

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК:616.8-053.31:616-08

Клишо Вера Евгеньевна

**ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ И
ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск, 2011

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Лысенко Ирина Михайловна**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии УО «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Шишко Георгий Александрович**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неонатологии и
медицинской генетики ГУО «Белорусская
медицинская академия последипломного
образования»

Вильчук Константин Устинович,
кандидат медицинских наук, доцент, директор ГУ
«РНПЦ «Мать и дитя»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «16» ноября 2011 г. в 10⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: г. Минск, пр. Дзержинского, 83.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан «14» октября 2011 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук

О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Главенствующую роль в структуре заболеваемости новорожденных занимает постгипоксическая и инфекционно-токсическая патология, которая реализуется в перинатальном периоде. При этом большая часть патологии связывается с перенесенной асфиксией. Перечень расстройств, обусловленных гипоксическими повреждениями головного мозга, чрезвычайно широк. Однако не только частота патологии и ее тяжелые последствия придают значимость этой проблеме. Современные исследования направлены на поиски лекарственных и других средств для обеспечения полноценной и эффективной репарации поврежденной нервной ткани, а проблема восстановления нарушений нервной системы не утрачивает своей актуальности. Реабилитационный эффект зависит от ряда причин, в частности, в значительной мере он определяется тем фоном, на котором возникли гипоксические повреждения.

В клинической практике для дифференциальной диагностики между гипоксической и инфекционной патологией широко используется определение белков острой фазы воспаления, что обусловлено их ключевой ролью в каскаде реакций неспецифической защиты при патологических процессах. У новорожденных детей динамика уровня белков острой фазы в процессе инфекционного воспаления и гипоксического поражения изучена недостаточно. Несмотря на большое количество работ, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, посвященных их диагностическому значению при ряде патологических состояний у новорожденных детей, остается множество нерешенных вопросов, связанных, в первую очередь, с оценкой чувствительности и специфичности этих показателей. В связи с этим, существует необходимость изучения взаимосвязи между уровнем белков острой фазы воспаления и перинатальными повреждениями нервной системы различного генеза у новорожденных, а также разработки оптимальных схем терапии этой патологии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках отраслевой научно-технической программы: «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка», задание: 02.02.-5 «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций». Государственный регистрационный номер 20072194 от 23.08.2007 г. Сроки выполнения – 01.01.2007 – 31.12.2009 г.

Цель и задачи исследования

Цель: усовершенствовать схему диагностики с использованием бактериологического исследования микробного пейзажа, метода ПЦР, биохимического определения белков острой фазы воспаления, доплерометрии мозгового кровотока и оптимизировать лечение новорожденных с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией при помощи препаратов полипептидов коры головного мозга («Кортексин») и холина альфосцерата («Глиатилин»).

Для решения намеченной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить микробный пейзаж у новорожденных детей с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией для определения рациональности антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизмов.
2. Разработать схему дифференциальной диагностики постгипоксической и инфекционно-токсической патологии у новорожденных при помощи метода ПЦР.
3. Изучить динамику маркеров острой фазы воспаления в неонатальном периоде у детей с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией.
4. Изучить церебральную гемодинамику и найти взаимосвязь между клиническим проявлением заболевания и нарушениями, диагностируемыми во время обследования (структурными изменениями головного мозга, церебральной гемодинамики).
5. Обосновать применение препаратов полипептидов коры головного мозга («Кортексин») и холина альфосцерата («Глиатилин») для коррекции патологических изменений в нервной системе новорожденных, связанных с постгипоксическими и инфекционно-токсическими состояниями.

Объект и предмет исследования:

Объект исследования – новорожденные дети: доношенные – срок гестации 40 ± 2 недели, недоношенные – срок гестации от 26 до 36 недель включительно. Недоношенные новорожденные подразделялись на 4 подгруппы по сроку гестации: 26 – 27 недель гестации, 28 – 30 недель гестации, 31 – 33 недели гестации, 34 – 36 недель гестации.

В свою очередь, все дети были разделены на подгруппы в зависимости от характера патологического процесса:

1. Дети с перинатальным повреждением нервной системы:
 - a) гипоксического генеза
 - b) инфекционно-токсического генеза,

2. Дети без повреждений нервной системы.

Предмет исследования: биологические субстраты (пуповинная и венозная кровь, мазки с задней стенки глотки, мазки из уха, носа и зева, спинномозговая жидкость), данные клинических и инструментальных обследований. Источником информации явилась медицинская документация: «История развития новорожденного» (ф-№097/у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф-№003/у).

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Изучение микробного пейзажа у новорожденных с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией показывает, что имеет место преимущественное выявление условно-патогенных микроорганизмов, обладающих высокой резистентностью к антибактериальным препаратам цефалоспоринового ряда, это требует коррекции стартовых схем антибактериальной терапии.

2. Разработанная диагностическая схема, включающая последовательное и дифференцированное применение метода ПЦР является эффективным методом определения этиологического фактора перинатальных повреждений центральной нервной системы инфекционного генеза и способствует назначению своевременной и адекватной терапии.

3. Снижение уровня $\alpha 1$ -кислого гликопротеина ниже 500 мг/л в венозной крови новорожденных является маркером перинатального повреждения центральной нервной системы гипоксического генеза и может использоваться в качестве раннего диагностического критерия.

4. У новорожденных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы имеются выраженные нарушения церебральной гемодинамики (по данным нейросонографии с доплерометрией мозгового кровотока), характеризующиеся повышением индексов резистентности сосудов бассейна передней и средней мозговой артерий у 93% пациентов с деструктивными процессами в головном мозге и их снижением – у 80% детей с перивентрикулярными кровоизлияниями. Регистрация этих изменений является основанием для назначения препаратов полипептидов коры головного мозга («Кортексин») и холина альфосцерата («Глиатилин») с целью коррекции патологических изменений в нервной системе детей с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией.

5. Использование препаратов «Кортексин» и «Глиатилин» в разных схемах и курсовых дозах, приводит к нормализации церебральной гемодинамики у 97% детей и уменьшению длительности лечения пациентов с поражением ЦНС на 5 – 10 дней, а также снижению экономических затрат на лечение детей с этой патологией на 450000 – 900000 рублей (в ценах на май 2010г.).

Личный вклад соискателя

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии Витебского государственного медицинского университета. Обоснование темы исследования, постановка цели и задач, статистическая обработка и теоретическое обобщение результатов, написание всех разделов работы, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены лично автором под научным руководством д.м.н. профессора И.М. Лысенко. Автором самостоятельно изучался микробный пейзаж у новорожденных детей с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией с последующим определением рациональности антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизмов [3, 9, 12]. Вклад соискателя в написание данных работ составил 85%. Автором разработана схема дифференциальной диагностики постгипоксической и инфекционно-токсической патологии у новорожденных [4, 5, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21], изучена динамика белков острой фазы воспаления в неонатальном периоде у детей с аналогичными заболеваниями [1, 7, 24, 26, 27, 28] и найдена взаимосвязь между клиническим проявлением заболевания и нарушениями, диагностируемыми во время обследования (структурными изменениями головного мозга, церебральной гемодинамики и др.) [2, 8, 10, 13, 14, 25]. Автором обосновано применение препаратов полипептидов коры головного мозга («Кортексин») и холина альфосцерата («Глиатилин») для коррекции патологических изменений в нервной системе новорожденных, связанных с постгипоксическими и инфекционно-токсическими состояниями [2, 6, 22, 23, 29]. Суммарное доленое участие автора в публикациях по разработке методов диагностики и коррекции терапии постгипоксической и инфекционно-токсической патологии у пациентов, написанных в соавторстве, составило 89%. Соискатель является исполнителем темы НИР, в рамках которой проводилось исследование.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

1. VIII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Витебск, 2007г.);
2. Международном Евро-Азиатском Конгрессе по инфекционным болезням и 7-м симпозиуме гепатологов Беларуси (июнь 2008 г., г. Витебск),
3. Конкурсе молодых ученых на III Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» и VI Съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (сентябрь 2008 г., г. Москва),

4. VIII международная конференция «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2008 г.);
5. 60 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2008 г.);
6. 63 научной сессии ВГМУ «Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации» (Витебск, 2008 г.);
7. Конкурсе молодых ученых на IV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» (сентябрь 2009 г., Москва),
8. 61 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2009г.);
9. 64 научной сессии ВГМУ «Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации» (Витебск, 2009 г.);
10. I Международной научно-практической конференции «Здоровье для всех» (Пинск, 2009 г.);
11. III научной конференции «Устойчивое развитие экономики: состояние, проблемы, направления», направление «организация здорового образа жизни» (Пинск, 2009 г.);
12. VI Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия» (Витебск, 2010 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ. В изданиях, включенных в «Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований», опубликованы 6 статей в журналах: 3 статьи в журнале «Охрана материнства и детства», 2 статьи в журнале «Вестник ВГМУ», 1 статья в журнале «Медицинская панорама» (объем в авторских листах – 2,43). 22 статей и тезисов докладов научных съездов, конференций в сборниках научных трудов (объем в авторских листах – 3,02), 1 монография «Перинатальные поражения центральной нервной системы: этиология, патогенез, диагностика» (объем в авторских листах – 3,19). Общее количество изданных материалов – 8,64 авторских листа, из них в моноавторстве подготовлено 0,39 авторских листа. Результаты исследования внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений (3 акта о внедрениях) и в учебный процесс на кафедрах педиатрии и педиатрии ФПК и ПК УО «ВГМУ» (3 акта о внедрениях).

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников, списка публикаций автора и приложений. Объем диссертации в страницах – 119. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 16 рисунками, имеет 7 приложений. Список использованных библиографических источников включает 171 работу, из которых 120 – авторов из Беларуси и стран СНГ и 51 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 331 новорожденного ребенка, находившегося на лечении в педиатрическом отделении для недоношенных детей Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ).

Группу сравнения составили 50 неврологически условно здоровых детей (без перинатального поражения нервной системы) и без признаков внутриутробной инфекции.

Согласно протоколам обследования детям проводились следующие диагностические тесты:

- сбор данных анамнеза (акушерско-гинекологический анамнез и соматическое здоровье матери, анализ течения настоящей беременности и родов, анализ течения периода адаптации новорожденного);
- клиническое обследование по органам и системам;
- стандартные лабораторные методы: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, электролиты и мочевины);
- биохимический анализ крови с определением концентрации белков острой фазы и ферментов микросомального окисления (лактатдегидрогеназы, γ -глутаматаминотрансферазы, креатинфосфокиназы и ее МВ-фракции, ферритина, компонентов комплемента С3 и С4, α 1-кислого гликопротеина);
- инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга с доплерометрией мозгового кровотока в передней и средней мозговой артериях и вене Галена);
- методы диагностики внутриутробных инфекций (метод полимеразной цепной реакции, иммуноферментный анализ крови на внутриутробные инфекции с определением концентрации IgG и IgM,

бактериологический метод с типированием микроорганизма и чувствительности к антибиотикам);

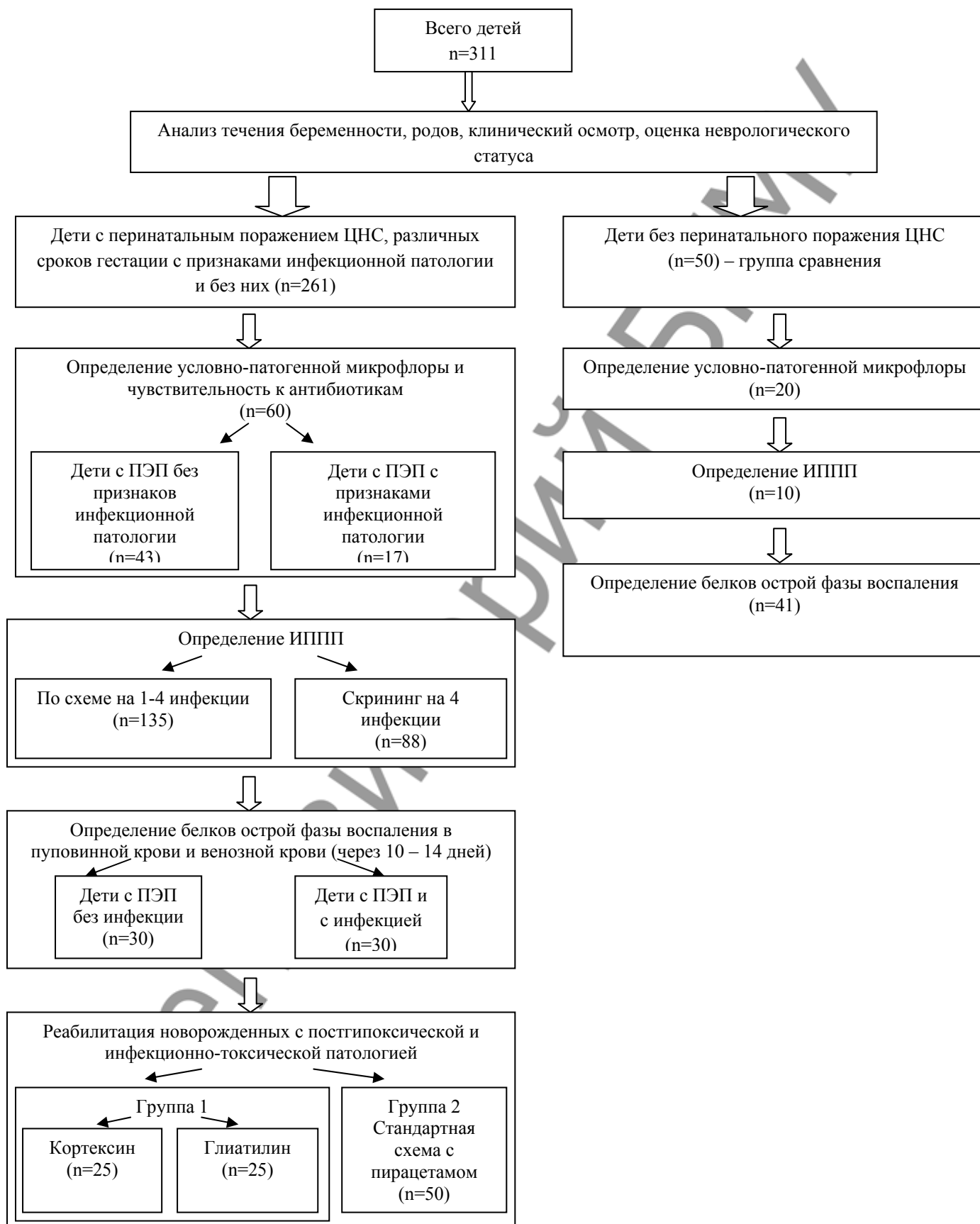


Рисунок 1 – Дизайн исследования

- по показаниям проводилась люмбальная пункция с последующим исследованием спинномозговой жидкости (определение клеточного состава и соотношения форменных элементов, реакции Панди и количества белка, концентрации глюкозы и хлоридов в спинномозговой жидкости). Данное исследование использовалось с целью дифференциальной диагностики перинатального поражения ЦНС инфекционного генеза. При обнаружении признаков менингита или менингоэнцефалита ребенок исключался из исследования;

- осмотр специалистов (невролога и окулиста).

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ результатов исследования был произведен и использованием аналитического пакета Statistica 6.0. Для проверки нормальности распределения изучаемых количественных признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова, для выявления корреляционных взаимосвязей – ранговый анализ Спирмена. При проверке нормальности распределения выяснилось, что распределение части изучаемых признаков нормальным не является. Соответственно, для дальнейшего статистического анализа полученных результатов использовались параметрические (для показателей с нормальным распределением) и не параметрические (для показателей, не подчиняющихся нормальному распределению) методы анализа.

Результаты исследования

Влияние инфекционной патологии на течение перинатальных повреждений центральной нервной системы

При определении микрофлоры у обследуемых детей было выявлено, что ведущей микрофлорой, выделенной у детей, поступивших из роддома №2 г. Витебска, являются *St. epidermidis*, *E. coli* и *enterobacter*; из роддома №3 г. Витебска – *St. epidermidis*, *Str. haemolyticus* и *St. aureus* и родильных отделений ЦРБ – *St. Epidermidis*. При этом у 9 детей, переведенных из родильного дома №2, определена ассоциация микробной флоры из двух – трех возбудителей (*E. coli* + *St. epidermidis* + *Str. saprophiticus*; *St. epidermidis* + *enterobacter*; *St. epidermidis* + *Str. haemolyticus*), а у 7 детей микрофлора не выделена. У 9 детей, переведенных из родильного дома №3 г. Витебска, установлена ассоциация микробной флоры (*Str. saprophiticus* + *Enterobacter* + *St. epidermidis*; *St. aureus* + *St. epidermidis*; *Str. haemolyticus* + *St. epidermidis*; *Str. saprophiticus* + *St. epidermidis* + *Candida spp.*; *E. coli* + *Neiseria perfringens*), у 3 детей микрофлора не выделена. У 4 детей, поступавших из родильных отделений центральных районных больниц, выделено по 2 возбудителя (*Str. saprophiticus* + *Str. haemolyticus*; *St. epidermidis* + *Str. haemolyticus*).

Антибактериальную терапию получали 54 ребёнка. Схемы антибактериальной терапии были представлены цефалоспоридами I-III поколения (цефотаксим, цефазолин), аминогликозидами III поколения (амикацин), карбапенемами (меронем), полусинтетическими пенициллинами (ампициллин), защищёнными пенициллинами (амоксиклав), макролидами. Один антибактериальный препарат получали 45 детей (75%). Пятнадцать пациентов (25%) получали два антибактериальных препарата.

При определении чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам выявлена высокая резистентность *St. epidermidis* и *St. aureus* к амикацину и аминогликозидам II поколения, *Str. haemolyticus* и *St. aureus* к цефалоспоридам II поколения, а также высокая чувствительность ряда возбудителей (*E. coli*, *enterobacter*, *Str. haemolyticus*, *St. aureus*) к фторхинолонам.

Обследованные дети (основная группа, n=60) были разделены на пациентов с ПЭП без признаков инфекционного процесса (n=43), и группу детей с ПЭП и признаками инфицированности (n=17). В основную группу вошли новорожденные, основным клиническим диагнозом у которых была «Энцефалопатия новорожденного» и имелась неврологическая симптоматика. Группу сравнения составили дети без неврологических нарушений (n=50).

Ведущей микрофлорой, выделенной у новорожденных с перинатальными повреждениями центральной нервной системы, являются *St. epidermidis*, *E. coli*, *Str. haemolyticus* и *St. aureus* и *Enterobacter*. Выделенные микроорганизмы характеризуются высокой резистентностью к традиционно назначаемым антибактериальным препаратам (цефалоспорины II поколения, аминогликозиды II поколения), что, в свою очередь, приводит к росту цефалоспоринозпродуцирующей флоры и, соответственно, требует коррекции традиционно назначаемой терапии данной патологии.

С целью дифференциальной диагностики наличия у детей с перинатальным поражением ЦНС инфекций, передающихся половым путем, из основной группы пациентов нами обследовано 135 новорожденных согласно разработанной нами схеме. Для сравнения у 88 новорожденных метод ПЦР применялся как скрининговый в определении наличия ИППП.

Эти 135 детей обследовались на 1 – 4 инфекции по показаниям. Из них у 3 (2,65%) выявлена хламидийная инфекция, у 18 (1,9%) – микоплазменная инфекция, у 7 (6,03%) – уреоплазменная инфекция, у 11 (10%) – герпетическая инфекция. У 88 новорожденных ИППП были выявлены у 8 (9,09%) детей, из них 4 случая микоплазменной инфекции, 3 – уреоплазменной и 1 – хламидийной. Герпетическая инфекция в этой группе не выявлена. Использование предложенной схемы было экономически более выгодным по

сравнению с ПЦР-скринингом (экономия составляет до 15300 белорусских рублей на определение одной инфекции у одного пациента).

Динамика уровня маркеров острой фазы воспаления у новорожденных детей с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией

Для определения уровня маркеров острой фазы воспаления в крови новорожденных и их динамики в течение неонатального периода проводился забор пуповинной крови в родильном зале и венозной крови в педиатрическом отделении для недоношенных детей на 10 – 14 день жизни. Исследование белков острой фазы проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «ScreenMaster», используя реактивы чешской фирмы "Lachema" и контрольные сыворотки фирм "Boehringer Mannheim" и "Human". В ходе исследования определялось содержание α 1-кислого гликопротеина, С3 и С4 компонентов комплемента, лактатдегидрогеназы, гамма - глутаматаминотрансферазы, креатинфосфокиназы и ее МВ-фракции, а также ферритина.

У всех детей определена средняя концентрация маркеров острой фазы воспаления в сыворотке венозной крови (таблица 1).

Средняя концентрация КФК, КФК-МВ, ГГТ, в пуповинной крови была выше чем в венозной, а уровень α 1-кислого гликопротеина, С3 и С4 компонентов комплемента, ЛДГ и ферритина повышался после рождения. При этом уровень белков не зависел ни от срока гестации, ни от пола ребенка.

Исследуемая группа была разделена на три подгруппы (таблица 1): подгруппа А (n=30): объединила детей с перинатальными поражениями ЦНС (энцефалопатия новорожденного и церебральное нетравматическое кровоизлияние) без признаков инфицирования; подгруппа Б (n=30): объединила детей с перинатальными поражениями ЦНС (энцефалопатия новорожденного и церебральное нетравматическое кровоизлияние) на фоне инфекционной патологии (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.); подгруппа В (n=41) – группа сравнения: объединила пациентов, не имеющих признаков поражения нервной системы. Нас интересовал вопрос – отразится ли наличие поражения центральной нервной системы на уровень маркеров острой фазы воспаления и влияет ли на это фоновая инфекционная патология. Установлено, что средняя концентрация маркеров острой фазы в подгруппах А и В достоверно не отличалась и, следовательно, перинатальное поражение нервной системы не влияет на их уровень. Исключением является уровень α 1-кислого гликопротеина: у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС он достоверно ниже, чем у детей без патологии ЦНС (менее 500мг/л, $p < 0,05$). Также, средняя концентрация α 1-кислого гликопротеина достоверно ниже в подгруппе Б, по сравнению с подгруппой

В. При этом С3 и С4 компоненты комплемента и креатинфосфокиназа достоверно выше в подгруппе Б по сравнению с подгруппами А и В, что доказывает наличие инфекционного процесса у этих детей.

Таблица 1 – Содержание маркеров острой фазы воспаления в сыворотке венозной крови новорожденных детей с различной патологией

Показатель	Подгруппа А (n=30)	Подгруппа Б (n=30)	Подгруппа В (n=41)	Норма
С3 компонент комплемента	839,8±25,03	1602,09 ±24,61**	892,45±65,9	800 – 1500 мг/л
С4 компонент комплемента	128,91±11,88	612,91 ±15,17**	117,74±9,49	150 – 450 мг/л
АКГ	410,47±19,58*	416,12±9,13*	547,16±35,14	500 – 1400 мг/л
Ферритин	248,54±22,93	102,84±24,10	252,21±38,51	25 – 200мкг/л
КФК	135,90±11,68	240,03 ±11,81**	140,45±31,08	1сут <456 МЕ/л далее <189 МЕ/л
КФК МВ-фракция	60,67±4,06	35,16±7,11	56,14±6,02	< 4 – 6 % (<15 МЕ/л)
ГГТ	119,37±8,69	124,46±12,65	152,19±25,25	<1103 МЕ/л
ЛДГ	939,67±71,33	914,35±54,27	966,09±110,92	до 4д.ж. – <775 МЕ/л, после 10 д.ж. – <430МЕ/л
*p<0,05				
**p<0,05				

Таким образом, у новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза уровень α 1-кислого гликопротеина достоверно ниже, чем у детей без поражения ЦНС, и может являться диагностическим критерием при постановке диагноза «Энцефалопатия новорожденного гипоксического генеза». В свою очередь, учитывая механизм действия α 1-кислого гликопротеина, в дальнейшем пациенты должны наблюдаться в плане развития инфекционной патологии.

Реабилитация новорожденных с перинатальными поражениями головного мозга

Для усовершенствования схемы реабилитации новорожденных нами были использованы препараты «Кортексин» и «Глиатилин».

В ходе исследования детей основной группы мы разделили на три подгруппы: 25 пациентов в схеме лечения энцефалопатии получали препарат «Кортексин» и 25 – «Глиатилин». Препарат «Кортексин» применялся в дозе 0,5

мг/кг внутримышечно в течение 10 дней. «Глиатилин» - в дозе 40 – 70 мг/кг внутривенно в течение 9 дней. Нейросонография с доплерометрией мозгового кровотока проводилась до начала лечения и после завершения курса терапии. Новорожденные третьей подгруппы проходили реабилитацию по стандартной схеме с применением препарата «Пирацетам».

Нами было выявлено, что оба препарата положительно влияют на церебральную гемодинамику пациентов и, как следствие, у детей происходит более быстрая коррекция неврологических нарушений (таблица 2).

При проведении ультразвукового исследования головного мозга установлено, что у 50% новорожденных имеются структурные нарушения последнего. При этом в 11% случаев они заключаются в деструктивных процессах в белом веществе головного мозга, а в 39% – проявляются в виде периинтравентрикулярных кровоизлияний.

Таблица 2 – Индексы резистентности в бассейне передней, средней мозговых артерий и скорость кровотока в вене Галена (см/сек) до и после курсов лечения препаратами «Кортексин» и «Глиатилин» (основная группа) и препаратом «Пирацетам» (контрольная группа).

	До лечения			После лечения			Норма
	кортекси н	глиатили н	пирацета м	кортекси н	Глиатил ин	пирацета м	
Передняя мозговая артерия слева	0,75 ±0,02**	0,73 ±0,01**	0,75 ±0,011	0,7 ±0,02*	0,71 ±0,015*	0,74 ±0,02	0,69 ±0,01
Передняя мозговая артерия справа	0,77 ±0,015**	0,72 ±0,012**	0,75 ±0,01	0,68 ±0,01*	0,7 ±0,02*	0,76 ±0,01	0,69 ±0,01
Средняя мозговая артерия слева	0,73 ±0,01**	0,65 ±0,01**	0,64 ±0,02	0,71 ±0,01*	0,68 ±0,012*	0,65 ±0,01	0,68 ±0,01
Средняя мозговая артерия справа	0,73 ±0,012**	0,66 ±0,02**	0,65 ±0,02	0,7 ±0,012*	0,67 ±0,013*	0,64 ±0,013	0,68 ±0,01
Вена Галена	9,5 ±0,97**	10,0 ±1,2**	11,3 ±1,3	8,6 ±1,12*	7,8 ±1,21*	12,1 ±1,6	6,7 ±1,7
*Показатель достоверно отличается до и после лечения $p < 0,05$,							
**Показатель достоверно отличается от нормативного $p < 0,05$							

На фоне применения обоих препаратов у новорожденных детей на 5 – 7 сутки нормализовались двигательная активность и мышечный тонус. Физиологические рефлексы новорожденных начинали вызываться к третьему дню от начала терапии у 26% детей, к 6 – 8 дню – у 94% пациентов. Положительная динамика в неврологическом статусе подтверждалась данными

ультразвукового исследования головного мозга. На месте субэпендимальных кровоизлияний у 89% новорожденных сформировались псевдокисты. У детей, перенесших периинтравентрикулярные кровоизлияния III степени в 72 % случаев, развилась постгеморрагическая дилатация боковых желудочков головного мозга, а в дальнейшем – компенсированные формы гидроцефалии. Индексы резистентности в бассейне передней и средней мозговой артерии нормализовались у 97% детей (повысились или понизились в зависимости от исходного уровня).

При применении препарата «Кортексин» длительность лечения острого периода энцефалопатии новорожденного составляла $21 \pm 1,2$ день, при применении препарата «Глиатилин» - $26 \pm 1,4$ дней. Дальнейшее пребывание пациентов в стационаре было обусловлено наличием сопутствующей патологии. Побочных эффектов при применении препарата «Кортексин» не выявлено. Назначение препарата «Глиатилин» в дозе 70 мг/кг в сутки у детей с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, судорожным синдромом провоцировало приступ судорог у 5% детей, поэтому, после обследования и наблюдения в дальнейшем, данный препарат у гипервозбудимых детей решено назначать в минимальной дозе (40 мг/кг в сутки). При назначении препарата «Глиатилин» в указанной дозировке, провокации судорог не отмечалось, однако, терапевтический эффект сохранялся. Следовательно, у детей с перинатальными повреждениями нервной системы препарат «Глиатилин» следует назначать в минимальной терапевтической дозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

В результате проведенной научно-исследовательской работы, анализа и статистической обработки полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Ведущей микрофлорой, выделенной у новорожденных с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией, являются условно-патогенные микроорганизмы: *St. epidermidis*, *E. coli*, *Str. haemolyticus* и *St. aureus* и *Enterobacter* с высокой резистентностью и низкой чувствительностью к традиционно назначаемым антибактериальным препаратам (цефалоспорином II поколения, аминогликозидам II поколения), что приводит к росту цефалоспоринозпродуцирующей флоры и, соответственно, требует коррекции терапии данной патологии [3, 9, 12].

2. Схема последовательного и дифференцированного применения ПЦР-диагностики является эффективным методом выявления перинатальных

повреждений центральной нервной системы инфекционного и неинфекционного генеза. Ее применение является экономически более выгодным по сравнению со скрининговым способом использования ПЦР-диагностики: экономия составляет до 15300 белорусских рублей на определение одной инфекции у одного пациента [4, 5, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

3. Снижение уровня α 1-кислого гликопротеина ниже 500 мг/л в неонатальном периоде является ранним диагностическим маркером перинатального повреждения нервной системы гипоксического генеза [1, 7, 24, 26, 27, 28].

4. При перинатальных повреждениях центральной нервной системы у новорожденных детей имеет место качественное изменение мозгового кровотока, которое характеризует структурные нарушения головного мозга. В связи с этим, определение индексов резистентности сосудов бассейна передней и средней мозговой артерий, а также скорости кровотока в вене Галена может быть использовано для ранней диагностики нарушения структур мозга. При повышении ИР передней и средней мозговых артерий выше возрастной нормы следует предполагать развитие деструкции мозговой ткани. При снижении ИР этих же сосудов – наличие периинтравентрикулярных кровоизлияний [2, 8, 10, 13, 14, 25].

5. Применение в комплексном лечении у новорожденных с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией препаратов полипептидов коры головного мозга – «Кортексин» в дозе 0,5 мг/кг/сутки внутримышечно курсом на 10 дней и холина альфосцерата – «Глиатилин» в дозе 40 мг/кг/сутки внутривенно в течение 9 дней способствует нормализации мозгового кровообращения у 97% детей. При этом, использование препаратов «Кортексин» и «Глиатилин» в терапии острого периода перинатальных повреждений нервной системы приводит к достоверному снижению продолжительности лечения детей на 5 – 10 дней ($p < 0,05$) и, как следствие – снижает экономические затраты на лечение указанных пациентов на 450000 – 900000 рублей в ценах на май 2010 года [2, 6, 22, 23, 29].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При наличии в анамнезе матери и ребенка указаний на инфекционный генез заболевания и отсутствии сведений о ранее проведенном лечении врач должен применять диагностическую схему, включающую последовательное и дифференцированное использование метода ПЦР.

2. При гипоксическом поражении нервной системы и отсутствии указаний на инфекционный генез заболевания следует определить концентрацию α 1-кислого гликопротеина в сыворотке крови новорожденного.

Его снижение менее 500 мг/л следует считать ранним диагностическим критерием гипоксического повреждения нервной системы.

3. При обнаружении у новорожденных в ходе проведения доплерометрии мозгового кровотока повышения индексов резистентности передней и средней мозговых артерий необходимо проводить нейропротекторную терапию даже при отсутствии УЗИ признаков деструкции мозговой ткани, так как рост этих показателей является ранним диагностическим критерием разрушения вещества головного мозга.

4. При выявлении снижения индексов резистентности передней и средней мозговых артерий, при проведении доплерометрии мозгового кровотока, и отсутствии УЗИ признаков внутримозговых кровоизлияний показано назначение антигеморрагической терапии, так как снижение этих показателей является ранним диагностическим признаком периинтравентрикулярных кровоизлияний.

5. При наличии у новорожденного перинатального повреждения нервной системы любого генеза рекомендуется назначать в составе комплексного лечения препараты «Кортексин» в дозе 0,5 мг/кг/сутки внутримышечно курсом на 10 дней или «Глиатилин» в дозе 40 мг/кг/сутки внутривенно в течение 9 дней.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Клишо, В.Е. Перинатальные поражения центральной нервной системы: этиология, патогенез, диагностика: монография / В.Е. Клишо, Г.К. Баркун, И.М. Лысенко. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 53 с.

Статьи в научных журналах

2. Лысенко, И.М. Эффективность работы педиатрического отделения для недоношенных детей учреждения здравоохранения "Витебская детская областная клиническая больница" (ВДОКБ) по снижению заболеваемости и инвалидизации новорожденных / И.М. Лысенко, И. В. Юнес, В. Е. Клишо, Г. К. Баркун, Л. Н. Журавлева, С. С. Клишо. // Охрана материнства и детства №2 (12), Витебск, 2008г. – с. 88 – 91.

3. Лысенко, И.М. Особенности колонизационной резистентности новорожденных по данным отделения для недоношенных детей УЗ «ВДОКБ». / Лысенко И.М., Баркун Г.К., Журавлева Л.Н., Клишо В.Е. // «Охрана материнства и детства», №1, г. Витебск, 2008г. – с. 105 – 110.

4. Клишо, В.Е. Современные клинико-диагностические критерии герпетической инфекции у новорожденных. / Клишо В.Е., Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н., Матющенко О.В. // Охрана материнства и детства №1 (13), Витебск, 2009г. – С. 77 – 81.

5. Клишо, В.Е. Клинико – диагностические критерии уреамикоплазменной инфекции у новорожденных детей. / В.Е. Клишо, И.М. Лысенко, Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева // Вестник ВГМУ. № 4 2009г. С.95 – 104.

6. Клишо, В.Е. Реабилитация новорожденных с перинатальными поражениями головного мозга препаратами кортексин и глиатилин /В.Е. Клишо, Г.К. Баркун, И.М. Лысенко // Медицинская панорама. № 2 (12), Минск, 2010г. – 27 – 33.

7. Клишо В.Е. Динамика уровня белков острой фазы воспаления у новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС. / В.Е. Клишо // Вестник ВГМУ. №3, Витебск, 2010г. – С. 96 – 101.

Материалы конференций и тезисы докладов

8. Клишо, В.Е. Последствия перенесенной гипоксии у недоношенных детей по данным педиатрического отделения для недоношенных детей УЗ

«ВДОКБ»./ Клишо В.Е., Лысенко И.М., Баркун Г.К., Клишо С.С., Грижевская А.Н.// «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». Материалы 63-й научной сессии университета – Витебск, ВГМУ, 2008. – С. 306 – 308.

9. Мисник, О.М. Современные особенности колонизационной резистентности новорожденных по данным педиатрического отделения для недоношенных детей ВДОКБ». / Мисник О.М., Клишо В.Е., Баркун Г.К. и др. // «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». Материалы 63-й научной сессии университета – Витебск, ВГМУ, 2008. – С.322 – 326.

10. Клишо, В.Е. Гипоксия и асфиксия, как факторы перинатальных церебральных расстройств и их последствия для недоношенных детей./ Клишо, В.Е. // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации». Материалы 60-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Витебск, ВГМУ, 2008. - С. 341 – 343.

11. Клишо, В.Е. Прогнозирование реализации перинатальных инфекций и повреждений у новорожденных детей. / Клишо В.Е., Арестова И.М. // Международный Евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. – Витебск, ВГМУ, 2008. - С.93.

12. Мисник, О.М. Микробиологическая резистентность новорожденных по данным педиатрического отделения для недоношенных детей ВДОКБ. /Мисник О.М., Клишо В.Е. // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации». Материалы 60-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Витебск, 2008. - С. 353 – 355.

13. Лысенко, И.М. Ультразвуковое исследование перинатальных повреждений головного мозга в острый и восстановительный период. / Лысенко И.М., Баркун Г.К., Жукова Л.И., Клишо В.Е. // Материалы VIII Съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. – Витебск, ВГМУ, 2007. – С. 124 - 125.

14. Клишо, В.Е. Прогнозирование реализации перинатальных инфекций и повреждений у детей в неонатальном периоде. / Клишо В.Е., Лысенко И.М., Баркун Г.К. // «Актуальные вопросы медицины» (материалы юбилейной научной конференции ГрГМУ). Гродно, ГрГМУ, 2008г. – С.155.

15. Борисова, Е.И. ПЦР – диагностика хламидийной инфекции на базе витебской детской областной клинической больницы / Борисова Е.И., Сергиевич А.В., Клишо В.Е.// Материалы восьмой международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века», Витебск, ВГМУ, 2008г. – С. 307 – 309.

16. Клишо, В.Е. «Диагностика микоплазменной инфекции у детей / Клишо В.Е., Борисова Е.И., Сергиевич А.В. // Материалы восьмой

международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века», Витебск, 2008г. – С. 318 – 321.

17. Клишо, В.Е. Характеристика новорожденных, инфицированных вирусом простого герпеса / Клишо В.Е.// Материалы восьмой международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века», Витебск, ВГМУ 2008г. – С. 321 – 323.

18. Сергиевич, А.В. Принципы диагностики уреамплазменной инфекции у новорожденных / Сергиевич А.В., Борисова Е.И., Клишо В.Е.// Материалы восьмой международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века», Витебск, ВГМУ 2008г. – С. 352 – 354.

19. Клишо, В.Е. Частота встречаемости уреамикоплазменной инфекции новорожденных по данным педиатрического отделения для недоношенных детей. / Клишо В.Е // Материалы 64 – й научной сессии университета, Витебск, ВГМУ, 2009г. – С. 145 – 147.

20. Баркун, Г.К. Заболеваемость новорожденных детей в Витебской области от матерей с генитальными инфекциями, передающимися половым путем. / Г.К. Баркун, В.Е. Клишо, И.М. Лысенко, О.В. Матющенко // Материалы III научной конференции «Устойчивое развитие экономики: состояние, проблемы, направления», направление «организация здорового образа жизни». – Пинск, 2009. – С. 80 – 81.

21. Кажуро, С.В. Клинико – диагностические параллели уреамикоплазменной инфекции у новорожденных. / Кажуро С.В., Клишо В.Е //61 н. –пр. конференция «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», Витебск, 2009г. – С. 400 – 402.

22. Баркун, Г.К. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у недоношенных детей по данным II этапа выхаживания ВДОКБ г. Витебска. / Баркун Г.К., Клишо В.Е., Клишо С.С.//Материалы I международной научно – практической конференции «Здоровье для всех». – Пинск, 2009. – С. 18 – 19.

23. Клишо, В.Е. Проблемы диагностики и лечения перинатальных повреждений мозга у недоношенных новорожденных. / Клишо В.Е., Лысенко И.М., Баркун Г.К., Клишо С.С. // «Здоровье для всех». - №1, г. Пинск, 2009г. – с. 37 – 39.

24. Клишо В.Е. Уровень белков «острой фазы» у недоношенных новорожденных с риском реализации внутриутробной инфекции./ В.Е. Клишо, Г.К. Баркун, С.С. Клишо //Материалы IV конгресса РАСПМ г. Москва. С. 27 – 29.

25. Баркун, Г.К. Нарушение церебральной гемодинамики у новорожденных как критерий гипоксического повреждения эндотелиальных клеток. / Г.К. Баркун, В.Е. Клишо, И.М. Лысенко // VI международная научно-

практическая конференция «Дисфункция эндотелия». – Витебск, 2010г. – С. 46 – 48.

26. Клишо, В.Е. Белки острой фазы как маркеры повреждения эндотелиальных клеток инфекционного генеза у недоношенных новорожденных / В.Е. Клишо, Г.К. Баркун, И.М. Лысенко // VI международная научно-практическая конференция «Дисфункция эндотелия». – Витебск, 2010г. – С. 72 – 74.

27. Лысенко, И.М. Динамика белков "острой фазы" воспаления у новорожденных детей при подозрении на внутриутробное инфицирование. / Лысенко И.М., Клишо В.Е., Баркун Г.К. // Материалы 65 – й научной сессии университета, Витебск, ВГМУ, 2010г. – С. 112 – 115.

28. Клишо, В.Е. Клинико – диагностическое значение уровней компонентов комплемента и α 1-кислого гликопротеина в крови у недоношенных новорожденных. / Клишо В.Е., Лысенко И.М., Баркун Г.К. // Материалы 65 – й научной сессии университета, Витебск, ВГМУ, 2010г. – С. 134 – 137.

29. Баркун, Г.К. Препараты кортексин и глиатилин в перинатальной реабилитации новорожденных / Г.К. Баркун, В.Е. Клишо, И.М. Лысенко // Материалы 65 – й научной сессии университета, Витебск, ВГМУ, 2009г. – С. 123 – 126.

РЭЗІЮМЭ

Клішо Вера Яўгенаўна

Дыягностыка і аптымізацыя лячэння нованароджаных з паслягіпаксічнай і інфекцыйна-таксічнай паталогіяй

Ключавыя словы: нованароджаны, перынатальныя пашкодванні, бялкі вострай фазы запалення, неданошанасць, доплераметрыя мазгавога крывацёку, гіпаксічна-ішэмічная энцэфалапатыя, інфекцыя, спецыфічная для перынатальнага перыяду.

Мэта даследавання: удасканаліць схему дыягностыкі з выкарыстаннем бактэрыялагічнага даследавання мікробнага пейзажу, метаду ПЛР, біяхімічнага вызначэння бялкоў вострай фазы запалення і доплераметрыі мазгавога крывацёку і аптымізаваць лячэнне нованароджаных з паслягіпаксічнай і інфекцыйна-таксічнай паталогіяй пры дапамозе прэпаратаў поліпептыдаў кары галаўнога мозгу («Картэксін») і халіна альфасцэрату («Гліятэлін»).

Метады даследавання: агульнаклінічны, метады палімеразнай ланцужной рэакцыі, бактэрыялагічны, біяхімічны, інструментальны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Распрацаваны дыягнастычны алгарытм, які ўключае паслядоўнае і дыферэнцыяванае ужыванне метаду палімеразнай ланцужной рэакцыі для вызначэння інфекцый, якія перадаюцца палавым шляхам у нованароджаных. Выяўлена высокая рэзістэнтнасць бактэрыяльнай флоры ў нованароджаных да стандартнай антыбактэрыяльнай тэрапіі, якая ўключае прэпараты цэфаласпарынавага шэрагу. Упершыню ўсталявана дыягнастычная значнасць α 1-кіслага глікапратэіна як маркера перынатальных пашкоджанняў цэнтральнай нервовай сістэмы. Вывучана вазаактыўнае дзеянне прэпаратаў «Картэксін» і «Гліятэлін» пад кантролем доплераметрыі мазгавога крывацёку і адзнакі неўралагічнага статусу ў дынаміцы. Распрацаваны схемы рэабілітацыі нованароджаных з выкарыстаннем гэтых прэпаратаў і аптымізаваны іх дазоўкі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваныя алгарытм дыягностыкі і схемы рэабілітацыі могуць ужывацца ў дзіцячых лячэбных установах рознага ўзроўня, ў навучальным працэсе на кафедрах педыятрыі медыцынскіх універсітэтаў у частцы «Неанаталогія».

Вобласць ужывання: педыятрыя – неанаталогія.

РЕЗЮМЕ

Клишо Вера Евгеньевна

Диагностика и оптимизация лечения новорожденных с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией

Ключевые слова: новорожденный, перинатальные повреждения, белки острой фазы воспаления, недоношенность, доплерометрия мозгового кровотока, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, инфекция специфичная для перинатального периода.

Цель исследования: усовершенствовать схему диагностики с использованием бактериологического исследования микробного пейзажа, метода ПЦР, биохимического определения белков острой фазы воспаления и доплерометрии мозгового кровотока и оптимизировать лечение новорожденных с постгипоксической и инфекционно-токсической патологией при помощи препаратов полипептидов коры головного мозга («Кортексин») и холина альфосцерата («Глиатилин»).

Методы исследования: общеклинический, метод полимеразной цепной реакции, бактериологический, биохимический, инструментальный, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Разработан диагностический алгоритм, включающий последовательное и дифференцированное применение метода полимеразной цепной реакции для определения инфекций, передающихся половым путем у новорожденных. Выявлена высокая резистентность бактериальной флоры у новорожденных к стандартной антибактериальной терапии, включающей препараты цефалоспоринового ряда. Впервые установлена диагностическая значимость α 1-кислого гликопротеина как маркера перинатальных повреждений центральной нервной системы. Изучено вазоактивное действие препаратов «Кортексин» и «Глиатилин» под контролем доплерометрии мозгового кровотока и оценки неврологического статуса в динамике. Разработаны схемы реабилитации новорожденных с использованием этих препаратов и оптимизированы их дозировки.

Рекомендации по использованию: разработанные алгоритм диагностики и схемы реабилитации могут применяться в детских лечебных учреждениях различного уровня, в учебном процессе на кафедрах педиатрии медицинских университетов в разделе «Неонатология».

Область применения: педиатрия – неонатология.

SUMMARY

Klisho Vera Evgenevna

The diagnostics and optimisation of the treatment of newborns with posthypoxic and the infectious-toxic pathology

Keywords: the newborn, perinatal damages, proteins of an acute phase of the inflammation, prematurity, dopler study of cerebral blood flow, a hypoxic-ischemic encephalopathy, intrauterine infections.

The aim of the research is to improve the diagnostics scheme with help of the bacteriological examination, PCR, biochemical estimation of proteins of acute phase of inflammation and dopler study of the cerebral blood flow and to optimize the treatment of newborns with posthypoxic and an infectious-toxic pathology using polypeptids preparation of brain cortex («Kortexin») and cholina alfoscerat («Glyatilin»).

The research methods: clinical, PCR, bacteriological, biochemical, instrumental, statistical.

The received results and their novelty. We've developed the diagnostic algorithm including consecutive and differentiated usage of the PCR for the definition of sexually transmitted infections in newborns. We've revealed the high bacterial resistance in newborns to the standard antibacterial therapy including cefalosporins antibiotics. For the first time we have established the diagnostic importance of α 1-acidic glycoprotein as marker of perinatal damages of the central nervous system in newborns. We have studied in dynamics the vasoactive activity such drugs as "Korteksin" and "Gliatilin" under control of ultrasonic examinations of cerebral blood flow and the neurologic status. We have developed schemes of the rehabilitation of newborns using these drugs and we have optimized their dosage.

Recommendations for use: Our developed diagnostic algorithm and the scheme of rehabilitation could be used in children hospitals of the different level and in the educational process in pediatrics chairs of the medical universities in section "Neonatology".

Range of application: pediatrics – neonatology.

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

КЛИШО Вера Евгеньевна

ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С
ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ И ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 3.10.2011г.

Формат 60×84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура таймс. Ризография.

Усл. печ. л. 1,45. Уч.-изд. л. 1,09. Тираж 60 экз. Заказ 773.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Витебский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.2009 г.