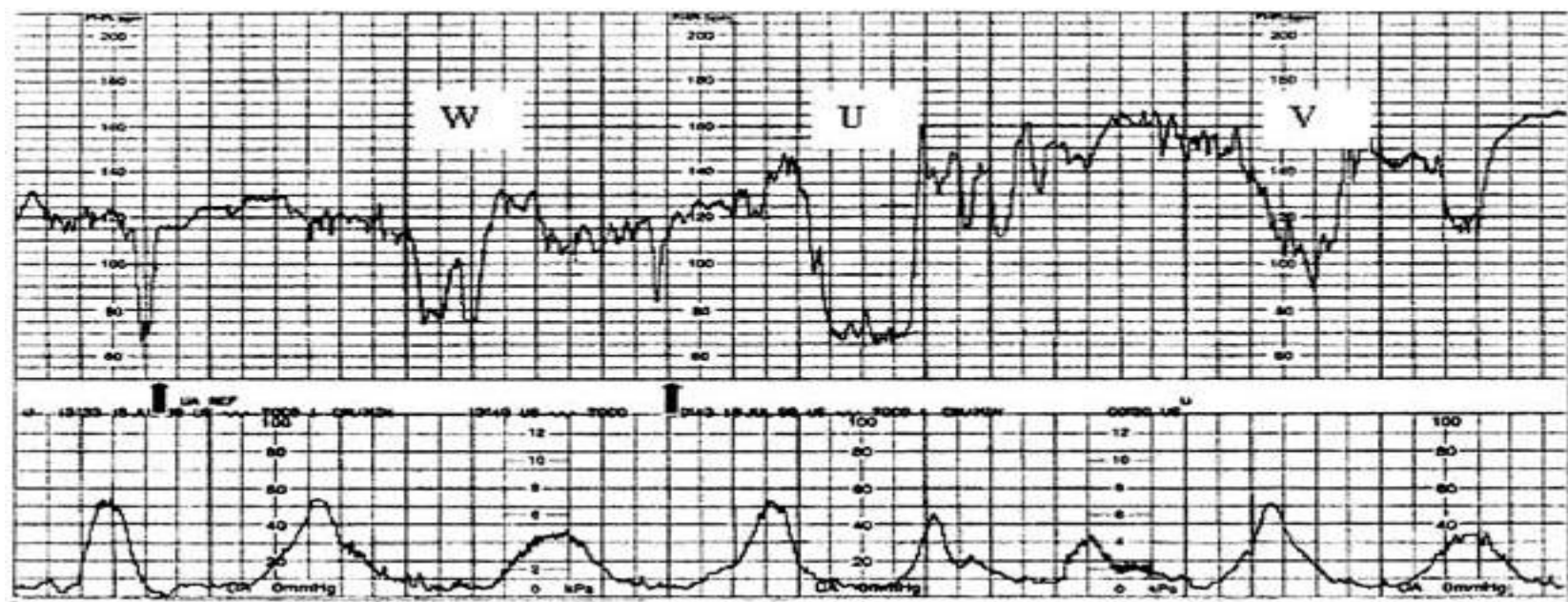
- ✓ >42+0 недель
- ✓ Индекс амниотической жидкости <5 см или > 25см
- ✓ Аномальное доплеровское исследование
- ✓ Моментальное повышение артериального давления > 25 + 0 недели беременности
- ✓ Неконтролируемая или прогрессирующая преэклампсия или гипертензия
- ✓ Родовые кровотечения
- ✓ Нестойкий гестационный или инсулинозависимый диабет
- ✓ Передчасный разрыв мембран <37+0 тижні
- ✓ Преждевременная маточная активность
- ✓ ЗВУР
- ✓ Уменьшение движений плода
- ✓ Другие акушерские состояния, которые компрометируют состояние плода

## Интранатальные факторы риска, которые нуждаются в интранатальном ЭФМ

- ✓ Индукция или добавление окситоцина
- ✓ Воды значительно загрязнены меконием
- ✓ Любое отклонение при аускультации
- ✓ Тазовое передлежание
- ✓ Многоплодная беременность > 12 часов
- ✓ Длительный второй период > 2 часа
- ✓ Вагинальные роды после любого предыдущего кесарева сечения
- ✓ Длительный разрыв мембран > 24 часа
- ✓ Региональное обезболивание
- ✓ Вагинальное кровотечение, которое развивается в родах.

# Интерпретация ЭФМ. Определение основных паттернов

- Акселерация: увеличение ЧСС плода более 15 ударов за минуту базовой линии в течение более 15 секунд.
- Децелерация: уменьшение ЧСС плода больше чем за 15 ударов за минуту базовой линии в течение более 15 секунд.
- Ранние децелерации: повторяющиеся, периодические замедления ЧСС, совпадающие с началом схватки и возвращением к исходному уровню в конце схватки.
- Поздние: повторяющиеся, периодические замедления ЧСС с началом в середине и в конце сжатия и глубокой точке более чем через 20 секунд после пика схватки и заканчивается после схватки.
- Вариабельны: Периодические замедления, повторные, кратковременные замедления ФХР с быстрым началом и восстановления. Не связаны с сокращениями, имеют вариабельную амплитуду и длительность.



# Алгоритм принятия решений. Что должен знать неонатолог?

Вид патерна	Схватки	Базовая ЧСС	Вариабельность	Акселерации	Децелерации
Успокоительный (категория 1)	≤ 5 за 10 мин.	110-160	>5	Присутствующие или отсутствующие (отсутствие ускорений при других нормальных условиях не вызывает беспокойства)	✓ Отсутствующие или ранние
Тревоги (категория 2)	6-7 за 10 мин.	100-109 или 161-179	<5 более 40 мин. >25 более 15 мин.		✓ Типичные вариабельные >50% схваток >90 мин. ✓ Атипичные вариабельные или поздние - >3 схваток ✓ Одна пролонгированная- >3 мин.
Ненормальный (категория 3)	>7 за 10 мин. или в тонусе более 2 мин.	<100 или >180	Синусоидальный ритм ≥ 10 мин. <5 в течение 90 мин.		✓ Атипичные вариабельные >50% более 30 мин. ✓ Поздние >30 мин ✓ Пролонгированные > 3 мин.

Нормальный	Все патерны успокоительные	Продолжать наблюдение
Подозрительный	В наличии хотя бы 1 критерий из жёлтой зоны	Осмотр ответственного акушера в течение 30 мин.
Патологический	В наличии 2 критерия из жёлтой зоны или минимум 1 критерий красной зоны	Определение рН крови плода или срочные роды



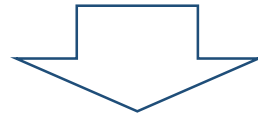
# Мероприятия после рождения

- ✓ Экспертиза патологии плаценты
- ✓ рН пуповинной крови  $\pm$  лактат



# Осмотр плаценты. Что должен знать неонатолог.

- ✓ У новорожденных высокого риска с метаболическим ацидозом и энцефалопатией;
- ✓ в 95% случаев выявлено плацентарные аномалии;
- ✓ в 65% случаев - критерии, соответствующие диагнозу большой плацентарной патологии;
- ✓ в 54% случаев - воспалительную патологию, хориоамнионит;
- ✓ в 11% случаев - хронический пятнистый/диффузный Вилиит



*Mir I.N., Johnson-Welch S.F. Am J Obstet Gynecol 2015*

**Обязательный осмотр плаценты и запись в историю родов**

# Какие вопросы должен задать акушер-гинеколог неонатологу?

Вопрос	Гипоксическое событие		
	Периодическая/ недлительная/нетяжёлая	Длительная тяжёлая/нетяжёлая	Кратковременная, но тяжёлая «тотальная» асфиксия (в родах)
Какие газы пуповинной крови?	Нормальные или дыхательный ацидоз	Метаболический ацидоз.	Декомпенсированный ацидоз
Чем длительнее и тяжелее гипоксия, тем более выражен ацидоз			
Имеются ли мультиорганные дисфункции?	Незначительные мультиорганные дисфункции	1. Мультиорганные дисфункции без НЭ 2. Мультиорганные дисфункции с НЭ	Тяжёлая неонатальная энцефалопатия (НЭ) без мультиорганных дисфункций
глюкоза крови?	<3,3 ммоль/л	<3,3 ммоль/л	
АЛТ, АСТ?	Повышены (АСТповышена больше , чем АЛТ – длительный процесс)		
тромбоциты?		<100х10 <sup>9</sup>	
нормоциты?		>3000 в мм <sup>3</sup>	
креатинин?		>130 мкмоль/л	
ЛДГ?		>1000 од/л	
		Возможно необходим генетический скрининг?	

# Резюме I. Что должны уметь неонатологи?

---

1. Оценивать соматический статус женщины.
2. Интерпретировать данные антенатального и интранатального фетального мониторинга для принятия совместного решения с акушерами относительно тактики ведения женщины.
3. Расшифровывать КТГ, чтобы знать состояние плода и готовиться к родам.
4. Осматривать плаценту с целью выявления аномальных и воспалительных процессов.

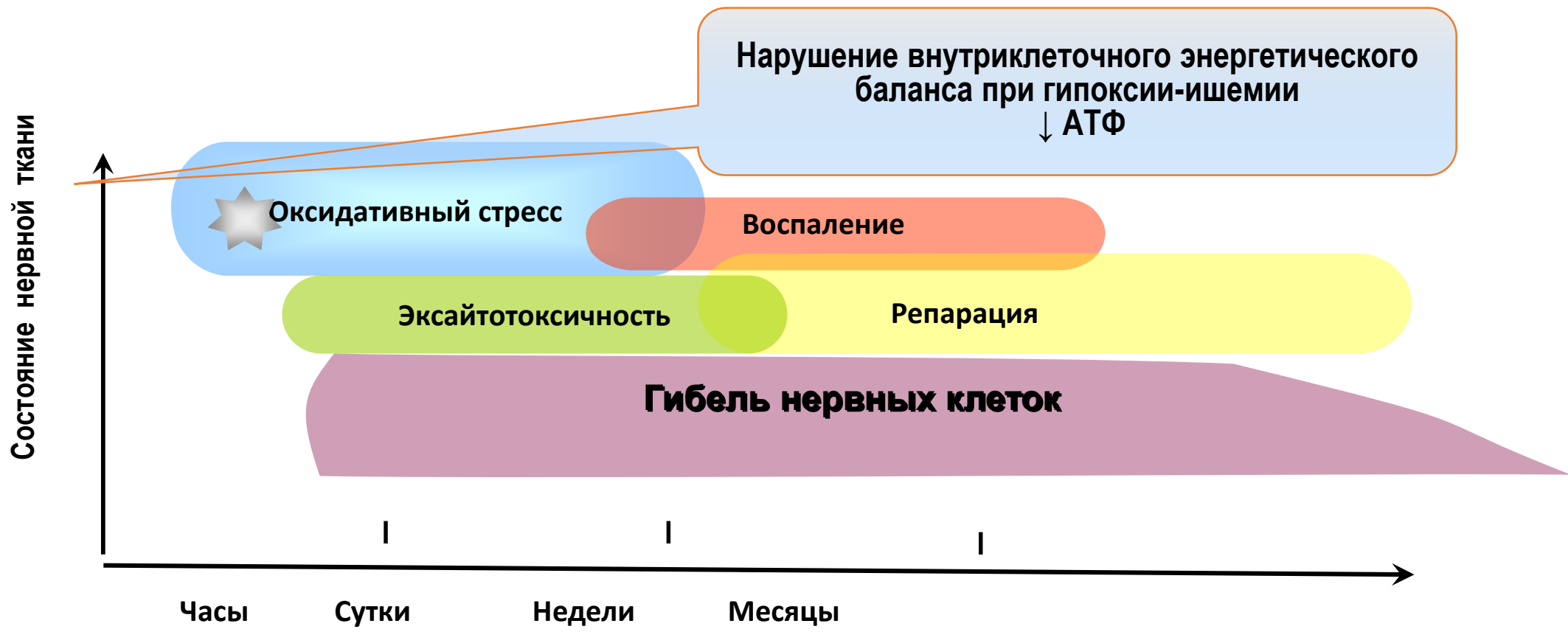


## Резюме II. Чем должен интересоваться акушер-гинеколог?

---

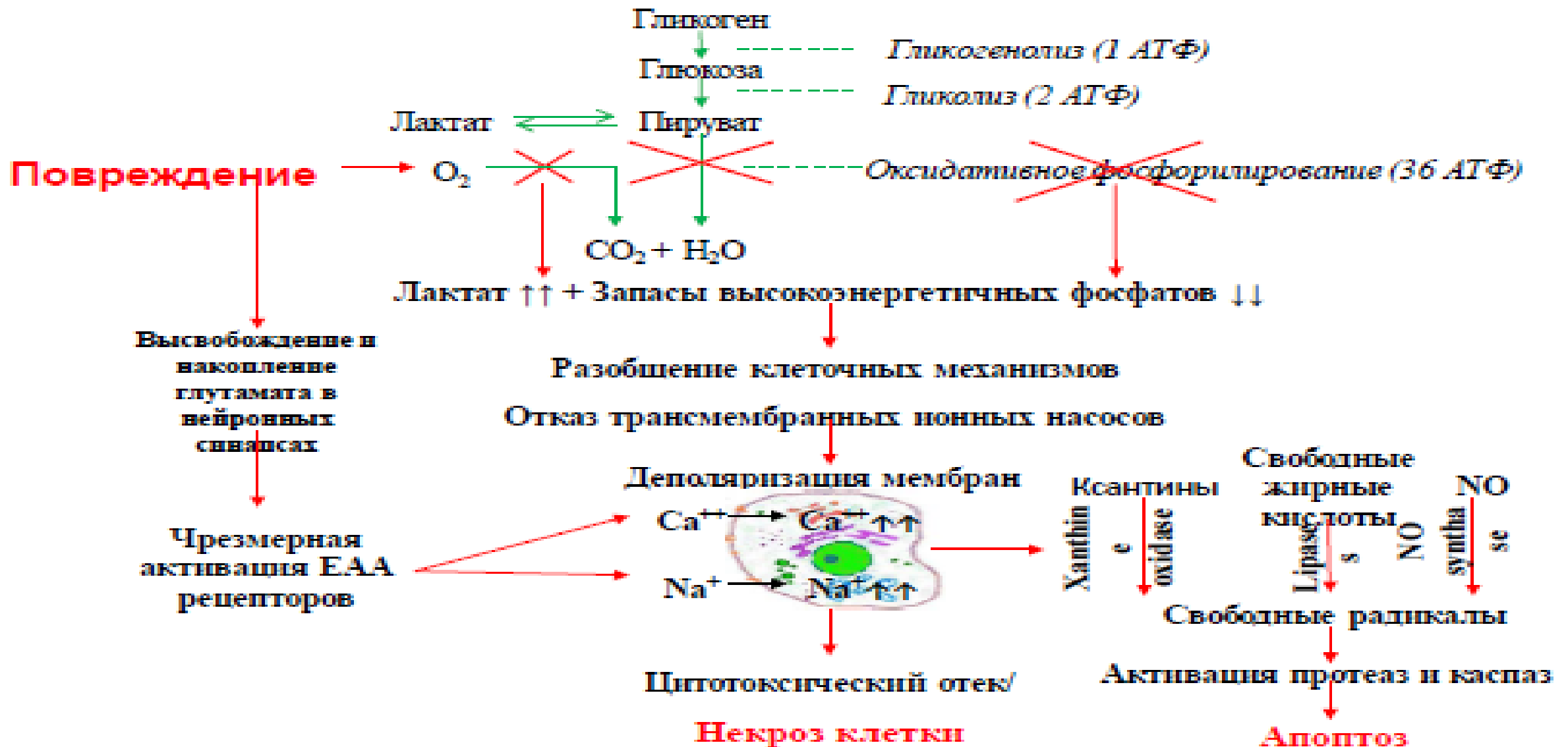
- Какие газы крови у ребенка?
- Какой объем реанимационных мероприятий проводился ребенку с акцентом на длительность ИВЛ?
- Какие уровни основных клинических (тромбоциты, нормоциты) и биохимических показателей (глюкоза, мочевины, креатинин, ЛДГ)?
- Какова степень неонатальной энцефалопатии?
- Есть ли органические дисфункции невитальных органов?
- Есть ли поражения витальных функций?
- Есть ли инфекционный процесс?
- А не нужно ли определить полиморфизм генов?

# Последовательность развития основных патофизиологических механизмов повреждения головного мозга у новорожденных



Постишемический период (стадия реперфузии) характеризуется параллельным развитием целого каскада патофизиологических реакций в нервной ткани. Это прежде всего **оксидативный стресс**, **эксайтотоксичность** и инициированное ими неспецифическая **воспалительная реакция микроглии**. Позднее, спустя 72-96 часов активируются **репаративные и восстановительные** процессы. Гибель нейрональных и глиальных клеток начинается в первые часы и продолжается в течение последующих недель и месяцев

# Клеточный механизм повреждения при ГИЭ



# ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

**Антиоксиданты** - природные вещества, способные тормозить окисление

**Антигипоксанты** - улучшают утилизацию кислорода и повышают устойчивость к гипоксии

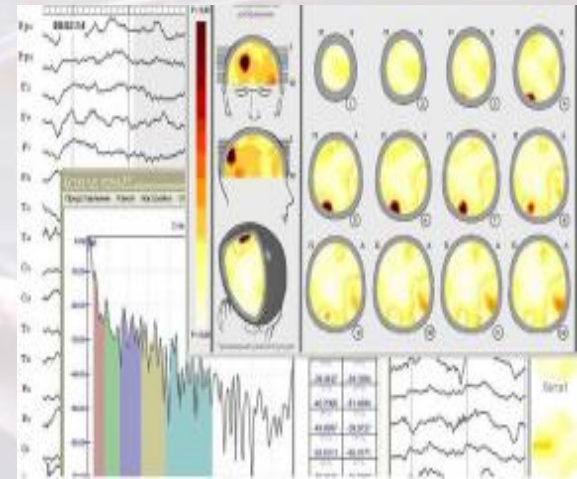
## Модель универсального цитопротектора

Нормализация энергообеспечения клеток (прежде всего, реакций гликолиза)

Сохранение (восстановление) мембранных структур и ядерного состава клеток

Антигипоксическое действие

Антиоксидантное действие





## **ПЕРВИЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ**



**Концепция «золотого часа»**

**Стандарты первичной реанимации**

**Оксигенация и вентиляция.**

Поддержка дыхательной функции, избегая гипероксии и гипервентиляции.

Гипероксия увеличивает риск токсичности кислорода при реперфузии [III].

Гипокапния нарушает церебральную саморегуляцию и кровотока, поэтому ее следует избегать.

## **ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ**

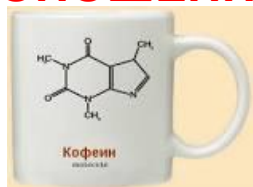


**Поддержка нормальной гемодинамики для адекватной перфузии мозга.**

**Избегать гипертермии [II]**

**Поддержание нормогликемии [III]**

## **НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ НЕДОНОШЕННЫХ**



**Кофеина цитрат  
/ метилксантин [II]**

**Значительное улучшение показателей выживания без развития в дальнейшем неврологических расстройств и случаев развития церебрального паралича, снижение частоты задержки развития когнитивных функций**

## **НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ДОНОШЕННЫХ**



**Терапевтическая  
гипотермия [I].**

## **МОНИТОРИНГ СУДОРОГ**



- Клиническое выявление неонатальных судорог не надежно.
- ЭЭГ мониторинг мозга на протяжении всего периода критического заболевания бессимптомных судорог
- Видео-ЭЭГ является золотым стандартом для обнаружения судорог и мониторинга общего уровня созревания и / или энцефалопатии [III].
- Амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) представляет собой упрощенную метод мониторинга, менее точный, чем видео-ЭЭГ для выявления кратковременных или фокусных судорог [II].

## **ТЕРАПИЯ СУДОРОГ**



- Необходимо быстрое начало лечения клинических и электрографических судорог [ III]. Однако, нет доказательства того, что лечение судорог улучшает результаты.
- Фенобарбитал часто является препаратом первой линии.
- Острые симптоматические судороги у новорожденных обычно уходят в течение нескольких дней и имеют низкий риск раннего рецидива, и поэтому быстрая отмена терапии оправдана [III].

## **MPT**



На основе доказательств того, что МРТ более прогностически точный метод обследования, рекомендуют проведение МРТ у всех недоношенных с ГВ менее 28 недель [IV]), но регулярное использование МРТ для всех недоношенных новорожденных остается спорным. У недоношенных новорожденных с клиническими или электрографическими судорогами МРТ должно определить этиологию и лучше выявить аномалии тканей [IV].

## **ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**



Состояние плаценты помогает определить сроки и механизм травмы у новорожденных с энцефалопатией [III].

## **ПИТАНИЕ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ**



Раннее парентеральное питание и энтеральная питательная поддержка связаны со снижением смертности и краткосрочных заболеваний, а также улучшением роста и психомоторных исходов [III].

## **ПИТАНИЕ ДЛЯ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Диета с высоким содержанием энергии и белка может помочь компенсировать кумулятивный пищевой дефицит у больных с ГИЭ [класс II].

## **ПОСЛЕДУЮЩИЕ МЕРЫ И РАННИЕ ПРОГРАММЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**



Центры, в которых находятся новорожденные высокого риска должны иметь возможность и механизм контроля детей в плане возникающих задержек развития или инвалидности и направлять их к специалистам по мере необходимости [IV].  
Новорожденные, котом оказывалась нейрореанимационная помощь, должны рутинно включаться в программу раннего вмешательства [I].

## **СТРАТЕГИИ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ**



Комбинированные схемы лечения (гипотермия плюс второй агент), которые улучшают исход вне терапевтического окна в настоящее время изучаются. Агенты в развитых стадиях тестирования – эритропоэтин [II], ксенон, мелатонин. Изучение безопасных и эффективных методов лечения судорог (леветирацетама, буметанида топирамата) является высоким приоритетом.



# ИВЛ



# НІЕ: УПРАВЛЯЕМАЯ ГИПОТЕРМИЯ

- 33-35 °C
- Первые 6 часов после асфиксии
- 72 часа гипотермии
- Head Cooling
- Total Body Cooling

☐ Пассивная гипотермия – простой, безопасный, эффективный и экономически доступный метод нейропротекции у новорожденных.

☐ Использование пассивной лечебной гипотермии позволяет уменьшить реперфузионные нарушения после перенесенной тяжелой гипоксии-ишемии у доношенных новорожденных.

Технологическая схема

Возможно ли неврологическое обследование?

Если нет, то Центр лечения гипотермии

Если да, то есть ли у новорожденного признаки умеренной или сильной энцефалопатии?

Один из следующих параметров:

- ✓ Балл Sarnat 2 или 3
- ✓ Балл Томсона больше 5
- ✓ Клинические приступы
- ✓ аЕЕГ нижняя амплитуда <5
- ✓ аЕЕГ верхняя амплитуда <10



# ТЕХНОЛОГИИ ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ

- **ЭРИТРОПОЭТИН** (усиливает пролиферацию нервных стволовых клеток и предшественников нейронов; увеличивает продукцию мигрирующих предшественников олигодендроцитов и способствует их дифференцировке) *Giancarlo Natalucci, 2012*
- **ГИПОТЕРМИЯ + ЭРИТРОПОЭТИН** (при травме головного мозга у детей)
- **КСЕНОН**
- **МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОЛЬМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ**
- **АЛЛОПУРИНОЛ**
- **МЕЛАТОНИН** (основной эффект мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов. В меньшей степени препарат тормозит секрецию других гормонов аденогипофиза - кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Кроме того, в среднем мозгу и гипоталамусе повышается содержание ГАМК и серотонина)
- **АЦЕТИЛЦИСТЕИН** (антиоксидант с противовоспалительным эффектом, восполняет глутатион. Клинически доказанная безопасность для беременных и недоношенных)

# Дендримеры: древоподобные полимеры

- **Не цитотоксичны, выводятся с мочой – безопасность показана на животных.**
- **Стратегия: Использование уникальных взаимосвязей между дендримерами и патологией болезни: нет лиганд**



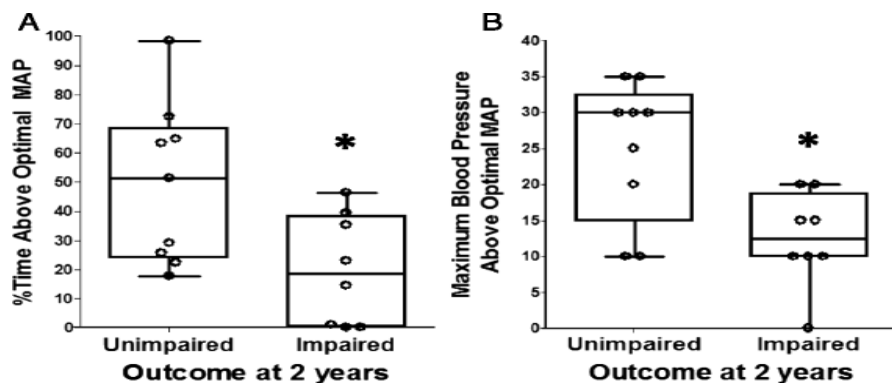
# Использование церебральной оксиметрии в контексте индивидуальных нейропротективных технологий



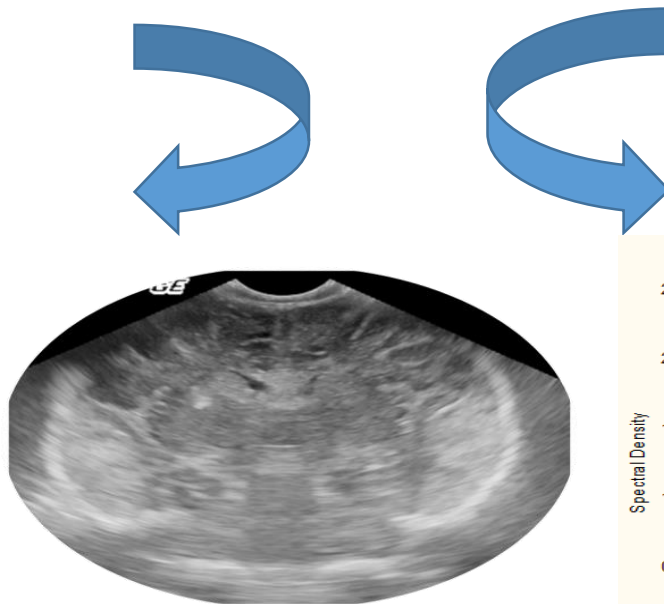
## Коррекция показателей церебральной гемодинамики в рамках индивидуальных нейропротекторных стратегий у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией



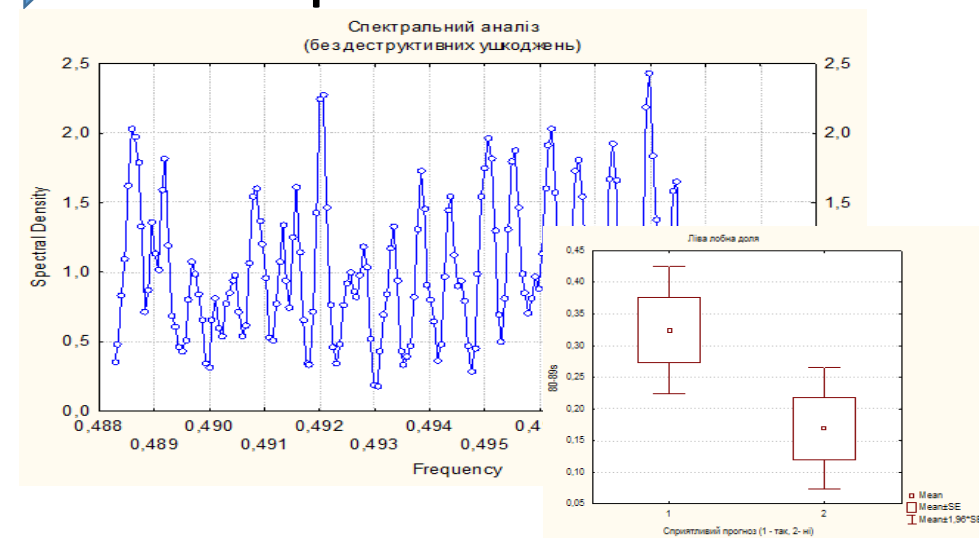
**Идентификация индивидуального нормального АД на основании показателя мозговой ауторегуляторной вазореактивности, который является производным от данных мониторинга церебральной оксиметрии**



Bruton V. et all. Pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia/ BMC Neurol. 2015; 15: 209.



# Идентификация «прогностически благоприятных» коридоров SctO<sub>2</sub> в зависимости от фазы проведения терапевтической гипотермии



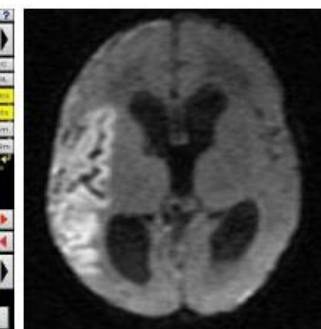
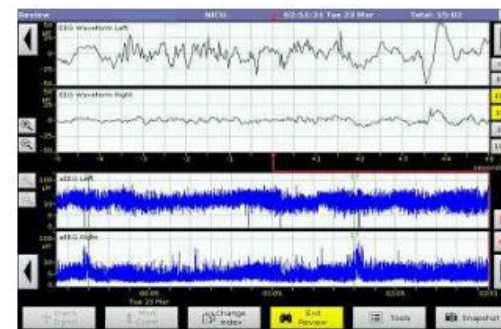
Мавропуло Т.К., Сурков Д.Н., Соколова Е.Ю., Капшученко Н.С., 2016

- Прогноз

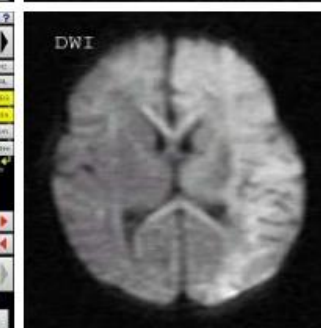
- МРТ

- Прогноз

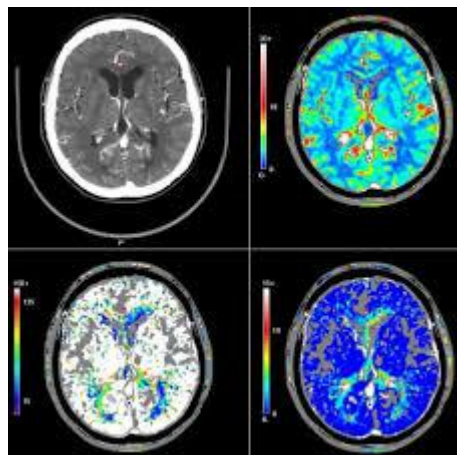
- Функция измерений aEEG



Term infant  
admitted for  
meningitis.  
  
MRI - Cerebral  
right infarct



Term infant,  
good Apgars,  
admitted on  
day 1 with  
seizures - HIE





NB!

□ В последние годы прогнозирование развития НЭ у новорожденных с асфиксией приобретает особую актуальность в связи с все более распространенным применением лечебной гипотермии. Поэтому несмотря на сложную патофизиологию связанную с неопределенностью срока, тяжестью и паттернах фетального инсульта, новорожденные с НЭ в настоящее время рассматриваются дихотомически: те, кто подлежат гипотермии и те, кто нет. Но диагностические критерии для этого выбора ограничены. В частности раннее неврологическое обследование имеет ограниченную прогностическую ценность, и впечатляющую гетерогенность между группами детей с умеренной и тяжелой асфиксией.

□ **Амплитудная электроэнцефалограмма** является хорошим физиологическим маркером целостности нейронов, но ее прогностическая ценность уменьшается при гипотермии.

□ **MPT головного мозга** считается лучшим краткосрочным маркером последствий в раннем детстве, но имеет низкую чувствительность в первые сутки жизни. Поэтому идеальным биомаркером, который позволит стратифицировать детей относительно тяжести инсульта путем выявления тех, кому гипотермия будет наиболее полезна, должен измеряться в реальном времени и непосредственно отражать функцию сосудисто-нервного участка.

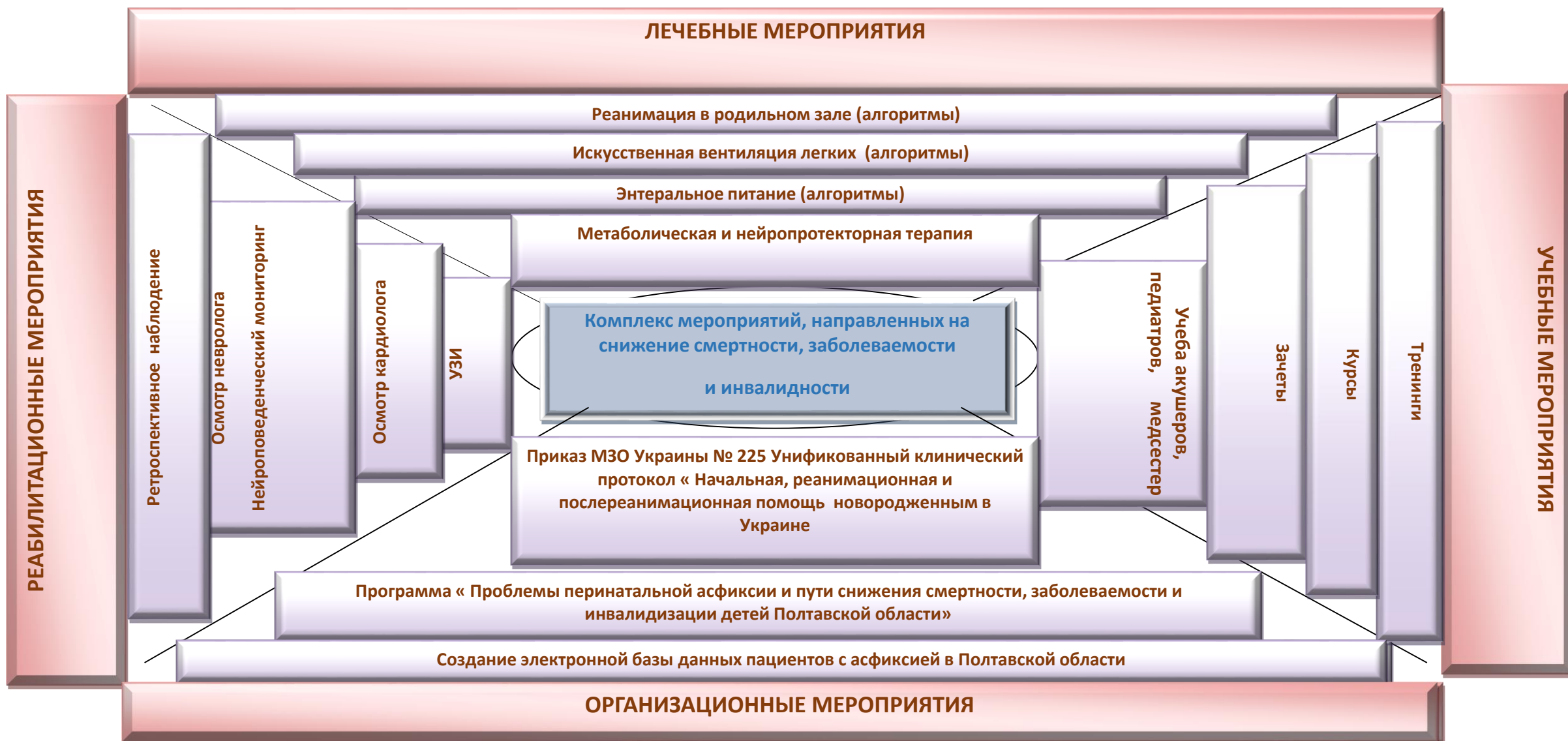
Ferriero D.M., and Bonifacio S.L. J Pediatr 2014; 164: pp. 438-440.  
Jacobs S.E., Morley C.J., Inder T.E., et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165: pp. 692-700.  
Zhou W.H., Cheng G.Q., Shao X.M., et al. J Pediatr 2010; 157: pp. 367-372.  
Simbruner G., Mittal R.A., Rohlmann F., et al. Pediatrics 2010; 126: pp. e771-e778.  
Thoresen M., Hellstrom-Westas L., Liu X., et al. Pediatrics 2010; 126: pp. e131-e139.  
McAdams R.M., and Juul S.E. Neurol Res Int 2012; 2012: pp. 561494.  
Thayyil S., Chandrasekaran M., Taylor A., et al. Pediatrics 2010; 125: pp. e382-e395.  
Rutherford M., Ramenghi L.A., Edwards A.D., et al. Lancet Neurol 2010; 9: pp. 39-45.  
Higgins R.D., Raju T., Edwards A.D., et al. J Pediatr 2011; 159: pp. 851-858.  
Kratzer I., Chip S., and Vexler Z.S. Front Neurosci 2014; 8: pp. 359.  
Juul S.E., and Ferriero D.M. Clin Perinatol 2014; 41: pp. 119-131.  
Rutherford M., Ramenghi L.A., Edwards A.D., et al. Lancet Neurol 2010; 9: pp. 39-45.

# Командный подход к выяснению времени возникновения гипоксического/асфиксического события

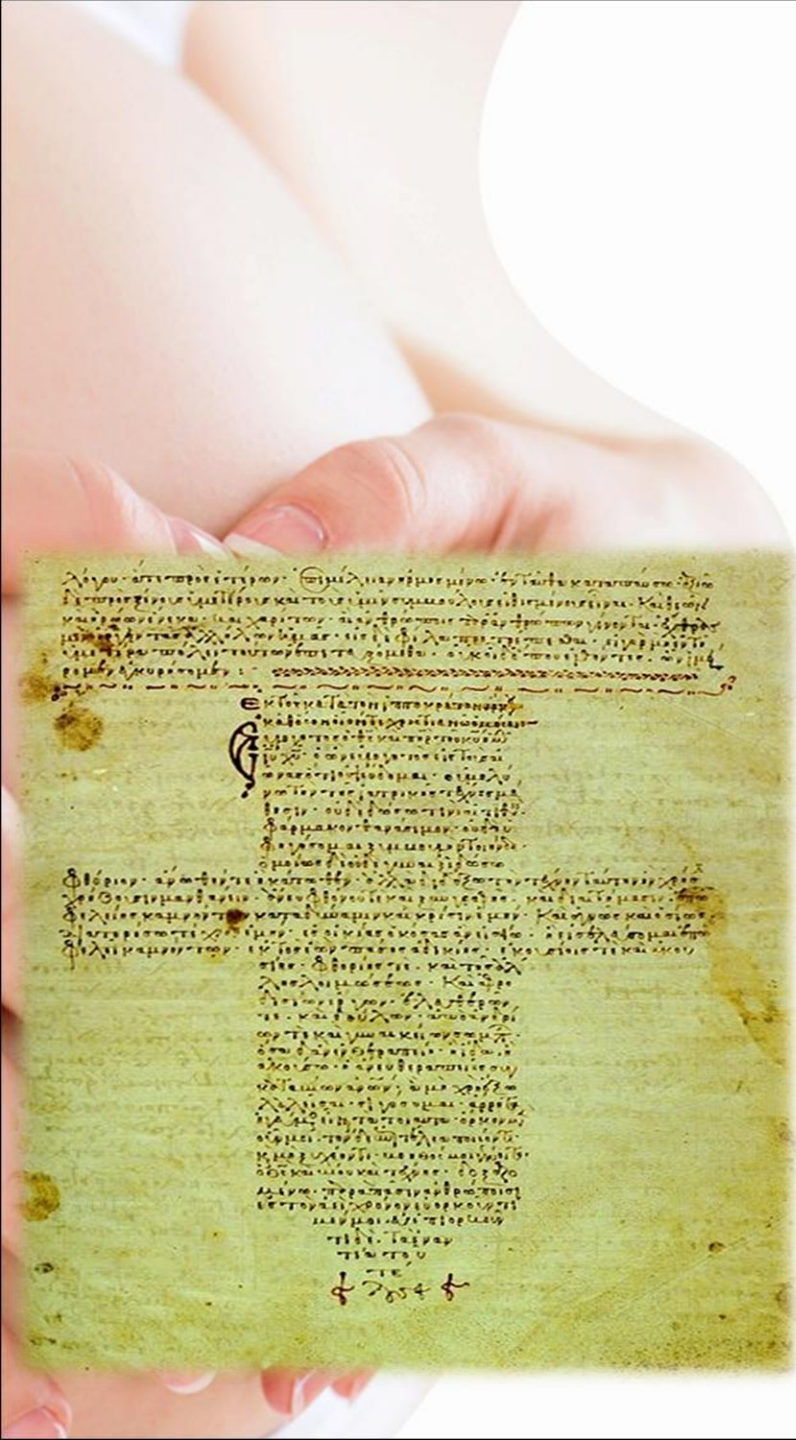




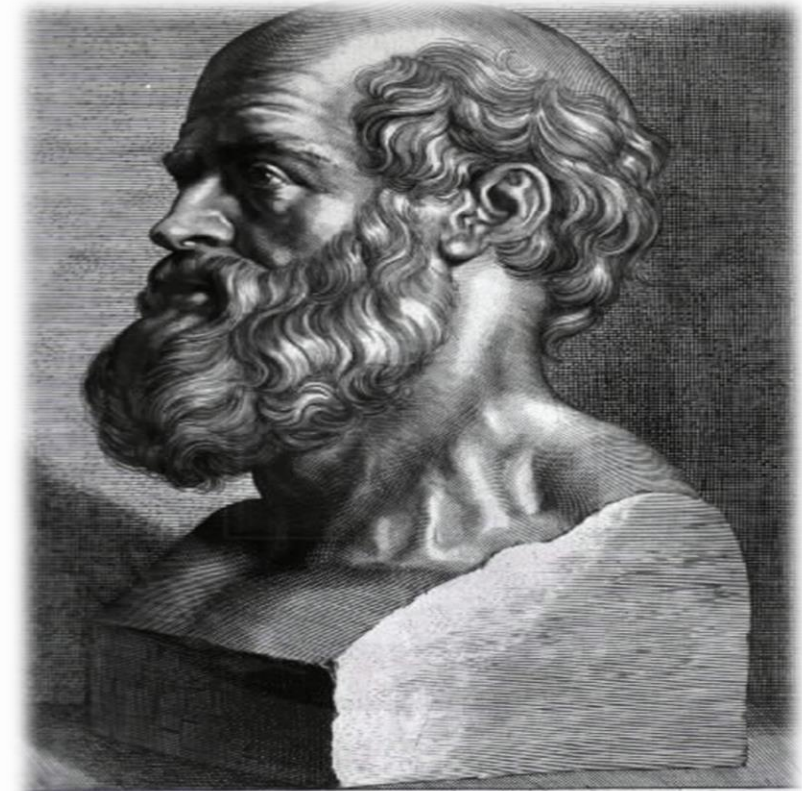
# Кластерная программа комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий в новорожденных, которые перенесли асфиксию



ЕСЛИ БОГ ХОЧЕТ СДЕЛАТЬ ТЕБЯ  
СЧАСТЛИВЫМ, ТО ОН ВЕДЁТ ТЕБЯ  
САМОЙ ТРУДНОЙ ДОРОГОЙ, ПОТОМУ  
ЧТО ЛЁГКИХ ПУТЕЙ К СЧАСТЬЮ НЕ  
БЫВАЕТ



**ПРЕЖДЕ ВСЕГО НЕ  
НАВРЕДИ !**







**БЛАГОДАРИМ ЗА  
ВНИМАНИЕ!**