

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO
MEDICINOS AKADEMIJA

Aušrelė Kudrevičienė

**ĮPRASTINIO ULTRAGARSINIO TYRIMO
IR DOPLEROGRAFIJOS LYGINAMOJI
VERTĖ, NUSTATANT GALVOS SMEGENŲ
HIPOKSINIUS IŠEMINIUS PAŽEIDIMUS
IŠNEŠIOTIEMS NAUJAGIMIAMS**

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (06B)

Kaunas, 2012

Disertacija rengta 2007–2012 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijoje.

Mokslinis vadovas

Prof. dr. Algidas Basevičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Konsultantas

Prof. dr. Saulius Lukoševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

TURINYS

SANTRUMPOS	7
IVADAS	9
Mokslinio darbo naujumas ir aktualumas	9
Tyrimo tikslas	10
Tyrimo uždaviniai	10
Darbo praktinė reikšmė	10
Tyrimo hipotezė	11
Ginamieji teiginiai	11
1. LITERATŪROS APŽVALGA	12
1.1. Asfiksija gimstant	12
1.1.1. Apibrėžimai, klasifikacija	12
1.1.2. Dažnumas, mirtingumas	13
1.1.3. Etiologija ir patogenezė	15
1.1.4. Klinikiniai ir laboratoriniai asfiksijos gimstant kriterijai	17
1.2. Hipoksinė išeminė encefalopatija	22
1.2.1. Apibrėžimai	22
1.2.2. Dažnumas, mirtingumas	24
1.2.3. Etiologija	25
1.2.4. Patogenezė	27
1.2.5. Klinikiniai hipoksinės išeminės encefalopatijos požymiai	30
1.3. Asfiksija gimstant ir hipoksinė išeminė encefalopatija Lietuvoje	33
1.4. Hipoksine išemine encefalopatija sergančių išnešiotų naujagimių blogos vėlyvosios baigtys	36
1.4.1. Sistemine hipoksine išemine encefalopatija sergančių išnešiotų naujagimių blogų vėlyvųjų baigčių apžvalga	36
1.5. Veiksniai, padedantys numatyti blogas vėlyvasias baigtis po asfiksijos gimstant	49
1.5.1. Asfiksiją gimstant patyrusių išnešiotų naujagimių nepalankių rizikos veiksnių, sąlygojančių blogas baigtis, sistemine apžvalga	49
1.6. Išnešiotų naujagimio galvos smegenų brandumas	61
1.7. Išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų patomorfologija ir sonografiniai požymiai	63
1.8. Išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų sonografinių rodmenų dinamika	67

1.9. Radiologiniai tyrimai, taikomi išnešiotų naujagimių hipoksiniams išeminiams galvos smegenų pažeidimams nustatyti	68
1.9.1. Išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų diagnostikos radiologiniais tyrimais raida	68
1.9.2. Radiologinių tyrimų saugumas	70
1.10. Radiologinių tyrimų reikšmė nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų pažeidimus	72
1.10.1. Sisteminė ultragarsinio tyrimo, doplerografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos diagnostinių ir prognozinų galimybių, nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinius išeminius pažeidimus, apžvalga	72
2. TIRTŲJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODIKA	85
2.1. Tirtųjų kontingentas	85
2.2. Įtraukimo į tyrimą kriterijai	85
2.3. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai	85
2.4. Tyrimo metodika	86
2.4.1. Bendra tyrimo schema	86
2.4.2. Išnešiotų naujagimių, kuriems įtariami hipoksiniai išeminiai smegenų pažeidimai, radiologinių tyrimų (UGT, DS, MRT) atlikimo metodika ir vertinimo kriterijai	87
2.4.3. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsajos su laboratorinių tyrimų rodmenimis (virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų) bei gaivinimo apimtimi nustatymo metodika ir vertinimo kriterijai	95
2.4.4. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų tarpusavio sąsajos bei sąsajos su klinikinėmis hipoksinės išeminės encefalopatijos stadijomis nustatymo metodika ir vertinimo kriterijai	96
2.4.5. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos tikslumo rodiklių prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją ir optimalaus tyrimo laiko bei metodikų nustatymo metodika	97
2.4.6. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsajos su vėlyvosios protinės ir neuromotorinės raidos baigtimis 1 metų amžiaus tiriamiesiems nustatymo metodika ir vertinimo kriterijai	97
2.5. Statistinė analizė	98
2.6. Etikos aspektai	99
3. TYRIMO REZULTATAI	100
3.1. Tyrime dalyvavusių naujagimių charakteristika	100
3.2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsaja su laboratorinių tyrimų (virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų bei naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų) rodmenimis ir gaivinimo apimtimi	108
3.2.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenimis	108

3.2.2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų rodmenimis.....	108
3.2.3. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su gaivinimo apimtimi	109
3.2.4. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenimis.....	110
3.2.5. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų rodmenimis.....	121
3.2.6. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su gaivinimo apimtimi.....	132
3.3. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų tarpusavio sąsaja bei sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija.....	140
3.3.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų tarpusavio sąsaja.....	140
3.3.2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija.....	147
3.3.3. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija.....	148
3.4. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos prognozinė vertė, numatant išnešiotų naujagimių hipoksinę išeminę encefalopatiją.....	155
3.4.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo tikslumas numatant įvairių stadijų hipoksinę išeminę encefalopatiją išnešiotiems naujagimiams.....	155
3.4.2. Doplerografijos tikslumas numatant įvairių stadijų hipoksinę išeminę encefalopatiją išnešiotiems naujagimiams.....	158
3.5. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsaja su vėlyvosiomis 1 metų amžiaus tiriamųjų neuromotorinės ir protinės raidos baigtimis.....	172
3.5.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su vėlyvosiomis 1 m. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės raidos baigtimis	172
3.5.2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su vėlyvosiomis 1 m. amžiaus tiriamųjų protinės raidos baigtimis	174
3.5.3. Doplerografijos sąsaja su vėlyvosiomis 1 m. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės raidos baigtimis	176
3.5.4. Doplerografijos sąsaja su vėlyvosiomis 1 metų tiriamųjų protinės raidos baigtimis.....	181
4. REZULTATŲ APTARIMAS	188
4.1. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų dažnumas ir jų nustatymo laikas.....	188
4.2. Sveikų išnešiotų naujagimių galvos smegenų kraujotakos pokyčiai pirmosiomis gyvenimo paromis ir priekinės bei vidurinės smegenų arterijų baseinų kraujotakos parametrų skirtumai	189
4.3. Sveikų išnešiotų ir asfiksiją gimstant patyrusių naujagimių kraujotakos parametrų pokyčių skirtumai priekinėje ir vidurinėje smegenų arterijose	190
4.4. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su	

virkselės arterijos bei kapiliarinio kraujo šarmų ir rūgščių pusiausvyros rodmenimis	191
4.5. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su gaivinimo apimtimi.....	192
4.6. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija.....	194
4.7. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su vėlyvosiomis neuromotorinės ir protinės raidos baigtimis	196
4.8. Galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniais išeminiais pažeidimais	201
IŠVADOS	202
TYRIMO TRŪKUMAI	204
TYRIMO NAUJUMAS IR PRAKTINĖ REIKŠMĖ.....	205
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	206
TOLESNIŲ MOKSLINIŲ TYRINĖJIMŲ KRYPTYS	207
DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	208
BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS	210
PRIEDAI	225
PADĖKOS.....	251

SANTRUMPOS

AAP	– Amerikos pediatrių akademija (angl. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
ACOG	– Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija (angl. <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>)
ACA	– priekinė smegenų arterija (<i>arteria cerebri anterior</i>)
ACM	– vidurinė smegenų arterija (<i>arteria cerebri media</i>)
ACFN	– Amerikos vaisiaus ir naujagimio komitetas (angl. <i>American Committee on Fetus and Newborn</i>)
AG	– asfiksija gimstant
ALT	– alanininė transaminazė
AST	– asparagininė transaminazė
ATP	– adenosin-5-trifosfatas
BE	– bazių ekscesas
BSID	– kūdikių raidos vertinimo Bayley skalės (angl. <i>Bayley Scales of Infant Development</i>)
PG/G	– pamatiniai ganglijai ir gumburai
DK	– dirbtinis kvėpavimas
DG	– doplerografija
E/G/PG	– edema, gumburų ir pamatinių ganglijų pažeidimas
E/G/PG/S/K	– edema, gumburų, pamatinių ganglijų, smegenėlių ir kamieno pažeidimas
EEG	– elektroencefalograma
EKG	– elektrokardiograma
HbF	– vaisiaus hemoglobinas (angl. <i>fetal haemoglobin</i>)
HI	– hipoksinis išeminis
HIE	– hipoksinė išeminė encefalopatija
JAV	– Jungtinės Amerikos Valstijos
KBR	– kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas
KRB/G/PG	– kraujagyslių baseinų ribų, gumburų ir pamatinių ganglijų pažeidimas
KMU	– Kauno medicinos universitetas
KMUK	– Kauno medicinos universiteto klinika
LSMU ligoninė KK	– Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinika
LSMU MA	– Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija
KP	– krūtinkaulio paspaudimai
KT	– kompiuterinė tomografija
M	– medikamentai

MDI	– protinės raidos indeksas (angl. <i>mental development index</i>)
MRT	– magnetinio rezonanso tomografija
MRS	– magnetinio rezonanso spektroskopija
NE	– naujagimių encefalopatija
pCO ₂	– parcialinis anglies dioksido slėgis
PGV	– pradiniai gaivinimo veiksmai
pH	– vandenilio potencialas
PI	– pasikliautinis intervalas
PNTV	– prognozinė neigiamojo testo vertė
PSO	– Pasaulio sveikatos organizacija
PTTV	– prognozinė teigiamojo testo vertė
Rh	– rezus faktorius
RI	– pasipriešinimo (rezistentiškumo) indeksas
SN	– standartinis nuokrypis
ŠS	– šansų santykis
ŠRP	– šarmų ir rūgščių pusiausvyrą
TLK	– tarptautinis ligų klasifikatorius
IUG	– įprastinis ultragarsinis
IUGT	– įprastinis ultragarsinis tyrimas
V	– vidurkis
VCP	– vaikų cerebrinis paralyžius
Vd	– galinis diastolės greitis
Vs	– maksimalus sistolės greitis
Vm	– vidutinis kraujotakos greitis

IVADAS

Mokslinio darbo naujumas ir aktualumas

Asfiksija gimstant yra viena dažniausių išnešiotų naujagimių sergamumo ir mirtingumo priežasčių Lietuvoje ir daugelyje pasaulio šalių. Lietuvos sveikatos informacijos centro duomenimis, naujagimių mirtingumo struktūroje vaisiaus hipoksija ir asfiksija gimdymo metu užima trečią vietą. Dėl asfiksijos gimstant formuojasi hipoksinis išeminis galvos smegenų pažeidimas, kuris augančiam vaikui gali lemti sunkią negalią (protinės ir motorinės raidos sutrikimus, žievinį aklumą, neurosensorinį kurtumą, epilepsiją, vaikų cerebrinį paralyžių) ir mirtį. Išnešiotų naujagimių hipoksinių išeminių galvos smegenų pažeidimų dažnumas Lietuvoje pastarąjį dešimtmetį svyruoja nuo 9,0 iki 15,1 atvejų tūkstančiui gyvų gimusiųjų ir turi tendenciją didėti. Ankstyvas galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų diagnozavimas padėtų atrinkti naujagimius, kuriems reikalingas ankstyvas smegenis apsaugantis gydymas ir abilitacija, kad būtų pagerintos vėlyvosios baigtys ir sumažėtų neįgalumas. Siekiant pagerinti įvairių ligų, taip pat ir HIE, ankstyvąją diagnostiką, tobulinami įvairūs medicininiai tyrimai: klinikiniai, laboratoriniai, radiologiniai.

Mokslo literatūroje nepakanka duomenų apie įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos diagnostines galimybes, nustatant naujagimių hipoksinius išeminius smegenų pažeidimus bei šiais radiologiniais tyrimais nustatytų pokyčių ryšį su vėlyvosiomis baigtimis. Nepaisant mokslo pažangos, iki šiol mokslininkai ieško išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinio išeminio pažeidimo priežasčių, būdų, kaip anksti nepakenkiant naujagimiui ir tiksliai, taikant nebrangius radiologinius tyrimus nustatyti galvos smegenų hipoksinius išeminius pažeidimus. Pastarųjų 5 metų literatūroje kaip pagrindiniai tyrimo metodai išnešiotų naujagimių hipoksiniams išeminiams pažeidimams diagnozuoti rekomenduojami magnetinio rezonanso tomografija ir spektrografija [36, 54, 55, 220]. Vis dėlto daug tyrėjų nurodo, kad kasdienėje praktikoje taikytini paprastesni ir lengvai prieinami radiologiniai tyrimo metodai – įprastinis ultragarsinis tyrimas ir doplerografija, nors šių tyrimų galimybės nėra nuodugniai ištirtos [63, 67, 143]. Įprastinis ultragarsinis tyrimas ir doplerografija padėtų išsiaiškinti, kuriems naujagimiams reikia atlikti sudėtingą ir brangų tyrimą – MRT.

Lietuvoje įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos vertė nustatant išnešiotų naujagimių HI galvos smegenų pažeidimus nebuvo nagrinėta. Tikėtina, kad šio mokslinio tyrimo duomenys padės anksčiau ir tiksliau diagnozuoti hipoksinę išeminę encefalopatiją išnešiotiems naujagimiams bei

numatyti jos vėlyvąsias baigtis, kad laiku būtų pradėta abilitacija ir pagerinti ligos padariniai.

Tyrimo tikslas

Nustatyti radiologinių tyrimo metodų (įprastinio ultragarsinio tyrimo, doplerografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos) reikšmę, diagnozuojant išnešiotų naujagimių hipoksinius išeminius galvos smegenų pažeidimus, ir įvertinti šių metodų prognozinę galimybę.

Tyrimo uždaviniai

1. Ištirti grupę išnešiotų naujagimių, kuriems įtariami hipoksiniai išeminiai galvos smegenų pažeidimai, atliekant galvos smegenų įprastinį ultragarsinį tyrimą, doplerografiją ir magnetinio rezonanso tomografiją.
2. Nustatyti įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsają su laboratorinių tyrimų (virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų bei naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų) rodmenimis ir gaivinimo apimtimi.
3. Nustatyti įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų tarpusavio sąsają bei sąsają su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija.
4. Nustatyti įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos prognozinę vertę, numatant išnešiotų naujagimių hipoksinę išeminę encefalopatiją, ir apibrėžiant optimalią įprastinio ultragarsinio tyrimo bei doplerografijos metodiką.
5. Nustatyti įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsają su vėlyvosiomis vienerių metų amžiaus tiriamųjų neuromotorinės ir protinės raidos baigtimis.

Darbo praktinė reikšmė

Ankstyva išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimų diagnostika labai svarbi neonatologams, pediatrams, neurologams, raidos specialistams ir rehabilitologams, kad liga būtų laiku ir kokybiškai nustatyta, numatytas tinkamas gydymas ir nepavėluota pradėti abilitaciją. Kadangi įprastiniam ultragarsiniam tyrimui ir doplerografijai atlikti nereikia specialaus paciento paruošimo, šie tyrimai santykinai nebrangūs, neinvaziniai, greitai

atliekami, neskleidžia jonizuojančiosios spinduliuotės, jie rekomenduotini kaip papildomi diagnostikos metodai HIE diagnozuoti.

Tyrimo hipotezė

Kompleksiškai vertinami įprastinio ultragarsinio tyrimo ir smegenų kraujotakos duomenys padėtų tiksliau ir anksčiau numatyti asfiksiją gimstant patyrusių išnešiotų naujagimių hipoksinės išeminės encefalopatijos sunkumą ir vėlyvąsias baigtis.

Ginamieji teiginiai

1. Įprastinis ultragarsinis tyrimas ir doplerografija – tikslūs tyrimo metodai nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinius išeminius pažeidimus.
2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenys yra susiję su HIE klinikiniais požymiais, laboratorinių tyrimų (virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų bei naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų) rodmenimis, gaivinimo apimtimi.
3. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenys yra susiję su vėlyvosiomis (1 metų amžiaus) HIE sergančių naujagimių protinės ir neuromotorinės raidos baigtimis.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Asfiksija gimstant

1.1.1. Apibrėžimai, klasifikacija

„Asfiksija“ graikų kalba reiškia pulso nebuvimas. Pirmą kartą apie tai, kad naujagimis gali gimti negyvas ir jam reikia padėti kvėpuoti buvo rašoma Eberso papiruse, rastame Egipte 1552 metais prieš mūsų erą. Senajame testamente (1200–400 m. pr. m. e.) taip pat aprašyta, kaip padėti gimusiam naujagimiui, kuris nekvėpuoja. Buvo vartojami terminai „naujagimio mirtis gimstant“, „gimęs nekvėpuojantis naujagimis“ [91].

Pirmą kartą terminą „asfiksija“ panaudojo anglų chirurgas ir ortopedas William John Little 1861 metais, nustatęs ryšį tarp nenormalaus gimdymo ir centrinės nervų sistemos pažeidimų. Jis teigė, kad asfiksiją sąlygoja kraujotakos sutrikimas gimstant. Jis suskirstė asfiksiją gimstant į baltąją ir mėlynąją. 1930 metais anglų mokslininkas fiziologas N. J. Eastman pateikė pirmąją asfiksijos apibrėžimą: „...Asfiksija – tai tik ką gimusio naujagimio negebėjimas kvėpuoti ir apnėja dėl deguonies stokos gimstant“ [160]. Amerikiečių mokslininkas, profesorius akušeris ginekologas J. DeLee (1869–1942) žurnale „Medicine“ 1896 m. aprašė vaisiaus būklės blogėjimo požymius, kuriuos gali sąlygoti motinai skirti vaistai ar virkštelės suspaudimas, ir teigė, kad „...trumpalaikė asfiksija gali sukelti mekonijaus pašalinimą į vaisiaus vandenį, o tai gali būti vaisiaus distreso požymis“. Savo straipsnyje jis nurodė pagrindinius naujagimių asfiksijos gydymo principus [91]. Tik 20 amžiaus viduryje pirmą kartą buvo aprašyta, kokie pokyčiai vyksta gimusiam asfiksijos būklės naujagimiui [160]. Akušerinės anestezijos pradininkė amerikiečių profesorė Virginija Apgar pirmoji sudarė tik ką gimusio naujagimio būklės standartizuoto įvertinimo sistemą, vadinamą Apgar skale, tirdama gimdyvei skiriamos gimdymo analgezijos įtaką vaisiui ir naujagimiui [11, 197]. 1963 m. žurnale „Lancet“ buvo paskelbtos pirmosios naujagimio, gimusio asfiksijos būklės, gaivinimo rekomendacijos [91].

Ilgą laiką asfiksija gimstant (AG) buvo laikoma būkle, kai sutrinka vaisiaus kraujo dujų pusiausvyra dėl hipoksemijos ir hiperkapnijos [35]. 1996 m. įvyko pirmoji konferencija perinatalinės asfiksijos klausimais, kurią organizavo ACFN, AAP ir ACOG. Šioje konferencijoje buvo apibrėžti asfiksiją gimstant sąlygojantys veiksniai ir asfiksijos gimstant kriterijai. 1999 m. PSO pateikė asfiksijos gimstant apibrėžimą, kuris rėmėsi tik vienu kriterijumi – naujagimio kvėpavimu [34]. 1998 m. kovo mėn. Australijoje, Alis Springse, įvyko tarptautinė cerebrinio paralyžiaus darbo grupės

konferencija. Šios konferencijos tikslas – priimti terminų, vartojamų vaisiaus ir naujagimio būklei po gimimo nusakyti, apibrėžimus ir vertinimo kriterijus. Konferencijoje buvo pateiktas asfiksijos apibrėžimas. Rekomenduota perinatalinės asfiksijos terminą vartoti tik tada, kai asfiksijos laikas neaiškus, t. y. kai asfiksija pasireiškė laikotarpiu tarp 22 nėštumo savaitės ir 7 parų po gimimo. Kai asfiksijos pasireiškimo laikas aiškus, rekomenduota vartoti *antenatalinės asfiksijos* (asfiksija nuo 22 nėštumo savaitės iki gimimo), *intranatalinės asfiksijos* (asfiksijos gimstant – nuo sąrėmių pradžios iki gimimo) ir *postnatalinės asfiksijos* (asfiksijos po gimimo) terminus. Šios konferencijos rekomendacijos mokslo literatūroje buvo paskelbtos 1999 m. [156]. 2007 m. PSO pateikė naują perinatalinės asfiksijos apibrėžimą ir jos kriterijus [52].

1.1.2. Dažnumas, mirtingumas

Asfiksija gimstant yra viena dažniausių naujagimių sergamumo ir mirtingumo priežasčių. Jos dažnumas įvairiose pasaulio šalyse svyruoja nuo 1 iki 9,4 atvejo tūkstančiui išnešiotų gyvų gimusių naujagimių [86, 103, 171, 249]. Tyrimų duomenimis, nuo 1990 m. kai kuriose pasaulio šalyse AG dažnumas ženkliai sumažėjo, kai kuriose nekito [77, 184, 237, 254, 257, 271] (1.1.2.1 lentelė). Tyrėjai nurodo, kad AG dažnumo mažėjimo tendencijai įtakos turėjo klinikinės praktikos pokyčiai: padidėjęs cezario pjūvio operacijų skaičius, pagerėjusi vaisiaus širdies veiklos stebėseną bei kokybiškesnis naujagimių gaivinimas [155].

AG dažnumas priklauso ir nuo šalyje taikomų AG diagnostikos kriterijų. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad prie AG atvejų mažėjimo prisidėjo ne tik kintanti klinikinė praktika, bet ir skirtingas ligų kodavimas. Vienos šalys griežtai laikėsi TLK nuorodų, todėl čia AG dažnumas beveik nekito. Kitose šalyse, kur AG kriterijai keisti bei griežtinti, buvo pastebima ryški AG dažnumo mažėjimo tendencija [7, 9, 235].

Kalifornijoje (JAV) atlikto retrospektyviojo kohortinio tyrimo duomenimis, 1991–2000 m. AG dažnumas smarkiai sumažėjo: nuo 14,8 iki 1,3 atvejo tūkstančiui gyvų gimusiųjų [271]. Šiuo laikotarpiu AG diagnozė buvo rašoma remiantis TLK-9 ir TLK-10 klasifikatoriuose nurodytais AG kriterijais (naujagimio būklės įvertinimo balais pagal Apgar skalę). 1996 m. ACFN, AAP ir ACOG pasiūlius ūminės asfiksijos kriterijus ir pradėjus jais vadovautis, šioje valstijoje AG dažnumas pradėjo mažėti. Autoriai nurodo, kad didelės reikšmės tam turėjo ir pagerėjusi prenatalinė įgimtų anomalijų diagnostika, planinių cezario pjūvio operacijų esant sėdyninei pirmėigai skaičiaus didėjimas, geresnė naujagimių poreanimacinio gydymo kokybė dėl didėjusio intensyviosios terapijos skyrių skaičiaus. Didelės reikšmės

tiriamajame laikotarpiu turėjo dažnesnis antibiotikų skyrimas B grupės streptokoko sukeltai infekcijos profilaktikai [271].

1.1.2.1 lentelė. Asfiksija įvairiose šalyse

Autorius, metai	Tyrimo atlikimo vieta	Asfiksijos gimstant kriterijai	Laiko tarpis	Dažnumas 1000 gyvų gimusių
Wu (2004) [271]	JAV, Kalifornija/ nacionalinio lygmens duomenys	TLK-9 ir TLK-10	1991	14,8/1000
		Nuo 1996 m: • Virkštelės arterijos kraujyje pH<7,0 • Apgar ≤3 balai po 5 min. • Traukuliai, koma ar hipotonija. • Dauginis organų pažeidimas	2000	1,3/1000
Tomashek (2006) [257]	JAV/ nacionalinio lygmens duomenys	TLK-9 ir TLK-10	1989–1990	12,2/1000
		Nuo 1996 m: • Virkštelės arterijos kraujyje pH<7,0 • Apgar ≤3 balai po 5 min. • Traukuliai, koma ar hipotonija. • Dauginis organų pažeidimas	1999–2000	1,1 /1000
Smith (2000) [237]	Anglija/miesto ligoninė	Nenurodyta	1976–1980	7,7/1000
			1992–1996	1,9/1000
Thornberg (1995) [254]	Švedija/ nacionalinio lygmens duomenys	• Apgar po 5 min. < 7	1985–1991	5,4/1000
Dzakpasu (2009) [77]	Kanada/ nacionalinio lygmens duomenys	• Apgar ≤3 balai po 5 min. • Gyvybinių funkcijų slopinimas ir dirbtinis kvėpavimas (DK) pro kaukę/endotrachėjinį vamzdelį ilgiau kaip 3 min. ir/ar • Poasfiksiniai traukuliai	1991	43,8/1000
			2005	2,4/1000
Palsdottir (2007) [184]	Airija/universitetinė ligoninė	• Apgar po 5 min. ≤6	1997–2001	9,4/1000

PSO duomenimis, pasaulyje kasmet miršta apie 4 mln. naujagimių, iš jų nuo AG – apie 23 proc. [49, 125, 142], o silpnos ekonomikos šalyse – nuo 24 iki 61 proc. naujagimių [141, 173].

Mirtingumo nuo AG rodikliai svyruoja nuo 0,26 iki 7,4 atvejo tūkstančiui gyvų gimusiųjų ir vėlgi priklauso nuo šalyse taikomų AG kriterijų. [2, 171, 271]. PSO registro 2008 m. duomenimis, asfiksijos būklės gimusių vaikų iki 5 metų mirtingumas įvairiose pasaulio šalyse svyruoja nuo 0,7 iki 25 proc. [269].

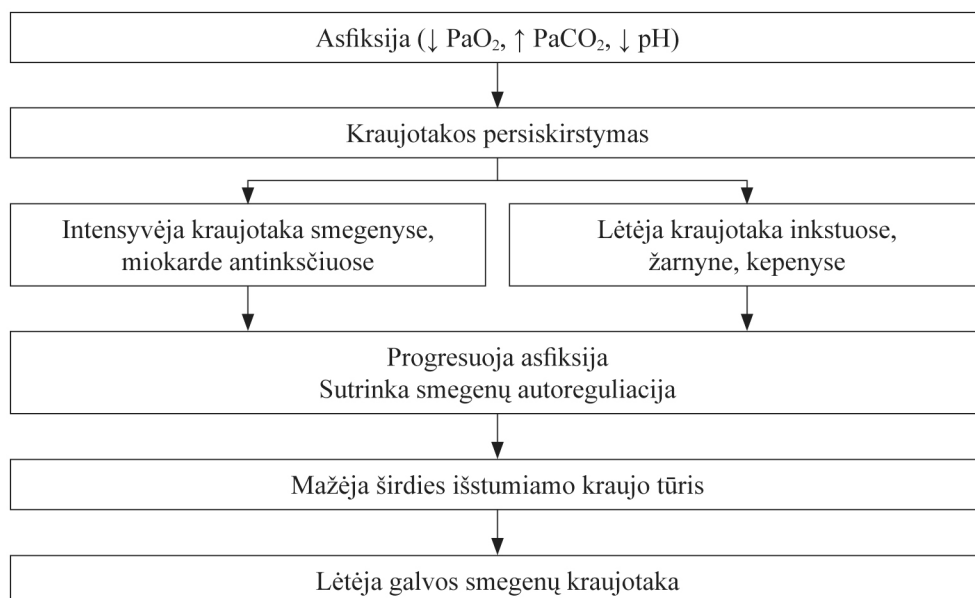
1.1.3. Etiologija ir patogenezė

Embriogenezė, vaisiaus augimas ir išlikimas perinataliniu laikotarpiu priklauso nuo motinos sveikatos būklės ir placentos vystymosi. Antai, placentos funkcijos nepakankamumas gali sąlygoti vaisiaus augimo sulėtėjimą, asfiksiją, dauginius organų pažeidimus, perinatalinę mirtį. Vaisiaus hipoksiją gali sukelti daug motinos, vaisiaus ir placentos veiksnių. 1997 m. Jungtinės Karalystės mokslininkai pasiūlė klasifikuoti vaisiaus hipoksiją pagal ją sąlygojančius veiksnus į 3 potipius: 1) preplacentinę hipoksiją, kai hipoksija yra ir motinai, ir vaisiui (pvz., didelis aukštis virš jūros lygio, motinos širdies yda, kardiovaskulinės sistemos nepakankamumas, plautinė hipertenzija); 2) uteroplacentinę hipoksiją, kai motinos oksigenacija normali, bet gimdos ir placentos kraujotaka sutrikusi (pvz., preeklampsija, placentos nepakankamumas); 3) postplacentinę hipoksiją dėl vaisiaus patologijos [131]. Uteroplacentinę hipoksiją lemia placentos kraujagyslių patologija [23]. Preeklampsijos ir eklampsijos metu padidėja kraujagyslių pasipriešinimas, sutrinka endotelio funkcija, suaktyvėja krešėjimo sistema, padidėja trombocitų agregacija [233]. Sutrikus kraujagyslių endotelio funkcijai, sumažėja vazodilatatorių (prostaciklino ir azoto oksido) gamyba ir aktyvumas, o dėl to gimdos ir placentos kraujagyslėse susidaro fibrinas. Priklausomai nuo preeklampsijos sunkumo vystosi vaisiaus hipoksija [109]. Uteroplacentinę hipoksiją vystosi, kai sulėtėja kraujotaka gimdos arterijose (mechaninis suspaudimas, plyšimas ar trombai). Ūminės asfiksijos gimstant veiksniai: placentos atšoka, virkštelės iškritimas, gimdos plyšimas, ūmus vaisiaus nukraujavimas [216]. Postplacentinės hipoksijos priežastys – progresuojantis vaisiaus širdies nepakankamumas (igimta širdies yda, visiška širdies blokada) ar chromosomų anomalijos ir kitos vaisiaus ligos [268].

Vaisius deguonį gauna iš motinos per placentą: motinos kraujyje parcialinis deguonies slėgis yra didesnis nei vaisiaus, todėl deguonis difuzijos būdu pereina per placentos membranas; motinos kraujyje parcialinis anglies dioksido slėgis yra mažesnis nei vaisiaus, todėl anglies dioksidas lengvai difunduoja į motinos kraują [82].

Gimdymo metu dėl gimdos susitraukimų, virkštelės suspaudimo gali sutrikti deguonies tiekimas vaisiui. Dėl to vaisiaus kraujyje deguonies sumažėja (hipoksemija), didėja anglies dioksido kiekis (hiperkapnija). Tačiau vaisiaus organizme veikia kompensaciniai mechanizmai (mažėjantis širdies susitraukimų dažnis, judesių mažėjimas, kad būtų sunaudotas mažesnis kiekis deguonies, kraujotakos persiskirstymas, perėjimas į anaerobinį metabolismą), kurių dėka vaisius gali augti mažai oksigenuotoje aplinkoje [82, 267]. Nepaisant kompensacinių vaisiaus mechanizmų, kartojantis ar užsitęsęs hipoksemijai, mažėja deguonies kiekis audiniuose (hipoksija), didėja vandenilio jonų koncentracija (respiracinė acidemija). Jei hipoksemija ir hipoksija laikosi ilgiau, ląstelių metabolismas tampa anaerobiniu, kaupiasi pieno rūgštis (metabolinė acidozė). Tyrimais nustatyta, kad gimstančio vaisiaus organizme tam tikro laipsnio hipoksemija ir acidemija – normalus reiškinys, tačiau jis yra individualus [128, 181, 206, 255]. Vaisiaus kompensacinių mechanizmų galimybės priklauso nuo vaisiaus būklės ir placentos funkcijos, deguonies stokos epizodų trukmės, dažnumo ir intensyvumo [82].

Dėl ūminės ir lėtinės vaisiaus hipoksijos vystosi morfologiniai bei funkciniai vaisiaus širdies ir kraujagyslių bei kitų sistemų pokyčiai [268]. Pradinėmis hipoksijos stadijomis vaisiaus organizmas prisitaiko prie deguonies stokos: didėja smegenų, miokardo ir antinksčių aprūpinimas krauju, sulėtėja kraujotaka inkstuose, virškinamajame trakte, apatinėse galūnėse (kraujotakos persiskirstymas). Persiskirsčiusi kraujotaka sudaro sąlygas patekti maito medžiagoms ir deguoniui į gyvybiškai svarbius organus. Progresuojant asfiksijai, sutrinka smegenų kraujagyslių autoreguliacija – smegenų kraujotaka tampa tiesiogiai priklausoma nuo sisteminio kraujospūdžio. Dėl hipotenzijos mažėja širdies išstumiamo kraujo tūris, lėtėja galvos smegenų kraujotaka [190] (1.1.3.1 pav.).



1.1.3.1 pav. Kraujotakos pokyčiai asfiksijos metu (J. M. Perlman, 1997) [190]

Hipoksija ir išemija gali pažeisti beveik visus organus. Keleto tyrimų rezultatai rodo, kad nuo 60 iki 80 proc. naujagimių, gimusių asfiksijos būklės, pasireiškia ne tik galvos smegenų, bet ir kitų vidaus organų hipoksinis išeminis pažeidimas. Sunki asfiksija visada lemia dauginių organų pažeidimą [129, 159, 192, 193, 187, 229]. Tačiau 1998 m. JAV atlikto tyrimo duomenimis, visiems AG patyrusiems naujagimiams nebuvo dauginio organų pažeidimo požymių. AG veiksniai buvo: gimdos plyšimas (6 proc.), užsitęsios vaisiaus širdies dažnio deceleracijos (36 proc.), vaisiaus nukraujavimas (7 proc.), virkštelės iškritimas (7 proc.), motinos kardiopulmoninis gaivinimas (7 proc.). Vėliau visiems šiems tiriamiesiems buvo diagnozuotas VCP. Tyrėjai padarė išvadą, kad ūminis vaisiaus smegenų pažeidimas gali įvykti labai greitai, nespėjus persitvarkyti kraujotakai. [196]. Taigi, duomenų apie dauginio organų pažeidimo dažnumą ir izoliuoto galvos smegenų pažeidimo patogenezę nepakanka.

1.1.4. Klinikiniai ir laboratoriniai asfiksijos gimstant kriterijai

Nuo 1953 m. vienintelis asfiksijos gimstant kriterijus buvo maži balai pagal Apgar skalę ar spontaninio kvėpavimo nebuvimas po gimimo. 1990 m. PSO 43-iosios asamblėjos patvirtintame Tarptautinės ligų klasifikacijos 10 leidime (TLK-10), AG kriterijai – naujagimio būklės po gimimo požymiai pagal Apgar skalę [247] (1.1.4.1 lentelė).

Tyrimų duomenimis, Apgar skalės balai rodo tik naujagimio būklę po gimimo [8, 186]. Balams įtakos gali turėti naujagimio gestacinis amžius, motinai gimdymo metu skirti vaistai, gaivinimo kokybė, kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemų būklė, trauma, įgimtos anomalijos [8, 58, 87, 95, 134].

Tyrimų duomenimis, vėlyvosios AG baigties Apgar skalės balai, kaip vienintelis AG kriterijus, neatspindi [53, 110]. Keliais tyrimais nustatyta, kad vertinimo rezultatai gali būti klaidingai teigiami (maži Apgar balai ir normalus vaisiaus virkštelės arterijos pH) ir klaidingai neigiami (normalūs Apgar balai ir mažas virkštelės arterijos pH) [59].

1996 metais ACFN, AAP ir ACOG konferencijoje buvo pasiūlyti ūminės AG kriterijai (1.1.4.1 lentelė). Priimtas nutarimas, kad AG diagnozę galima rašyti tik esant visiems keturiems kriterijams [59]. Dalis tyrėjų mano, kad pasiūlytieji kriterijai nepakankamai tikslūs, neatskleidžia dauginio organų pažeidimo laiko ir konkrečių požymių [74, 200, 208]. Nutarimas buvo kritikuojamas, mat liko neaišku, kaip apibrėžti naujagimio būklę, kai vieno iš požymių nėra.

1.1.4.1 lentelė. Asfiksijos gimstant kriterijai

Rekomendacijos	Kriterijai
Tarptautinis ligų klasifikatorius (1990) (TLK-10) [247]	Sunkios AG (P21.0–21.1) kriterijai: • Gimusio naujagimio pulsas < 100 k./min. ir toks išlieka ar retėja (0 ar 1 balas) • Kvėpavimo nėra ar gasp tipo kvėpavimas (0 ar 1 balas) • Oda blyški ar pamėlusi, ar akrocianozė (0 ar 1 balas) • Atonija (0 balų) • Arefleksija (0 balų) T. y. pirmąją minutę po gimimo naujagimio būklė įvertinama 0–3 balais.
ACFN, AAP ir ACOG rekomendacijos (1996) [59]	Būtinai visi keturi kriterijai 1. Metabolinė ar mišri acidozė (pH < 7,0) virkštelės arterijos kraujyje, jei yra galimybė ištirti 2. Naujagimio būklė pagal Apgar skalę įvertinama 0–3 balais ilgiau kaip 5 min. po gimimo 3. Neurologinės būklės pokyčiai: traukuliai, koma ar hipotonija 4. Akivaizdūs dauginio organų pažeidimo požymiai
Tarptautinės cerebrinio paralyžiaus darbo grupės rekomendacijos (1999) [156]	Būtinai visi trys kriterijai 1. Metabolinė acidozė, nustatyta vaisiui gimstant virkštelės arterijos kraujyje ar labai anksti po gimimo naujagimio kraujyje (pH < 7,0 ir BE ≤ -12 mmol/l) 2. Anksti pasireiškusi vidutinio sunkumo ar sunki encefalopatija 34 savaitių ir didesnio gestacinio amžiaus naujagimiams 3. Cerebrinis paralyžius, pasireiškiantis spazmine kvadriplegija ar diskinezija

1.1.4.1 lentelės tęsinys

Rekomendacijos	Kriterijai
Tarptautinės cerebrinio paralyžiaus darbo grupės rekomendacijos (1999) [156]	Kriterijai, kurie visi kartu patvirtina hipoksiją gimstant, bet atskirai nėra specifiniai 4. Vaisiaus būklės blogėjimo požymiai prieš pat gimdymą ar gimdymo metu 5. Staiga prasidėjęs ir besitęsiantis vaisiaus širdies veiklos blogėjimas 6. Naujagimio būklė pagal Apgar skalę įvertinama ≤ 6 balais ilgiau kaip 5 min. po gimimo 7. Ankstyvi dauginio organų pažeidimo požymiai 8. Ankstyvi ūminio smegenų pažeidimo požymiai (smegenų edema, intracerebrinės kraujosruvos), nustatyti neurovizualiniais tyrimais
Amerikos akušerių ginekologų kolegija (ACOG) (2003) [249]	Būtinai visi keturi kriterijai 1. Metabolinė acidozė vaisiaus virkštelės arterijos kraujyje gimstant ($\text{pH} < 7,0$ ir $\text{BE} \leq -12$ mmol/l). 2. Anksti pasireiškusi vidutinio sunkumo ar sunki encefalopatija 34 savaitėių ir didesnio gestacinio amžiaus naujagimiams 3. Cerebrinis paralyžius, pasireiškiantis spazmine kvadriplegija ar diskinezija 4. Atmestos kitos būklės: trauma, koaguliacijos sutrikimas, infekcija ir genetinė liga Kriterijai, kurie visi kartu patvirtina ūminę hipoksiją gimstant (pasireiškusių tuoj po gimimo – per 48 val.), bet nėra specifiniai poasfiksiniam insultui diagnozuoti 5. Vaisiaus būklės blogėjimo požymiai prieš pat gimdymą ar gimdymo metu 6. Staiga prasidėjusi ir besitęsianti vaisiaus bradikardija, išnykęs vaisiaus širdies ritmo variabilumas ir atsiradusios persistentinės, vėlyvosios ar variabiliosios deceleracijos 7. Naujagimio būklė pagal Apgar skalę įvertinama ≤ 3 balais ilgiau kaip 5 min. po gimimo 6. Dauginis organų pažeidimas, pasireiškiantis per 72 val. po naujagimio gimimo 7. Ankstyvi ūminio smegenų nežidininio pažeidimo požymiai, nustatyti neurovizualiniais tyrimais

1.1.4.1 lentelės tęsinys

Rekomendacijos	Kriterijai
PSO rekomendacijos (2007) [52]	1. Bradikardija, hipotonija, vangi reakcija į stimuliaciją, kvėpavimo slopinimas ir cianozė – būklė, įvertinama ≤ 3 balais pagal Apgar skalę po 5 min. 2. Metabolinė acidozė virkštelės arterijos kraujyje ($\text{pH} < 7,0$, $\text{BE} \leq -12 \text{ mEq/l}$) 3. Dauginis organų pažeidimas <i>Centrinė nervų sistema:</i> - Pirmąsias 24–72 val. po gimimo – vangumas, hipotonija, hiporefleksija, traukuliai, vėliau – hipertonusas, hiperrefleksija, maitinimosi sutrikimai; - Likvoro padidėję S 100 proteino ir neuronui specifinės enolazės kiekiai; - EEG – mažo voltažo bangos, sujaudinimas-slopinimas, nėra būdravimo-miego, traukuliai; - Neurosonogramose – difuziškai padidėjęs smegenų parenchimos echotankis, suspausti skilveliai, smegenų edemos požymiai. <i>Inkstai:</i> - anurija/oligurija ($< 1 \text{ ml/kg/val.}$) ≥ 24 val. ir/ar - kreatinino kiekis $> 125 \text{ mmol/l}$. <i>Širdies ir kraujagyslių sistema:</i> - hipotenzija, gydoma inotropiniais vaistais > 24 val. po gimimo, ir/ar - EKG – praeinanti miokardo išemija. <i>Plaučiai:</i> - Kvėpavimo sutrikimo požymiai, ir > 40 proc. deguonies poreikis pirmąsias 4 val. po gimimo. <i>Kepenys:</i> - ALT ir/ar AST $> 100 \text{ VV/l}$ pirmąją gyvenimo savaitę.

1998 m. vykusioje tarptautinėje cerebrinio paralyžiaus darbo grupės konferencijoje buvo priimti papildomi AG, kurie gali sąlygoti VCP, kriterijai ir apibrėžta neurovizualinių tyrimų rodmenų reikšmė, patvirtinant AG (1.1.4.1 lentelė) [156]. 2003 m. sausio mėn. Amerikos akušerių ginekologų kolegijos ir Amerikos pediatrų akademijos darbo grupė paskelbė publikaciją „Naujagimių encefalopatija ir cerebrinis paralyžius: patogenezė ir patofiziologija“. Publikacijoje buvo pateikti pakoreguoti ir papildyti ūminės asfiksijos gimstant kriterijai, galintys sąlygoti cerebrinį paralyžių (1.1.4.1 lentelė) [156]. Būtinųjų kriterijų grupė papildyta ketvirtu kriterijumi – tai būtinybė atmesti kitas būkles, kurios gali sąlygoti naujagimių encefalopatiją. Nurodyta, kad ankstyvi ūminio smegenų pažeidimo požymiai, nustatyti neurovizualiniais tyrimais, turi būti nežidininio pobūdžio, nes židininiai pokyčiai būdingi kitoms būklėms, ne asfiksijai.

Visos anksčiau minėtos rekomendacijos įnešė daug painingos praktiniame darbe. Visuose minėtuose susitarimuose buvo nurodyti tik sunkios AG kriterijai, kurie gali sąlygoti VCP. Lieka neaišku, kokia turi būti rašoma diagnozė, kai nėra visų nurodytų kriterijų, ar nėra galimybės juos atlikti. Šios priežastys apsunkina mokslinius tyrimus, nes nėra bendrų įtraukimo į tyrimus kriterijų. Kelia abejonių ir šių kriterijų tikslumas.

Kai kurių tyrėjų duomenimis, visi naujagimiai, patyrę sunkią AG, turėjo smegenų ir dar bent vieno organo (plaučių, širdies, inkstų ar virškinamojo trakto) pažeidimą [107, 139, 229]. Vis dėlto dalis tyrimų, atliktų 1989–1998 m. rodo, kad apie 40 proc. naujagimių, patyrusių sunkią asfiksiją gimstant ir sergantys HIE, neturėjo dauginio organų pažeidimo. Visiems šiems tiriamiesiems vėliau buvo diagnozuotas cerebrinis paralyžius [159, 192, 196].

Tobulėjant galvos smegenų ištyrimo technologijoms, 1998 ir 2003 m. tarptautiniuose susitarimuose nurodomas svarbus AG kriterijus – neurovizualinių tyrimų metu nustatyti pakitimai. Šie pakitimai leidžia diferencijuoti pokyčių smegenyse etiologiją, tačiau šį kriterijų nustatyti gali būti sunku mažai išsivysčiusiose pasaulio šalyse [208]. Didžiojoje Britanijoje atlikto tyrimo duomenimis, ne visi naujagimiai, kuriems buvo rasta ūminio didelės apimties smegenų insulto radiologinių požymių, turėjo visus minėtuose tarptautiniuose susitarimuose pateiktus kriterijus. Tik keletu atvejų tokių smegenų pažeidimų priežastys buvo įgimtos medžiagų apykaitos ligos ir įgimtos sklaidos anomalijos [62]. Po ūminio smegenų insulto praėjus 6–12 val. pradeda ryškėti smegenų edemos požymiai ir laikosi keturias paras. Šiuos pokyčius galima nustatyti ĮUGT ir MRT, tačiau daugelyje pasaulio šalių jų nėra galimybės atlikti. Nors ĮUGT ir MRT padeda nustatyti pakitimų smegenyse priežastį, bet ne visada yra specifiniai. ĮUGT ir MRT vertė, nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus, dar nėra nustatyta [63].

Daugelis tyrėjų ir gydytojų praktikų susiduria su pažeidimų etiologijos problema, kai pacientams, naujagimystės laikotarpiu patyrusiems AG, vėliau, paaugus, diagnozuojama hemiplegija, mokymosi, regėjimo, klausos, pažinimo sutrikimai. Kadangi po gimimo šiems naujagimiams nebuvo nustatyta visų AG kriterijų, išlieka neaiški pakitimų etiologija. Daugelis neonatologų ir vaikų neurologų jau nemano, kad vėlyvosios HIE pasekmės – tik motorikos pažeidimai, kaip teigia tarptautiniai susitarimai [208]. Tyrimai parodė, kad naujagimiams, patyrusiems AG ir sirgusiems vidutinio sunkumo ar sunkia HIE, vėliau sunku mokytis [74, 99, 158], būna epilepsija [19], sutrinka atmintis [69], rega [167] ir klausa [179, 221], dėmesio koncentravimas, pažinimo funkcijos, pasireiškia hiperaktyvumas [149, 174, 252].

Remiantis tyrimų duomenimis, vis dar išlieka neaiškumų, nustatant tikslus AG kriterijus. Dažniausiai klinikiniam darbe ir tyrėjų naudojami šie AG

kriterijai: būklė < 6 balai pagal Apgar po 5 min. nuo gimimo [12], virkštelės arterijos pH < 7,0 ar BE ≤ -12 mmol/l [145] ir klasikiniai vaisiaus distreso požymiai: mekonijus vaisiaus vandenyse, spontaninio kvėpavimo nebuvimas po gimimo [178]. Papildomi elektrofiziologiniai tyrimai – pokyčiai kardiogramoje (bradikardija < 120 k./min. ir tachikardija > 160 k./min.), elektroencefalografija, neurovizualiniai tyrimai ir biocheminiai (rodantys kitų organų ir sistemų pažeidimą) – leidžia padėti patvirtinti perinatalinės asfiksijos diagnozę. Tačiau tyrėjai nurodo, kad visi šie perinatalinės asfiksijos kriterijai nėra pakankamai jautrūs ir specifiniai [73].

2007 m. PSO pateikė asfiksijos gimstant kriterijus (1.1.4.1 lentelė). Nurodomi aiškūs hipoksinio išeminio smegenų ir dauginio organų pažeidimo kriterijai [52].

1999–2010 m. laikotarpiu nebuvo ir vis dar nėra bendrų AG kriterijų. Tai rodo ir mūsų atliktų dviejų sisteminių literatūros apžvalgų rezultatai [133, 135]. AG kriterijai turėtų būti patvirtinti arba paneigti tolesniais tyrimais [86, 200, 208, 231].

1.2. Hipoksinė išeminė encefalopatija

1.2.1. Apibrėžimai

„Encefalopatija“ graikų kalba reiškia „galvos smegenų liga“. Pirmą kartą apie naujagimių encefalopatiją buvo paskelbta 1862 m. Anglų chirurgas ir ortopedas William John Little, gydydamas cerebriniu paralyžiumi sergančius ligonius, nustatė ryšį tarp komplikacijų gimstant ir cerebrinio paralyžiaus. Jis manė, kad dėl deguonies stokos komplikuoto gimdymo metu formuojasi smegenų pažeidimas, kuris pasireiškia spazmine diplegija. Ilgą laiką cerebrinis paralyžius buvo vadinamas „su gimdymu susijusia CNS disfunkcija“ arba Little liga [236]. 1891 ir 1897 m. austrų neurologas ir psichiatras Sigmund Froid išleido dvi monografijas apie cerebrinį paralyžių, kuriose pirmasis aprašė vaisiaus ligų reikšmę cerebrinio paralyžiaus patogenezėi. Jis rašė, kad „sunkus gimdymas kai kuriais atvejais yra tik išdava neaiškių etiologinių veiksnių, kurie veikė vaisių gimdoje“. Froid taip pat pastebėjo, kad vaikai, sergantys cerebriniu paralyžiumi, turi dar daug kitų problemų: protinės raidos, regėjimo sutrikimus, traukulius. Jis įtarė, kad visus minėtus sutrikimus gali sąlygoti veiksniai, veikiantys ankstyvame smegenų vystymosi laikotarpyje, dar gimdoje [123].

Nepaisant Froid pastebėjimų, beveik 100 metų pasaulyje gydytojai ir net tyrėjai komplikacijas gimstant (asfiksija ir trauma) įvardijo kaip pagrindines cerebrinio paralyžiaus ir protinės raidos sutrikimo priežastis.

Pastarųjų 25 metų laikotarpiu požiūris apie cerebrinio paralyžiaus etiologinius veiksnius radikalai pasikeitė. 1985–1995 m. atliktų tyrimų rezultatai parodė, kad asfiksija gimstant sudaro tik mažą dalį visų cerebrinio paralyžiaus priežasčių. Cerebrinį paralyžių gali sąlygoti daug kitų veiksnių: intrauterinė bakterinė ir virusinė infekcija, įgimtos anomalijos, metabolinės ligos, chromosomų anomalijos, daugiavaisis nėštumas, vaisiaus kraujos, motinos skydliaukės ligos [207]. Išnešiotų naujagimių HIE pirmą kartą aprašė 1969 m. prancūzų pediatrė Claudine Amiel-Tison. 1991–1993 m. Nelson ir Leviton pasiūlė hipoksinę išeminę encefalopatiją vadinti išnešiotų naujagimių encefalopatija. Kadangi ne visuomet aišku, ar buvo AG požymių, autoriai rekomendavo tik neabejotiniais atvejais naujagimių encefalopatiją vadinti HIE [73]. 1993–1994 m. buvo pasiūlytas HIE apibrėžimas, nusakantis pažeidimo patogenezę: HIE – klinikinis neurologinis sindromas, kuris išsivysto po ūmaus fetoplacentinės kraujotakos sutrikimo gimdymo metu ir pasireiškia naujagimio kvėpavimo ir kraujotakos sutrikimu [189].

1997 m. buvo pasiūlyti naujagimių encefalopatijos ir HIE apibrėžimai, nusakantys pasireiškimo laiką. *Naujagimių encefalopatija* – neurologiniai požymiai, pasireiškiantys anksti po gimimo (per pirmas 7 gyvenimo paras). Kai šie neurologiniai požymiai pasireiškia po AG, encefalopatija vadinama *hipoksine išemine* [210]. Šie apibrėžimai turėjo trūkumų: neaiškūs asfiksijos gimstant kriterijai, neurologinio pažeidimo požymiai.

1998 m. tarptautinėje cerebrinio paralyžiaus darbo grupės konferencijoje pateikti patikslinti naujagimių encefalopatijos ir HIE apibrėžimai [156]. Pateiktas NE apibrėžimas – klinikinis neurologinės funkcijos sutrikimų sindromas, kuris pasireiškia išnešiotiems ir neišnešiotiems > 34 sav. gestacijos naujagimiams pirmą gyvenimo savaitę, kvėpavimo slopinimu, raumenų tonuso ir refleksų sumažėjimu, sąmonės sutrikimu ir traukuliais. HIE – tai NE, kai yra asfiksijos gimstant kriterijai: metabolinė acidozė, nustatyta vaisiui gimstant, virkštelės arterijos kraujyje ar labai anksti po gimimo naujagimio kraujyje ($\text{pH} < 7,0$ ir $\text{BE} \leq -12 \text{ mmol/l}$); vaisiaus būklės blogėjimo požymiai prieš pat gimdymą ar gimdymo metu; staiga prasidėjęs ir besitęsiantis vaisiaus širdies veiklos pablogėjimas; naujagimio būklė 6 ir mažiau balų pagal Apgar skalę ilgiau kaip 5 min. po gimimo. Rekomendacijose pabrėžta, kad labai svarbu įvertinti visas kitas galimas encefalopatijos priežastis (metabolinės, kraujos ligas, įgimtas anomalijas, įgimtą infekciją).

Pastarąjį dešimtmetį vyrauja vieninga nuomonė, kad naujagimių hipoksinė išeminė encefalopatija yra tik esant AG kriterijams. Tačiau, kaip minėta, įvairiose šalyse šie kriterijai vis dar skiriasi.

1.2.2. Dažnumas, mirtingumas

Paskutinio 20 amžiaus dešimtmečio tyrimų duomenimis, HIE dažnumas daugelyje stiprios ekonomikos pasaulio šalių svyravo nuo 1,2 iki 6,0 atvejų 1000 išnešiotų gyvų gimusių naujagimių (1.2.2.1 lentelė). Silpnos ekonomikos pasaulio šalyse HIE dažnumas ženkliai didesnis ir siekia 26 atvejų iš 1000 išnešiotų gyvų gimusių naujagimių [61]. HIE dažnumas priklauso nuo epidemiologinių tyrimų metu naudojamų AG ir HIE kriterijų bei populiacijos [90].

2000 m. Anglijoje, Julie Smith ir bendraautorių atlikto retrospektyviojo tyrimo duomenimis, sergamumo HIE mažėjimo priežastys yra gerėjančios socialinės ir ekonominės sąlygos bei daug kitų demografinių veiksnių: geresnė antenatalinė ir postnatalinė pagalba dėl paslaugų gimdyvėms ir vaikams reorganizavimo; padidėjęs epidurinės analgezijos dažnumas ir beveik netaikoma bendroji nejautra cezario pjūvio operacijos metu [237].

1.2.2.1 lentelė. Hipoksinė išeminė encefalopatija įvairiose šalyse

Autorius, metai	Tyrimo atlikimo vieta	Perinatalinės asfiksijos kriterijai	Laiko tarpis	Dažnis/1000 gyvų gimusių išnešiotų naujagimių
Nagel (1995) [175]	Australija	Kardiotokografiniai pokyčiai gimdymo metu ir/ar mekonijus vaisiaus vandenyse, būklė ≤ 3 balai pagal Apgar po 1 min. ir ≤ 5 po 5 min.	1993–1995	3,8
Thornberg E (1995) [254]	Švedija/miesto ligoninė	Būklė < 7 balai pagal Apgar po 5 min.	1985–1991	1,8
Badawi N (1998) [19]	Australija	Nenurodyta	1993–1995	3,8
Smith J (2000) [237]	Anglija/miesto ligoninė	Nenurodyta	1976–1980 1984–1988	7,7 4,6
			1992–1996	1,9
Stroup (2000) [240]	Jungtinė Karalystė	Nenurodyta	1993–1995	2,5
Victory (2004) [265]	Jungtinė Karalystė	Kardiotokografiniai pokyčiai gimdymo metu žemi būklės vertinimo pagal Apgar balai	1980–1983	6,0

1.2.2.1 lentelės tęsinys

Autorius, metai	Tyrimo atlikimo vieta	Perinatalinės asfiksijos kriterijai	Laiko tarpis	Dažnis/1000 gyvų gimusių išnešiotų naujagimių
Palsdottir K (2007) [184]	Airija/ universitetinė ligoninė	Būklė ≤ 6 balai pagal Apgar po 5 min.	1997–2001	1,4
Garcia-Alix A (2009) [90]	Ispanija/ tretinio lygio gydymo įstaiga	Kardiotokografiniai pokyčiai ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenyse, būklė < 5 balai pagal Apgar po 5 min., virkštelės arterijos kraujo pH $< 7,0$, gaivinimo poreikis, HIE požymiai	2000–2008	1,08 (vidutinė ir sunki HIE - 0.49)

Mūsų atliktos sisteminės apžvalgos duomenimis, mirštamumas nuo HIE svyruoja nuo 2 iki 39 proc. [133]. PSO duomenimis, pirmą gyvenimo mėnesį nuo HIE pasaulyje kasmet miršta apie ketvirtadalis naujagimių, patyrusių AG [141, 142]. Stiprios ekonomikos šalių informacijos centrų duomenimis, nuo vidutinio sunkumo HIE kasmet miršta apie 10 proc. naujagimių, nuo sunkios HIE – apie 60 proc. naujagimių [230, 276]. Dauguma sergančių miršta pirmą gyvenimo savaitę nuo dauginio organų pažeidimo ar netinkamo gydymo, o dalis – nuo aspiracinės pneumonijos ar sisteminės infekcijos [276].

Pradėjus taikyti naują HIE gydymo metodą – terapinę hipotermiją, HIE dažnumas ir mirštamumas turėtų kisti. Pastarąjį dešimtmetį atliktų 3 daugiacentrių tyrimų rezultatai parodė, kad taikant terapinę hipotermiją, sergamumas HIE ir mirštamumas nemažėjo, tačiau pastebėtas išlikusių gyvų mažesnis sergamumas VCP, sumažėjo sunkių neurologinių pažeidimų dažnumas [16, 78, 93, 96, 115].

1.2.3. Etiologija

Ilgą laiką buvo manoma, kad kraujotakos sutrikimas ir hipoksija bei išemija yra vienintelės perinatalinio HI galvos smegenų pažeidimo priežastys [66, 177]. Paskutinių 15 m. laikotarpiu atliktų epidemiologinių stebėjimo tyrimų rezultatai prieštaringi. Australijoje Nadios Badawi ir bendraautorių 1998 m. atlikti tyrimai parodė, kad antenataliniai HIE rizikos veiksniai sudaro 69 proc. atvejų, 24 proc. atvejų – ir antenataliniai, ir intranataliniai, o tik 5 proc. atvejų – vien intranataliniai rizikos veiksniai (2 proc. atvejų etiologiniai veiksniai buvo neaiškūs) [20, 21]. Autoriai nurodo pagrindinius

antenatalinius rizikos veiksnius – motinos hipertenzija (pirminė ir nėščiujų), motinos kraujavimas ir skydliaukės ligos [20, 21]. 2001 m. Lawrence Impey ir bendra autoriai nustatė, kad, esant preeklampsijai, HIE galimybė padidėja net 25,5 karto (95 proc. PI 8,4–74,7) [118]. 1994–2000 m. JAV, Kalifornijoje buvo atliktas daugiacentris tyrimas, kuris analizavo HI galvos smegenų pažeidimų etiologiją ir laiką. Tyrėjai nustatė, kad antenataliniai rizikos veiksniai – motinos toksinių medžiagų vartojimas, gestacinis diabetas, priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas, preeklampsija ir vaisiaus augimo sulėtėjimas – neturi reikšmės hipoksiniam išeminiam galvos smegenų pažeidimui [169].

Nors antenataliniai rizikos veiksniai gali sąlygoti hipoksinį išeminį galvos smegenų pažeidimą, perspektyvieji tyrimai, atliekant neurovizualinius tyrimo metodus, parodė, kad didelei daliai tiriamųjų galvos smegenų pažeidimai susiformavo gimstant ar prieš pat gimdymą. Nėštumo pabaigoje veikiantys veiksniai gali ūmiai sutrikdyti placentos kraujotaką ir sąlygoti HIE. Frances Cowan ir bendra autorių Didžiojoje Britanijoje atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad tuoj pat po gimimo atlikus galvos smegenų MRT tik 1 proc. tiriamųjų rasti susiformavę antenataliniu laikotapiu. Kiti nustatyti pakitimai – ūminio proceso smegenyse požymiai [64].

Australijoje Badawi ir bendra autorių 1998 m. atlikto tyrimo duomenimis, dažniausi intranataliniai veiksniai – motinos karščiavimas ir ūminio vaisiaus distreso požymiai [20, 21]. Tačiau Akudo Okereafor ir bendra autoriai nustatė, kad net 78 proc. atvejų HIE rizikos veiksniai buvo intranataliniai: placentos atsoka (46 proc.), gimdos plyšimas (23 proc.) ir virkštelės iškritimas (9 proc.) ($p < 0,0001$) [182]. Tyrimai rodo, kad, motinai gimdymo metu karščiuojant ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ar $\geq 38^{\circ}\text{C}$), HIE galimybė padidėja nuo 3,1 (95 proc. PI 2,3–4,2) [42, 21] iki 8,1 karto (95 proc. PI 3,5–18,6) [118], o esant ir vaisiaus acidozei gimstant (virkštelės arterijos $< 7,05$) – net 93,9 karto (95 proc. PI 28,7–307,2) [118]. Impey ir bendra autoriai nustatė, kad, jei motinai buvo preeklampsijos požymių ir ji gimdymo metu karščiavo, HIE galimybė padidėja 16,5 kartų (95 proc. PI 5,1–54) [118]. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad padidėjus bazinei kūno temperatūrai hipoksinio insulto metu ženkliai padidėja galvos smegenų pažeidimo apimtis [172]. Hipoksijos metu padidėjus uždegimo citokinų kiekiui, didėja smegenų pažeidimo rizika [81]. Taigi, hipertermija ir uždegimo procesas didina smegenų jautrumą hipoksijai. Dėl sisteminės hipotenzijos vystosi smegenų hipoksija ir išemija, lėtėja galvos smegenų kraujotaka [83, 188].

Eksperimentinių tyrimų duomenimis, hipoksinis išeminis insultas, motinos infekcija (vaisiaus uždegimo citokinų gamyba), neurotransmiterių sužadinimas, oksidacinis stresas, augimo faktorių nepakankamumas, vaistai turi reikšmės HI galvos smegenų pažeidimui [75, 84, 119, 245].

Taigi, antenataliniai, intranataliniai ir postnataliniai veiksniai, dažnai veikiantys kartu, turi reikšmės naujagimių galvos smegenų hipoksiniams išeminiams pažeidimams [68] (1.2.3.1. pav.).



1.2.3.1 pav. Veiksniai, turintys įtakos perinataliniam hipoksiniam išeminiam galvos smegenų pažeidimui (pagal V. Degos, 2008) [68]

Labai svarbus naujagimių hipoksinio išeminio galvos smegenų pažeidimo laikas. Jei vaisiaus smegenų išemija vyksta iki 20 nėštumo savaitės, hipoksija sąlygos neuronų migracijos defektus (pvz., šizencefaliją). Jei vaisiaus smegenų išemija pasireiškia 28–34-ą nėštumo savaitę, vystysis periventrikulinė leukomaliacija, jei smegenų išemija pasireiškia 34-ą nėštumo savaitę ir vėliau, formuojasi židininiai galvos smegenų pažeidimai [190].

1.2.4. Patogenezė

Naujagimių galvos smegenų pažeidimo formavimasis – ilgai trunkantis procesas, kurio pradžią sąlygoja insultas (1.2.4.1 pav.). Jis tęsiasi iki atsistatymo laikotarpio, pastaruoju laiku vadinamu reperfuzijos faze. Naujagimio hipoksinio išeminio galvos smegenų pažeidimo fiziologija nėra gerai ištirta.

20 a. pabaigoje nustatyta, kad dėl sisteminės hipoksijos ir hiperkapnijos įsijungia kraujotakos kompensaciniai mechanizmai: didėja minutinis širdies tūris, cirkuliuojančio kraujo kiekis ir kraujotakos greitis, kraujagyslių sistemoje persiskirsto kraujas: išsiplečia galvos smegenų kraujagyslės, didėja kraujo tūris galvos smegenų kraujagyslėse (pirminė hiperemija) [166]. Išsekus kompensaciniams mechanizms, progresuojant hipoksijai, ryškėja hipoksemija, hiperkarbija, acidozė, mažėja sisteminis kraujospūdis. Hiperkarbija ir hipoksija sutrikdo normalią kraujagyslių autoreguliaciją [47, 71]. Galvos smegenų kraujotaka tampa tiesiogiai priklausoma nuo sisteminio

kraujospūdžio. Progresuojant asfiksijai, mažėja sisteminis kraujospūdis, lėtėja smegenų kraujotaka [112]. Pagrindinis patogenetinis hipoksinio išeminio naujagimių galvos smegenų pažeidimo mechanizmas – sutrikusi galvos smegenų kraujotaka.

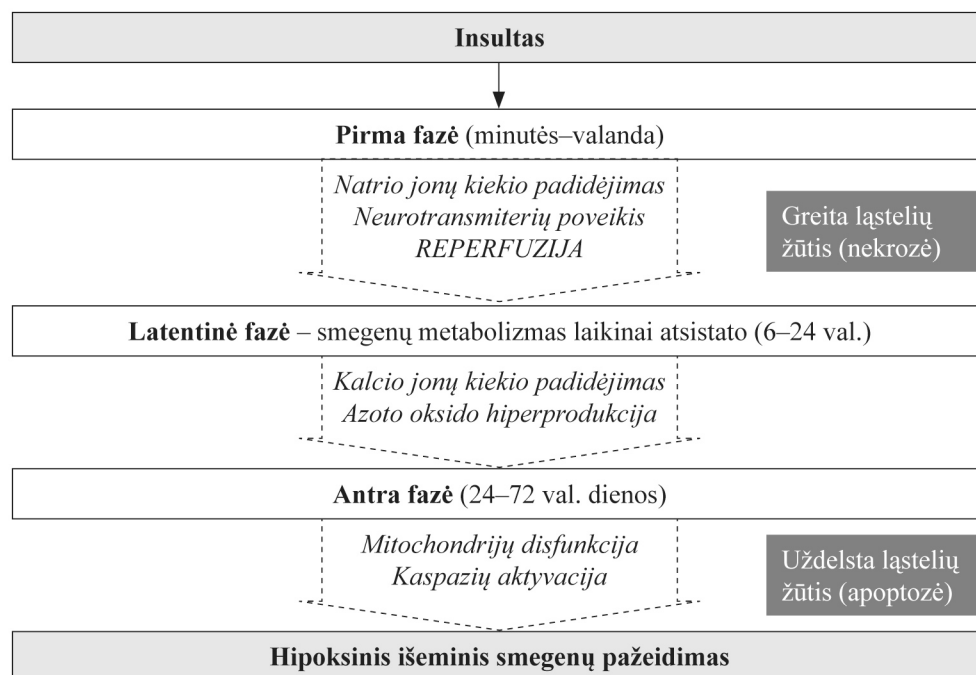
Suaugusiesiems galvos smegenų kraujotaka palaikoma normali, nepriklausomai nuo sisteminio kraujospūdžio svyravimų. Tai vadinama *smegenų autoreguliacija*, kuri padeda išlaikyti nekintančią smegenų perfuziją. Suaugusiesiems palaikoma nekintanti smegenų kraujotaka, kai sisteminio kraujospūdžio svyravimų ribos yra 60–100 mm Hg (40 mm Hg) [47]. Keletų tyrimų rezultatai parodė, kad vaisiaus ir naujagimio sisteminio kraujospūdžio svyravimų ribos yra kur kas siauresnės. Tyrėjai teigia, kad sveikų išnešiotų naujagimių sisteminio kraujospūdžio svyravimų ribos, siekiant išlaikyti nepakitusią smegenų kraujotaką, yra tik 10–20 mm Hg [185, 214]. Taigi, kai vaisiaus ar naujagimis patiria ūmią asfiksiją, jo smegenų kraujotaka, neženkliai sumažėjus sisteminiam kraujospūdžiui, tampa tiesiogiai priklausoma nuo jo kitimų. Dėl šios priežasties, esant sistemei hipotenzijai, mažėja perfuzija galvos smegenyse, kuri gali sąlygoti HI pažeidimą [191]. 2004 m. Švedijoje tyrimuose su išnešiotais avių vaisiais nustatyta, kad, esant AG, tuoj pat sulėtėja kraujotaka galvos smegenyse (sumažėja Vs ir Vd, didėja RI) [147].

Nuo *smegenų hipoperfuzijos trukmės* priklauso smegenų pažeidimo formavimasis ir apimtis [26]. Tyrimų duomenimis, esant trumpalaikiai asfiksijai, laiku taikant kvalifikuotus gaivinimo veiksmus, dažniausiai vėlyvosios baigtys būna geros [8, 140]. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad selektyvi neuronų nekrozė būna tik tada, kai smegenų perfuzija nesinormalizuoja 10 min. Jei smegenų perfuzijos nėra 15–25 min., formuojasi ryškūs smegenų pažeidimai [157, 270].

Dar praėjusiame dešimtmetyje nustatyta, kad, sutrikus autoreguliacijai, kraujotaka smegenyse neženkliai ar vidutiniškai sulėtėja, kraujas pradeda šuntuoti iš priekinių smegenų arterijų į užpakalines, kad būtų užtikrinta adekvati perfuzija smegenų kamienne, smegenėlėse, gumburuose ir pamatiniuose ganglijuose [14]. Dėl to HI pažeidimai lokalizuojasi žievėje, parenchimoje, kur ribojasi priekinių, vidurinių ir užpakalinių galvos smegenų arterijų baseinai, nes šios išnešiotų naujagimių zonos mažai vaskuliarizuotos. Kai kraujotaka smegenyse dėl sunkios sisteminės hipotenzijos ryškiai sulėtėja ar sustoja, kraujo šuntavimas jau nebepadeda užtikrinti kraujotakos giliosiose smegenų struktūrose (pamatiniuose ganglijuose ir gumburuose), tuomet pažeidžiami požiečio branduoliai (pamatiniai ganglijai ir gumburai), kamienas ir dauguma aktyvių žievės zonų. Vėliau, išliekant sunkiai hipotenzijai, pažeidžiamos likusios žievės zonos bei baltoji smegenų pusrutulių medžiaga [27, 219, 238].

1999–2001 m. atsiradus naujoms smegenų tyrimo technologijoms (magnetinio rezonanso spektroskopijai), atsirado galimybė analizuoti smegenų metabolizmo sutrikimus. Nustatyta, kad sulėtėjus kraujotakai smegenyse ir progresuojant hipoksijai, sutrinka metabolizmas smegenų ląstelėse. Metabolizmo sutrikimas smegenų ląstelėse – ilgai besitęsiantis procesas. Neuronų pažeidimo apimtis priklauso nuo insulto trukmės ir sunkumo, reperfuzijos stadijos poveikio [191]. Atlikus tyrimus su gyvūnais ir žmonėmis, nustatyti du neuronų žūties mechanizmai: neuronų apoptozė (ankstyva žūtis) ir nekrozė (vėlyva žūtis) [79, 102]. Nekrozė – pasyvus ląstelių brinkimo procesas, ląstelių organų suirimas, membranos vientisumo išnykimas, galutinis ląstelės suirimas ir uždegiminio proceso aktyvavimas. Apoptozė, skirtingai nei nekrozė, ženkliai aktyvesnis procesas, kuriam būdinga ląstelės ir jos branduolių mažėjimas, chromatino kondensacija (sutirštėjimas), genomo suirimas. Šis procesas vyksta be uždegimo reakcijos [79].

Biocheminiu požiūriu nervų ląstelėse vyksta daug biocheminių procesų (1.2.4.1 pav.). Dėl hipoksinio išeminio insulto prasideda *pirma nervinių ląstelių pažeidimo fazė*. Išeikvojama nervų ląstelių energija, nes sunaudojama gliukozė, anaerobinis metabolizmas sąlygoja energijos metabolitų sumažėjimą (ATP) [213, 261]. Vyksta nervų ląstelių depoliarizacija, jose kaupiasi natrio, kalcio jonai, vystosi citotoksinė edema, atsipalaiduoja gliutamatas ir kiti neurotransmiteriai [121, 205]. Šios fazės metu iseikvojamos glikogeno atsargos, kaupiasi laktatai, progresuoja metabolinė acidozė. Po gaivinimo, atsistačius deguonies koncentracijai, atsitaiso smegenų kraujotaka (reperfuzija), smegenų ląstelių metabolizmas ir funkcija laikinai sugrįžta. Šis laikotarpis vadinamas *latentine faze*. Ji gali trukti 6–15 val. Po to prasideda *antra fazė*, kuriai būdinga laisvųjų radikalų kaupimasis, intraląstelinio kalcio, azoto oksido kiekio padidėjimas, mitochondrijų disfunkcija, apoptozės mechanizmų suaktyvėjimas, uždegimo atsakas, ląstelių brinkimas. Šie procesai sąlygoja antrinę neuronų žūtį ir ilgalaikius smegenų pažeidimus [24, 56, 68, 136, 137, 144, 191, 215, 273]. Kliniškai ši fazė pasireiškia neurologinės būklės blogėjimu, smegenų edema ir traukuliais, kurie dažniausiai pastebimi 8–24 val. laikotarpiu [102]. Antros fazės trukmė nėra aiški. Tyrėjai intraląstelinę laktatalkalozę nustato net praėjus 1 mėn. po insulto [213].



1.2.4.1 pav. Naujagimių hipoksinio išeminio smegenų pažeidimo patofiziologija (S. A. Zanelli, 2009) [276]

1.2.5. Klinikiniai hipoksinės išeminės encefalopatijos požymiai

Hipoksinės išeminės encefalopatijos simptomai atsiranda ir progresuoja pirmųjų gyvenimo parų laikotarpiu, todėl labai svarbu dažnai atlikti klinikinį neurologinį ištyrimą, vertinti ir aprašyti neurologinę būklę bei reakciją į aplinką. Neurologinės būklės pokyčiai pirmomis gyvenimo paromis yra pirmasis smegenų insulto požymis. Neurologinės būklės vertinimo metodai turi padėti standartizuoti naujagimių, sergančių HIE, vertinimą ir gydymo taktiką, numatyti vėlyvasias baigtis, padėti atrinkti naujagimius, kuriems taikytina terapinė hipotermija [21, 168]. Tačiau daugeliui naujagimių būna tarpinių klinikinių požymių, o tai dažnai komplikuoja gydymo nuo traukulių skyrimą, sergamumo rodiklių vertinimą [166].

Sukurta visokių naujagimių neurologinės būklės vertinimo skalių, kurios yra ar buvo naudojamos įvairių šalių klinikinėje praktikoje ir atliekant mokslinius tyrimus: Sarnat ir Sarnat, Amiel-Tison ir Ellison, Low, Levene, Thompson ir Miller. Dauguma jų naudojamos klinikinėje praktikoje, Sarnat ir Sarnat skalė dažniausiai naudojama atliekant mokslinius tyrimus.

1976 m. Sarnat HG ir Sarnat MS pasiūlė naujagimių, patyrusių AG, hipoksinio išeminio galvos smegenų pažeidimo vertinimo skalę. Naudojant šią skalę, vertinama 15 požymių (1.2.5.1 lentelė) [223].

1.2.5.1 lentelė. Perinatalinio hipoksinio išeminio galvos smegenų pažeidimo klinikinės stadijos pagal Sarnat HB ir Sarnat MS [223]

	I stadija (lengva)	II stadija (vidutinio sunkumo)	III stadija (sunki)
Sąmonė	Sudirginimas	Slopinimas	Koma
Nervų raumenų kontrolė			
Raumenų tonusas	Normalus	Lengva hipotonija	Atonija
Laikysena	Lengva distalinė fleksija	Ryški distalinė fleksija	Decerebracinė
Raumenų kontrakcijos refleksai	Ryškūs	Ryškūs	Vangūs ar neišgaunami
Segmentinis mioklonusas	Yra	Yra	Nėra
Refleksai			
Čiulpimo	Silpnas	Silpnas ar nėra	Nėra
Moro refleksas	Stiprus; mažas išgavimo slenkstis	Silpnas; nepilnas; aukštas išgavimo slenkstis	Nėra
Okulovestibuliarinis	Normalus	Ryškūs	Silpnas ar nėra
Kaklo tonusas	Mažas	Padidintas	Nėra
Autonominės funkcijos	Vyrauja simpatinė	Vyrauja simpatinė	Abi sistemos ar nėra
Vyždžiai	Išsiplėtę	Siauri	Kinta; nėra reakcijos į šviesą
Širdies veikla	Tachikardija	Bradikardija	Kinta
Bronchų ir seilių sekrecija	Negausi	Gausi	Kinta
Žarnyno peristaltika	Normali ar sulėtėjusi	Pagreitėjusi; diarėja	Kinta
Traukuliai	Nėra	Dažni; židininiai ar daugiažidininiai	Retai (išskyrus decerebraciją)
EEG radiniai	Be pokyčių	Ankstyvuojų laikų mažas voltažas nepertaukiamai delta ir teta, vėliau – periodinis pobūdis. Traukulinis aktyvumas	Ankstyvuojų laikų periodinis pobūdis su izoelektrinėm fazėm, vėliau – izolinija
Trukmė	1–3 dienos	2–14 dienų	Valandos–savaitės

1983 m. Ronald J. Portman ir bendraautoriai iš JAV pasiūlė vertinimo skalę, kuri padėtų numatyti atokias baigtis. Jos komponentai: vaisiaus širdies dažnio pokyčiai, naujagimio būklės pagal Apgar vertinimas po 5 min. ir naujagimio kraujo BE. Tyrėjai nustatė, kad šios skalės, numatant atokias baigtis, jautrumas – 93,8 proc., specifiškumas – 81,3 proc., PTTV – 79 proc., PNTV – 83 proc. [202]. 1985 m. Malcolm J. Levene ir bendraautoriai pasiūlė kitą naujagimių, patyrusių AG, neurologinės būklės vertinimo skalę. [146]. Autoriai ją rekomendavo naudoti savo praktiniame darbe, nes ji supaprastinta, vertinami tik 5 požymiai: sąmonė, raumenų tonusas, traukuliai, čiulpimo refleksas ir kvėpavimas. 1986 m. tyrėjai iš Prancūzijos Amiel-Tison ir bendraautoriai pasiūlė supaprastintą išnešiotų naujagimių, patyrusių AG, neurologinės būklės vertinimo skalę, kur vertinama tik 4 požymiai: sąmonė, tonusas, refleksai ir traukuliai [10]. Tais pačiais metais Lipper ir bendraautoriai pasiūlė išnešiotų naujagimių, patyrusių asfiksiją gimstant, vertinimo skalę, kurią sudarė 17 kriterijų (tame tarpe ir galvos smegenų IUGT ar KT radiniai) [151]. 1993 m. Kinijoje buvo atliktas multicentrinis tyrimas, kuriame dalyvavo 13 šalies ligoninių. Tyrėjai Bao ir bendraautoriai pasiūlė naujagimių neurologinės būklės ir elgsenos vertinimo skalę (NBES), kurią sudarė net 20 kriterijų. [22]. 1997 m. Thompson ir bendraautoriai sukritikavo Lipper ir Bao skales, nes jos turi labai daug vertinimo kriterijų, ir pasiūlė naują neurologinės būklės vertinimo skalę, vertinant 9 klinikinius požymius balais nuo 0 iki 3. Balų suma gali būti nuo 0 (neurologinė būklė nepakitusi) iki 22 (labai sunki neurologinė būklė). Tyrėjai nustatė, kad kai nustatoma 10–15 balų 3–4-ą gyvenimo parą, šios skalės jautrumas – 94–88 proc., numatant atokias blogas baigtis, specifiškumas – 74–78 proc. Kai išlieka > 15 balų pirmas 7 gyvenimo paras, skalės jautrumas – 100 proc, specifiškumas – 93 proc., PTTV – 92 proc., PNTV – 100 proc. [253].

2004 m. vaikų neurologas Steven P. Miller iš JAV pasiūlė supaprastintą 0–6 balų vertinimo sistemą, atspindinčią pagrindinius naujagimių encefalopatijos požymius (1.2.5.2 lentelė). Ši supaprastinta encefalopatijos klinikinių požymių skalė gali padėti suvienodinti neurologinės būklės vertinimą ir atrinkti naujagimius, kuriems reikalinga terapinė hipotermija. Tyrėjų duomenimis, šios skalės, kai būklė vertinama 1–3 gyvenimo parą, jautrumas, numatant vėlyvasias blogas baigtis 30 mėn. amžiuje, jei nėra traukulių – 73 proc., specifiškumas – 96 proc., PTTV – 89 proc., PNTV – 88 proc. Jei yra traukuliai, jautrumas – 91 proc., specifiškumas – 80 proc., PTTV – 69 proc., PNTV – 95 proc. [168].

1.2.5.2 lentelė. Perinatalinio hipoksinio išeminio galvos smegenų pažeidimo klinikinės stadijos pagal S. P. Miller [168]

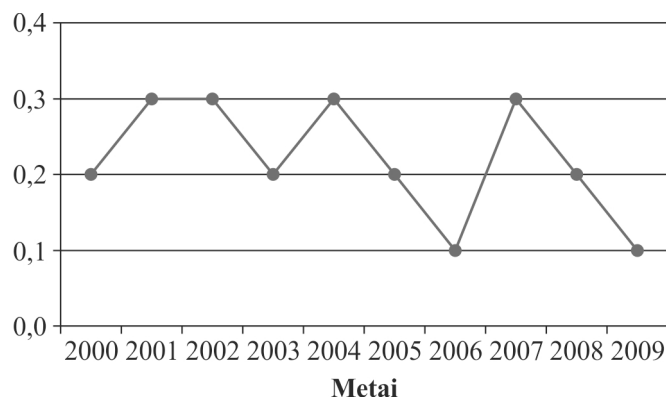
Požymis	0	1
Budrumas	Budrus	Dirglus ar silpnai reaguojantis, arba koma
Tonusas	Normalus	Hipotonija ar hipertoniya
Refleksai	Normalūs	Hiperrefleksija, hiporefleksija arba nėra refleksų
Kvėpavimas	Normalus	Kvėpavimo nepakankamumas (reikalinga CPAP, DPV)
Maitinimas	Normalus	Netoleruoja peroralinio maitinimo. Maitinamas per sondą ar gastrostomą
Traukuliai	Nėra	Įtariamai ar kliniškai pasireiškiantys traukuliai

Praktiniame darbe ir atliekant mokslinius tyrimus, dažniausiai naudojamos Sarnat ir Sarnat, Levene, Thompson ir Miller skalės. Naujagimio neurologinės būklės suskirstymas pagal sunkumą į stadijas leidžia geriau numatyti vėlyvasias baigtis. Tyrimais nustatyta, kad naujagimiams, kuriems yra lengvos HIE požymių, nėra rizikos sutrikti motorikos ir pažinimo funkcijoms [31, 211]. Priešingai, sergantys sunkia HIE, turi didelę vaikų cerebrinio paralyžiaus ir protinės raidos sutrikimo riziką [74].

Nepaisant to, kad visos išnešiotų naujagimių neurologinės būklės vertinimo skalės turi bendrų vertinimo požymių, gali būti netikslumų nustatant HIE stadiją, analizuojant HIE dažnumą ir vėlyvasias baigtis.

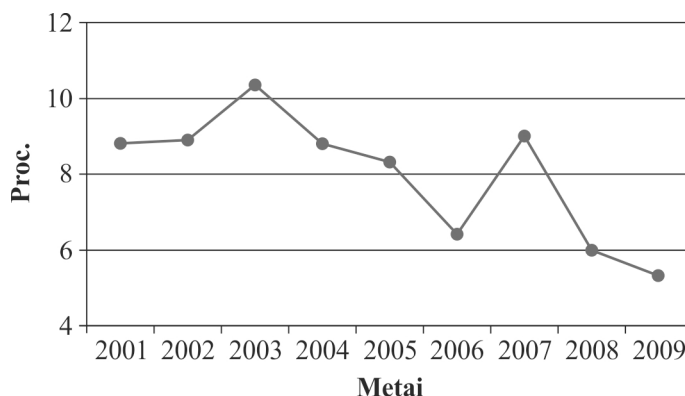
1.3. Asfiksija gimstant ir hipoksinė išeminė encefalopatija Lietuvoje

Nuo 1993 m. sausio mėn. 1 d., pradėjus Lietuvoje kaupti naujagimių ir negyvų gimusiųjų sveikatos duomenis, Naujagimio kortelėje (forma Nr.010-1-1/a) registruojami naujagimio būklės po gimimo pagal Apgar skalę vertinimo balai, virkštelės kraujo pH ir naujagimio ligos (klasifikuojamos pagal TLK-10). Lietuvos sveikatos informacijos instituto duomenimis, naujagimių mirtingumo struktūroje vaisiaus hipoksija ir asfiksija gimstant užima trečią vietą. Naujagimių mirtingumas dėl vaisiaus hipoksijos ir asfiksijos gimstant 2000–2009 m. laikotarpiu svyruoja nuo 0,1 iki 0,3 atvejų 1000 gyvų gimusių ir nuo 2007 m. turi tendenciją mažėti (1.3.1 pav.) [176]. Nijolės Drazdienės ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, 2001–2005 m. didesnis mirtingumas nustatytas išnešiotų naujagimių, gimusių sunkios hipoksijos būklės bei užsitęsęs hipoksijai ($p < 0,001$), taip pat naujagimių, kurių virkštelės kraujo pH buvo $< 7,01$ ($p < 0,001$) [76].



1.3.1 pav. Naujagimių mirtingumas dėl vaisiaus hipoksijos ir asfiksijos gimdymo metu (1000 gyvų gimusių) 2000–2009 m. [176]

Lietuvoje, kaip ir daugelyje šalių, naujagimiams hipoksijos/asfiksijos diagnozės rašomos pagal TLK kodus. Vieninteliai asfiksijos gimstant kriterijai – Apgar skalės balai. Kiek ir kokių klinikinių požymių bei laboratorinių kriterijų reikėtų norint diagnozuoti hipoksiją ir asfiksiją gimstant, susitarta tik 2010 m. Lietuvos sveikatos informacijos instituto duomenimis, hipoksijos/asfiksijos gimstant (būklė ≤ 6 balai pagal Apgar po 5 min.) (TLK-10: P21,0, P21,1) dažnumas 2001–2009 m. laikotarpiu svyravo nuo 5,3 iki 10,3 proc. ir 2007–2009 m. turėjo tendenciją mažėti (1.3.2 pav.) [176].

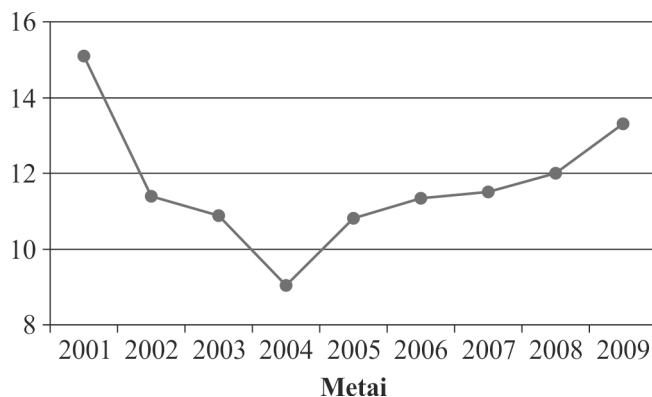


1.3.2 pav. Naujagimių hipoksijos/asfiksijos gimdymo metu (įvertinimas pagal Apgar skalę ≤ 6 po 5 min) dažnumas 2001–2009 m. [176]

Naujagimių mirtingumo dėl vaisiaus hipoksijos ir asfiksijos gimstant bei hipoksijos/asfiksijos gimstant dažnumo mažėjimui, gali būti, reikšmės turėjo daugelis veiksnių: nėščiosios, gimdyvės ir naujagimio priežiūros kokybės gerėjimas, pakitęs požiūris į hipoksiją/asfiksiją gimstant metu, naujagimio

gaivinimo kokybės gerėjimas, laiku vertinta naujagimio būklė (po 1 ir po 5 min.), detalesnis ištyrimas dėl kitų perinataliniui laikotarpiui būdingų ligų (įgimtų dauginių vystymosi ydų, chromosomų anomalijų, bakterinių ir nebakterinių infekcijų).

Išnešiotų naujagimių sergamumas HI galvos smegenų pažeidimais (TLK-10: P 91.0) 2001–2009 m. laikotarpiu svyravo nuo 9,0 iki 15,1 atvejų 1000 gyvų gimusių ir nuo 2005 m. turėjo tendenciją didėti (1.3.3 pav.) [176].



1.3.3 pav. Išnešiotų naujagimių sergamumas hipoksiniiais išeminiais galvos smegenų pažeidimais 2001–2009 m. [176]

2001 m. išnešiotų naujagimių HI galvos smegenų pažeidimų dažnis siekė 15,1/1000 gyvų gimusių ir iki 2004 m. buvo stebima mažėjimo tendencija. Tai galima paaiškinti tuo, kad ilgą laiką Lietuvoje nebuvo suvienodinti HIE kriterijai ir diagnostikos principai. Dažniausiai HIE diagnozė buvo rašoma remiantis tik klinikiniais požymiais, ne visuomet atsižvelgiama, ar buvo asfiksijos gimstant kriterijų, dažnai nebuvo atliekami neurovizualiniai tyrimai (ĮUGT, KT), siekiant patvirtinti ūminį galvos smegenų pažeidimą, atmesti kitas antenatalinio smegenų pažeidimo priežastis. Suvienodinus HIE kriterijus, buvo stebima mažėjimo tendencija. Nuo 2005 m. palaipsniui vėl didėjanti sergamumą išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksiniiais išeminiais pažeidimais galimai sąlygoja geresnis asfiksijos būklės gimusių naujagimių išgyvenamumas, didesnės galvos smegenų pažeidimų diagnostikos galimybės (ĮUGT, DG, MRT). Įvertinti, koks yra lengvos, vidutinės ir sunkios HIE dažnumas Lietuvoje negalima, nes naujagimių registro duomenų bazėje nėra duomenų apie HIE sunkumo laipsnius.

Siekiant nustatyti tikslus išnešiotų naujagimių hipoksijos/asfiksijos gimstant, HIE sergamumo bei mirtingumo dėl asfiksijos gimstant rodiklius Lietuvoje, reikalinga atlikti epidemiologinius tyrimus, kurie remtųsi PSO asfiksijos gimstant kriterijais bei HIE kriterijais (pagal Sarnat ir Sarnat arba Miller).

1.4. Hipoksine išemine encefalopatija sergančių išnešiotų naujagimių blogos vėlyvosios baigtys

1.4.1. Sisteminė hipoksine išemine encefalopatija sergančių išnešiotų naujagimių blogų vėlyvųjų baigčių apžvalga

Planuojant šį tyrimą, buvo atlikta sisteminė literatūros apžvalga, į kurią įtraukti mokslo literatūroje publikuoti tyrimai, kuriais buvo nustatyta išnešiotų naujagimių, sergančių HIE, blogos vėlyvosios baigtys ir jų ryšys su HIE stadija [133].

Tyrimo medžiaga ir metodai

Įtraukimo į sisteminę apžvalgą kriterijai. Į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai, vertinantys HIE sergančių išnešiotų naujagimių blogas vėlyvasias baigtis ir pateikiantys duomenis apie blogų vėlyvųjų baigčių vertinimo metodus, kriterijus, laiką ir tyrimų rezultatus.

Duomenų rinkimas. Paieškos metu buvo naudojamos kompiuterinės bibliografinės bazės: MEDLINE, BMJ, „Science Direct“ ir „Springerlink“, naudojant raktažodžius „term newborn“, „hypoxic ischemic encephalopathy“, „developmental outcomes“, „cerebral palsy“. Atrinkti straipsniai pagal nagrinėjamą temą, publikuoti 1999–2009 metais. Iš straipsnių buvo atrinkti duomenys apie tyrimų metodiką, imčių dydį, AG ir HIE kriterijus, vėlyvųjų baigčių vertinimo metodus, kriterijus, laiką ir rezultatus.

Tyrimų kokybė buvo vertinta pagal šiuos kriterijus*:

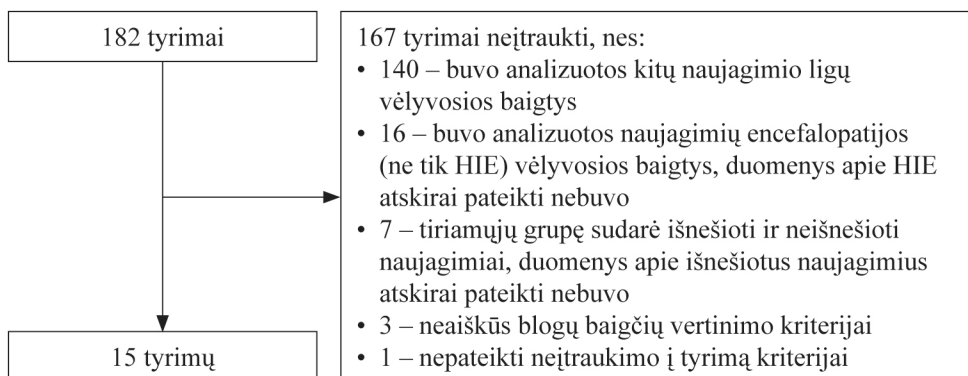
1. Ar nurodomas tyrimo tikslas (tikslai)?
2. Ar nurodoma tyrimo trukmė?
3. Ar pateikiami tirtos populiacijos atrankos kriterijai (būtinai)? Kriterijus vertintas teigiamai, jei buvo nurodyti AG ir HIE vertinimo kriterijai.
4. Ar pateikiami neįtraukimo į tyrimą kriterijai? Kriterijus vertintas teigiamai, jei į tyrimą buvo neįtraukti tiriamieji, kurie turėjo smegenų pažeidimus, kuriuos galėjo sąlygoti kitos ligos: genetinės, medžiagų apykaitos ligos, įgimtos anomalijos, įgimtos ar įgytos virusinės ar bakterinės infekcijos, gimdymo traumos.
5. Ar tiriamieji sugrupuoti į panašias grupes? Kriterijus vertintas teigiamai, jei tiriamieji buvo sugrupuoti į grupes pagal HIE sunkumą.
6. Ar nurodomas iš tyrimo iškritusių skaičius ir jų charakteristikos?
7. Ar nurodomi blogų baigčių vertinimo metodai ir kriterijai?

(*Būtinai teigiami atsakymai į 1, 3, 4 ir 7 klausimus).

Šeši ir daugiau teigiamų atsakymų rodė gerą tyrimo kokybę, 4–5 teigiami atsakymai – vidutinę, 3 ir mažiau – blogą tyrimo kokybę. Į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai, turintys gerą ir vidutinę tyrimo kokybę. Visuose tyrimuose nurodyta tyrimo tikslas, įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai, blogų baigčių vertinimo kriterijai.

Rezultatai

Pagal paieškos raktažodžius rasti 182 straipsniai, publikuoti 1999–2009 metais. Atrankos eiga pateikta 1.4.1.1 pav.



1.4.1.1 pav. Tyrimų atrankos eiga

Pagrindinės tyrimų charakteristikos. Į sisteminę apžvalgą įtraukta 15 mokslinių straipsnių iš septynių pasaulio šalių: du iš jų atlikti JAV, du – Kanadoje, vienas – Australijoje, devyni – Europos šalyse, vienas – Turkijoje (1.4.1.1 lentelė). Į apžvalgą įtraukti du tyrimai, pateikiantys nacionalinio lygmens duomenis, vienas – regiono duomenis, du – daugiacentriai tyrimai, likę dešimt atlikti gydymo įstaigose. Devyni tyrimai buvo perspektyvieji, kiti šeši – retrospektyvieji. Visi tyrimai buvo kohortiniai, jų imtys atsitiktinės. Tiriamosios imties dydis svyravo nuo 32 iki 375 naujagimių. Iš viso į tyrimą įtraukta 1514 naujagimių. Trylikos tyrimų tikslas buvo nustatyti HIE blogas vėlyvasias baigtis, dviejų – nustatyti naujagimių, patyrusių AG ir sirgusių HIE, lengvas baigtis mokyklinio amžiaus vaikams. Visuose tyrimuose nurodyti AG ir HIE kriterijai, vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai, kriterijai ir vertinimo amžius.

1.4.1.1 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristika

Eil. Nr.	Autorius, metai	Tyrimo atlikimo vieta	Tyrimo tipas	Tyrimo imtis
1.	Hajnal, 1999 [105]	JAV/ universitetinė ligoninė	Perspektyvusis, kohortinis	60 naujagimių
2.	Pfenninger, 2001 [195]	Šveicarija/ universitetinė gydymo įstaiga	Retrospektyvusis kohortinis	38 naujagimiai
3.	Hallioglu, 2001 [106]	Turkija/gydymo įstaiga	Perspektyvusis, kohortinis	57 naujagimiai
4.	Haataja, 2001 [104]	Anglija/ gydymo įstaiga	Perspektyvusis, kohortinis	73 naujagimiai
5.	Moster, 2002 [174]	Norvegija/ nacionalinio lygmens duomenys	Retrospektyvusis, kohortinis	117 naujagimių
6.	Shah, 2003 [228]	Kanada/gydymo įstaiga	Perspektyvusis, kohortinis,	218 naujagimių
7.	Caravale, 2003 [50]	Italija/gydymo įstaiga	Perspektyvusis, kohortinis	84 naujagimiai
8.	Carli, 2004 [51]	Australija/gydymo įstaiga	Retrospektyvusis, kohortinis	53 naujagimiai
9.	Pierrat, 2005 [198]	Prancūzija/ regiono duomenys	Perspektyvusis, kohortinis	39 naujagimiai
10.	Shah, 2006 [227]	Kanada/regiono gydymo įstaiga	Retrospektyvusis, kohortinis	375 naujagimiai
11.	Ambalavanan, 2006 [6]	JAV/ daugiacentris	Perspektyvusis, kohortinis	172 naujagimiai
12.	Lindstrom, 2006 [149]	Švedija/ nacionalinio lygmens duomenys	Retrospektyvusis, kohortinis	56 naujagimiai
13.	Okereafor, 2008 [182]	Anglija/Daugiacentris (trys gydymo įstaigos)	Retrospektyvusis kohortinis	48 naujagimiai
14.	Van Schie, 2009 [262]	Olandija/ universitetinė ligoninė	Perspektyvusis, kohortinis	32 naujagimiai
15.	Pisani, 2009 [201]	Italija/gydymo įstaiga	Perspektyvusis, kohortinis	92 naujagimiai

Rezultatų aptarimas

Asfiksijos gimstant ir hipoksinės išeminės encefalopatijos kriterijai

Įtrauktus į sisteminę apžvalgą tyrimus palyginti sudėtinga, nes tyrėjų pasirinkti AG kriterijai yra skirtingi (1.4.1.2, 1.4.1.3 ir 1.4.1.4 lentelės).

Blogų vėlyvųjų baigčių vertinimo kriterijai ir laikas

Blogomis vėlyvosiomis baigtimis po AG visuose tyrimuose laikyta sunki negalia (protinės raidos sutrikimas, motorinės raidos sutrikimas, žievinis aklumas, neurosensorinis kurtumas, epilepsija, vaikų cerebrinis paralyžius) ir mirtis. Vėlyvosios baigtys po perinatalinės asfiksijos vertintos pagal neurologinio vertinimo ir protinės raidos skales. Neurologinis ir motorinės raidos vertinimas buvo atliekamas šešiuose tyrimuose naudojant neuromotorinę skalę [51, 105, 182, 198, 227, 228], viename tyrime – pagal Hammersmito kūdikių neurologinio vertinimo [104], viename – pagal Albertos kūdikių motorinio vertinimo ir pagal optimalią neurologinę [262], dviejuose – pagal stambiosios motorikos funkcijų vertinimo [6, 262], viename – pagal Amiel-Tison [201], viename – pagal Dubovitzo neurologinio vertinimo [201] skales. Protinė raida buvo vertinama penkiuose tyrimuose pagal Bayley protinės raidos vertinimo skalę (II versija) [6, 105, 227, 228, 262], trijuose – pagal Grifitso protinės raidos vertinimo [51, 182, 201] skalę. Trijuose tyrimuose neurologinis vertinimas ir protinė raida bei baigtys buvo vertinta pagal Glasgow [195], Denverio vystymosi vertinimo (II versija) [195] ir Brunet-Lezine raidos [50] vertinimo skales. Dviejuose tyrimuose vėlyvųjų baigčių duomenys rinkti naudojant šalies nacionalinio registro duomenis [149, 174]. Vėlyvosios baigtys po AG buvo vertintos skirtingame amžiuje. Šešiuose tyrimuose vėlyvosios baigtys buvo vertintos vienerių metų amžiaus vaikams [50, 51, 104, 105, 182, 228], penkiuose – 18 – 30 mėnesių amžiaus [6, 106, 195, 198, 201], viename tyrime – vienerių ir dviejų metų amžiaus [262], dviejuose – mokyklinio amžiaus vaikams [149, 174].

Hipoksinės išeminės encefalopatijos vėlyvosios baigtys vienerių metų vaikams

Septyniuose tyrimuose HIE vėlyvosios baigtys vertintos 1 metų amžiaus tiriamiesiems [50, 51, 104, 105, 182, 228, 262] (1.4.1.2 lentelė).

1.4.1.2 lentelė. 1 metų tiriamųjų, sergančių hipoksine išemine ecefalopatija, vėlyvosios baigtys

Autorius, metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal HIE stadijas	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai	Rezultatai
Hajnal, 1999 [105]	• Virkštelės arterijos pH < 7,1, BE ≤ –10 mmol/l • Būklė ≤ 5 balai pagal Apgar po 5 min. • HIE I, II ir III stadijos	Duomenys nepateikiami	• Neurologinis įvertinimas pagal neuromotorinę skalę. • Bayley psichomotorinio vertinimo skalė II versija	Blogos vėlyvosios baigtys – 42 proc. (iš jų 18,5 proc. mirė pirmą gyvenimo savaitę dėl HIE, sunki negalia – 81,5 proc. (VCP – 48 proc.)) Mirė – 8 proc. tiriamųjų Diagnozuota sunki negalia – 18 proc. tiriamųjų (VCP – 15 proc. tiriamųjų)
Haataja, 2001 [104]	• Kardiotokografiniai pokyčiai (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenyse • Būklė < 5 balai pagal Apgar po 1 min. ir < 7 po 5 min. • HIE I, II ir III stadijos	I – 19 proc. II – 68 proc. III – 13 proc.	• Hammersmito kūdikių neurologinio vertinimo skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 59 proc. (iš jų mirė pirmais gyvenimo metais dėl HIE – 54 proc., sunki negalia – 46 proc. (VCP – 88 proc., kiti motorinės raidos sutrikimai – 12 proc.)) Mirė – 32 proc. tiriamųjų Diagnozuota sunki negalia – 27 proc. tiriamųjų (visiems VCP)
Shah, 2003 [228]	• BE ≤ –16 mmol/l • Būklė < 5 balai pagal Apgar po 5 min. • Spontaninio kvėpavimo nebuvimas 5 min po gimimo ▪ Dirbtinė plaučių ventiliacija ar didesnės apimtys gaivinimas • HIE II ir III stadijos • Dauginis organų pažeidimas	Duomenys nepateikiami	• Bayley psichomotorinio vertinimo skalė II versija (BPVS -II). • Neurologinis vertinimas	Blogos vėlyvosios baigtys – 58 proc. (iš jų mirė pirmais gyvenimo metais dėl HIE – 50 proc., sunki negalia – 50 proc. (VCP – 93,6 proc., 6,4 proc. – protinės raidos sutrikimas, epilepsija)) Mirė – 29 proc. tiriamųjų Diagnozuota sunki negalia – 29 proc. tiriamųjų

1.4.1.2 lentelės tęsinys

Autorius, metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal HIE stadijas	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai	Rezultatai
Caravale, 2003 [50]	- Kardiotokografiniai pokyčiai (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenys - Virkštelės arterijos pH $\leq 7,15$ ir/ar BE < -12 mEq/l - Būklės ≤ 5 pagal Apgar po 5 min. - DK ar didesnės apimties gaivinimas - HIE I, II ir III stadijos	I – 64 proc. II – 23 proc. III – 13 proc.	Brunet – Lezine raidos vertinimo skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 13 proc. (iš jų mirė pirmą gyvenimo savaitę dėl HIE – 40 proc., sunki negalia – 51 proc.) Mirė – 5 proc. tiriamųjų Diagnozuota sunki negalia – 8 proc. tiriamųjų
Carli, 2004 [51]	- Kardiotokografiniai pokyčiai (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenys - BE ≤ -12 mmol/l, pH < 7,0 pirmą val. po gimimo - Būklė < 6 pagal Apgar po 5 min. - HIE II ir III stadijos - Dauginis organų pažeidimas - Neurovizualinių tyrimų duomenų pokyčiai	II – 57 proc. III – 43 proc.	- Neurologinis įvertinimas - Grifitso protinės raidos vertinimo skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 62 proc. (iš jų mirė pirmą gyvenimo mėnesį nuo HIE – 74 proc, sunki negalia – 26 proc. (VCP – 100 proc.)) Mirė – 39 proc. tiriamųjų Diagnozuota sunki negalia – 12 proc. tiriamųjų (visiems VCP)

1.4.1.2 lentelės tęsinys

Autorius, metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal HIE stadijas	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai	Rezultatai
Okerefor, 2008 [182]	- Kardiotokografiniai pokyčiai (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenys - HIE I, II ir III stadijos	I – 23 proc. II – 37 proc. III – 40 proc.	- Neurologinis įvertinimas - Grifitso protinės raidos vertinimo skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 76 proc. Mirė – 20 proc. tiriamųjų Diagnozuota sunki negalia – 56 proc. tiriamųjų
Van Schie, 2009 [262]	- Kardiotokografiniai pokyčiai (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenys - Virkštelės arterijos kraujo pH < 7,1 - DK ar didesnės apimties gaivinimas - Būklė < pagal Apgar po 5 min. 5 - HIE I, II ir III stadijos	I – 17 proc. II – 60 proc. III – 23 proc.	- Albertos kūdikių motorinio vertinimo skalė - Bayley psichomotorinio vertinimo skalė II versija Optimali neurologinė skalė - Stambiosios motorikos funkcijų vertinimo skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 56 proc. (iš jų mirė pirmą gyvenimo savaitę nuo HIE – 45 proc., sunki negalia – 55 proc.) Mirė – 25 proc. tiriamųjų Diagnozuota sunki negalia – 33 proc. tiriamųjų

Šių tyrimų duomenimis, *blogos vėlyvosios baigtys* buvo konstatuotos nuo 13 iki 76 proc. išnešiotų naujagimių, sirgusių HIE [50, 51, 104, 105, 182, 228, 262]. Išnešiotų naujagimių, sirgusių HIE, *mirštamumas* svyravo nuo 5 iki 39 proc. [50, 51, 104, 105, 182, 228, 262]. Penkiuose tyrimuose tiriamųjų grupes sudarė vaikai, sirgę lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia HIE [50, 104, 105, 182, 262]. Šių tyrimų autorių duomenimis, mirštamumas nuo HIE svyruoja nuo 5 iki 32 proc. Dviejuose tyrimuose tiriamųjų grupes sudarė naujagimiai, sirgę tik vidutinio sunkumo ir sunkia HIE [51, 228]. Šių tyrimų autoriai nurodo, kad sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia HIE mirštamumas svyruoja nuo 29 iki 39 proc. Mirštamumas nuo HIE tyrimuose skiriasi priklausomai nuo to, kokią dalį tiriamųjų sudarė sirgę sunkia HIE. Australijoje Carli ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, mirštamumas nuo HIE yra net 39 proc., nes sirgę sunkia HIE sudarė 43 proc. tiriamųjų [51]. Kitų dviejų tyrimų duomenimis, mirštamumas nuo HIE yra apie 30 proc. [104, 262]. Šiuose tyrimuose sirgę sunkia HIE sudarė tik 13 ir 23 proc., o didžiausią dalį – 68 ir 60 proc. sergantys vidutinio sunkumo HIE [104, 262]. Barbara Caravale ir bendraautorių duomenimis, mirštamumas nuo HIE buvo tik 5 proc., tačiau jų tyrime sergantys lengva HIE stadija sudarė net 64 proc. [50]. Trijų tyrimų tyrėjai teigia, kad visi tiriamieji nuo HI smegenų ir dauginių organų pažeidimų mirė pirmą gyvenimo savaitę [50, 105, 262], vieno – pirmą gyvenimo mėnesį [51], trijų tyrimų – pirmais gyvenimo metais [104, 182, 228]. Tyrėjų duomenimis, naujagimiams, sirgusiems HIE, sulaukus 1 metų amžiaus *sunki negalia* (VCP, epilepsija, protinės motorinės raidos ir pažinimo sutrikimai) diagnozuota nuo 8 proc. iki 56 proc. atvejų [50, 51, 104, 105, 182, 228, 262]. Tyrimų, analizavusių visas tris HIE stadijas [50, 104, 105, 182, 262] ir analizavusių tik vidutinio sunkumo ir sunkią HIE stadijas [51, 228] sunkios negalios dažnumas ženkliau nesiskyrė. Sergamumas VCP (su epilepsija, kurtumu, aklumu, protinės raidos sutrikimu ar be jų) nustatytas nuo 12 proc. iki 27 proc. 1 metų amžiaus tiriamųjų [51, 104, 228]. Australijoje ir Anglijoje atliktų tyrimų duomenimis, visiems tiriamiesiems, kuriems buvo sunki negalia, diagnozuotas ir VCP [51, 104].

Hipoksinės išeminės encefalopatijos blogos vėlyvosios baigtys 18–30 mėn. amžiaus vaikams

Išnešiotų naujagimių, sirgusių HIE, blogos vėlyvosios baigtys 18–30 mėn. amžiaus tiriamiesiems buvo vertintos septyniuose tyrimuose [6, 106, 195, 197, 201, 227, 262] (1.4.1.3 lentelė).

1.4.1.3 lentelė. 18–30 mėn. amžiaus tiriamųjų, sergančių hipoksine išemine ecefalopatija, blogos vėlyvosios baigtys

Autorius, metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal HIE stadijas	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai	Rezultatai
Pfenninger, 2001 [195]	- Pokyčiai kardiokotogramoje (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k/min) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenyse - Būklė ≤ 3 balai pagal Apgar po 5 min. - Mažas virkštelės arterijos kraujo pH - Kardiopulmoninis gaivinimas - HIE II ir III stadijos	I – 6 proc. II – 28 proc. III – 66 proc.	Glasgou baigčių skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 79 proc. (iš jų 43 proc. mirė pirmą gyvenimo savaitę nuo HIE, sunki negalia (VCP, vegetacinė būklė) – 57 proc.); Mirė – 34 proc.; Diagnozuota sunki negalia – 45 proc. (visiems VCP)
Hallioglu, 2001 [106]	- Būklė ≤ 3 balai pagal Apgar po 5 min. - BE ≤ – 12 mmol/l pirmą val. po gimimo - Spontaninio kvėpavimo nebuvimas per 5 min. po gimimo - DK ar didesnės apimties gaivinimas - HIE I, II ir III stadijos - Dauginis organų pažeidimas	I – 36 proc. II – 36 proc. III – 28 proc.	Denverio vystymosi vertinimo skalė II versija	Blogos vėlyvosios baigtys – 43 proc. (iš jų mirė pirmą gyvenimo mėnesį nuo HIE – 65 proc. Sunki negalia – 35 proc. (visiems protinės raidos sutrikimas ir VCP); Mirė – 28 proc.; Diagnozuota sunki negalia – 15 proc. (visiems VCP).
Pierrat, 2005 [198]	- Pokyčiai kardiokotogramoje (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenyse - Virkštelės arterijos kraujo BE ≤ – 12 mmol/l, pH < 7,1 - Būklė < 7 balai pagal Apgar po 5 min. - HIE II ir III stadijos - Dauginis organų pažeidimas	Duomenys nepateikiami	Neurologinis įvertinimas	Blogos vėlyvosios baigtys – 51 proc. (iš jų 80 proc. mirė pirmais gyvenimo metais nuo HIE, 20 proc. – VCP); Mirė – 34 proc.; Diagnozuota sunki negalia – 8,5 proc. (visiems VCP);

1.4.1.3 lentelės tęsinys

Autorius, metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal HIE stadijas	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai	Rezultatai
Ambalavanan, 2006 [6]	- BE $\leq$ -10 mmol/l, pH < 7,15 virkštelės arterijos kraujyje ar pirmą val. po gimimo - Būklė $\leq$ 5 balai pagal Apgar po 10 min. - DK ilgiau kaip 10 min. po gimimo - HIE II ir III stadijos	Duomenys nepateikiami	- Stambiosios motorikos vertinimo skalė - Bayley psichomotorinio vertinimo skalė (II versija)	Blogos vėlyvosios baigtys – 51 proc. (iš jų mirė pirmais gyvenimo metais nuo HIE – 61 proc., sunki negalia – 39 proc.); Mirė – 31 proc.; Diagnozuota sunki negalia – 20 proc.
Shah, 2006 [227]	- Pokyčiai kardiogramoje (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenyse - Būklė < 5 balai pagal Apgar po 5 min. - Virkštelės arterijos kraujo ar naujagimio kraujo per pirmąsias 4 val. po gimimo BE $\leq$ -16 mmol/l - DK ar didesnės apimtys gaivinimas - HIE I, II ir III stadijos	Duomenys nepateikiami	- Bayley psichomotorinio vertinimo skalė II versija (BPVS – II) - Neurologinis vertinimas	Blogos vėlyvosios baigtys – 66 proc. (iš jų mirė dėl HIE – 51 proc., sunki negalia – 49 proc. (iš jų VCP – 98 proc.)); Mirė – 34 proc.; Diagnozuota sunki negalia – 32 proc.

1.4.1.3 lentelės tęsinys

Autorius, metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal HIE stadijas	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai	Rezultatai
Van Schie, 2009 [262]	- Pokyčiai kardiogramoje (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenys - Virkštelės arterijos kraujo pH < 7,1 - DK ar didesnės apimties gaivinimas - Būklė < 5 balai pagal Apgar po 5 min. - HIE I, II ir III stadijos	I – 17 proc. II – 60 proc. III – 23 proc.	- Bayley psichomotorinio vertinimo skalė (II versija) - Stambiosios motorikos funkcijų vertinimo skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 84 proc. (iš jų mirė pirmą gyvenimo savaitę nuo HIE – 31proc., sunki negalia – 59 proc. (iš jų VCP – 36 proc.)); Mirė – 26 proc.; Diagnozuota sunki negalia – 58 proc. (VCP – 21 proc.).
Pisani, 2009 [201]	- Pokyčiai kardiogramoje (išnykęs variabiliškumas, vėlyvosios deceleracijos, bradikardija < 100 k./min.) ir (ar) mekonijus vaisiaus vandenys - Būklė < 5 balai pagal Apgar po 5 min. - Gaivinimo poreikis, taikant DK su deguonimi ilgiau kaip 1 min. - Naujagimio arterinio kraujo pH < 7,1 ar BE < – 14 mmol/l pirmą gyvenimo valandą - HIE I, II ir III stadijos	I – 47 proc. II – 44 proc. III – 9 proc.	- Amiel-Tison neurologinio vertinimo skalė - Dubowitzo neurologinio vertinimo skalė - Grifitso protinės raidos vertinimo skalė	Blogos vėlyvosios baigtys – 17.5 proc. (iš jų – mirė pirmais gyvenimo metais dėl HIE – 10 proc., sunki negalia – 90 proc. (iš jų VCP – 56 proc.)); Mirė – 2 proc. tiriamųjų; Diagnozuota sunki negalia – 16 proc. tiriamųjų; VCP – 9 proc. tiriamųjų.

Šių tyrimų duomenimis, *blogų vėlyvųjų baigčių* dažnumas išnešiotų naujagimių, sergančių HIE, grupėje svyravo nuo 17,5 iki 84 proc. [6, 106, 195, 198, 201, 227, 262]. Trijuose tyrimuose tiriamieji buvo išnešioti naujagimiai, sergantys lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia HIE stadija [106, 201, 262] ir keturiuose – sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia HIE [6, 195, 198, 227]. Keturiuose tyrimuose atskirose HIE sunkumo grupėse buvo skirtingas skaičius tiriamųjų [106, 195, 201, 262], trijuose tyrimuose nepateikti duomenys, kaip tiriamieji pasiskirstė pagal HIE sunkumą [6, 198, 227]. Šveicarijoje ir Olandijoje atliktų tyrimų duomenimis, *blogų baigčių* dažnumas yra didžiausias – 79 proc. ir 84 proc. [195, 262]. Šių tyrimų tiriamieji, sergantys sunkia ir vidutinio sunkumo HIE, atitinkamai sudarė 66 ir 28 proc. [195] bei 23 ir 60 proc. visų tiriamųjų [262]. Mažiausias nepalankių vėlyvųjų baigčių dažnumas nustatytas Italijoje atliktame tyrime – tik 17,5 proc. Čia tiriamieji, sergantys sunkia HIE, sudarė tik 9 proc., o lengva ir vidutinio sunkumo HIE – atitinkamai 47 ir 44 proc. [201]. *Mirštamumas* nuo HIE, tiriant 18–30 mėnesių tiriamuosius, analizuotų tyrimų duomenimis, yra skirtingas. Jis svyruoja nuo 2 iki 34 proc. visų tiriamųjų [6, 106, 195, 198, 201, 227, 262]. Mažiausiai tiriamųjų mirė (tik 2 proc.) Pisani ir bendraautorių atliktame tyrime [201]. Toks mažas mirštamumas yra dėl to, kad 91 proc. tiriamųjų sudarė sergantys lengva ir vidutinio sunkumo HIE. Kitų tyrimų tyrėjai nurodo, kad mirštamumas nuo HIE yra 26–34 proc. [6, 106, 195, 198, 227, 262]. Dviejų tyrimų tyrėjai teigia, kad jų tiriamieji nuo HIE komplikacijų mirė pirmą gyvenimo savaitę [195, 262], vieno tyrimo – pirmą gyvenimo mėnesį [106] ir keturių tyrimų – pirmais gyvenimo metais [6, 198, 201, 227]. Tyrėjų duomenimis, iš 18–30 mėnesių sulaukusių naujagimių, sirgusių HIE, *sunki negalia* (VCP, epilepsija, protinės motorinės raidos ir pažinimo sutrikimai) nustatyta nuo 8,5 proc. iki 45 proc. [6, 106, 195, 198, 201, 227, 262]. Tyrimų, analizavusių visas tris HIE stadijas [106, 201, 262] ir analizavusių tik vidutinio sunkumo ir sunkią HIE stadijas [6, 195, 198, 227], sunkios negalios dažnumas ženkliau nesiskyrė – 15–58 proc. ir 9–45 proc. Didžiausias sunkios negalios dažnumas nustatytas Šveicarijoje ir Olandijoje atliktuose tyrimuose – atitinkamai 45 ir 58 proc. [195, 262]. Čia tiriamieji, sergantys sunkia ir vidutinio sunkumo HIE, sudarė atitinkamai 66 ir 28 proc. [195] bei 23 ir 60 proc. [262] visų tiriamųjų. Mažiausias sunkios negalios (tik 8,5 proc.) dažnumas nustatytas Italijoje atliktame tyrime, nes tiriamieji, sergantys lengva ir vidutinio sunkumo HIE, sergantys sudarė 91 proc. visų tiriamųjų [201]. 18–30 mėnesių amžiaus tiriamųjų sergamumas *vaikų cerebriniu paralyžiumi* (su epilepsija, kurtumu, aklumu, protinės raidos sutrikimu ar be jų) svyruoja nuo 9 proc. iki 45 proc. [106, 195, 198, 201, 262]. Šveicarijoje, Turkijoje ir Prancūzijoje atliktų tyrimų duomenimis, visiems tiriamiesiems, kuriems buvo sunki negalia, diagnozuo-

tas VCP [106, 195, 198]. Didžiausią sergamumą (21 ir 45 proc.) vaikų cerebrinių paralyžių nustatė tie tyrėjai, kurių tyrimuose didžiausią dalį sudarė tiriamieji, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia HIE [195, 262].

Hipoksinės išeminės encefalopatijos blogos vėlyvosios baigtys mokyklinio amžiaus vaikams

Rasti tik du tyrimai, kuriuose buvo vertintos HIE blogos vėlyvosios baigtys mokyklinio amžiaus vaikams [149, 174] (1.4.1.4 lentelė).

1.4.1.4 lentelė. Mokyklinio amžiaus vaikų, sergančių hipoksine išemine encefalopatija, blogos vėlyvosios baigtys

Autorius, metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai	Rezultatai
Moster, 2002 [174]	- Būklė ≤ 6 balai pagal Apgar po 5 min. - HIE I, II ir III stadijos	Duomenys iš nacionalinio Norvegijos registro	Sunki negalia (VCP ir/ar sunkūs psichomotorinės raidos sutrikimai) – 26 proc.
Lindstrom, 2006 [149]	- Būklė < 7 balai pagal Apgar po 5 min. - HIE II stadija	- Švedijos naujagimių registro duomenys - Vaikų sveikatos centrų duomenys - Apklausa pagal sudarytą anketą	Sunki negalia (VCP ar sunkūs psichomotorinės raidos sutrikimai) – 35 proc.

Viename tyrime tiriamieji buvo sergantys lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia HIE [174], kitame – sergantys vidutinio sunkumo HIE [149]. Dag Moster ir bendraautorių tyrime tiriamųjų amžius buvo nuo 8 iki 13 metų, o Karolinos Lindstrom ir bendraautorių – nuo 15 iki 19 m. Tyrėjai nurodo, kad sunki negalia (VCP ir/ar ryškūs psichomotorinės raidos sutrikimai) diagnozuota nuo 26 proc. [174] iki 35 proc. [149] tiriamųjų, sirgusių HIE.

Hipoksinės išeminės encefalopatijos sunkumas ir blogos vėlyvosios baigtys

Septynių tyrimų tyrėjai analizavo ryšį tarp HIE sunkumo ir blogų vėlyvųjų baigčių [50, 51, 104, 106, 149, 201, 262] (1.4.1.5 lentelė). Trijų tyrimų tyrėjai nurodo, kad visų tiriamųjų, patyrusių AG ir sirgusių lengva HIE, vėlyvosios baigtys buvo geros ar tik minimaliai sutrikusi protinė ir/ar motorinės raida [50, 106, 201]. Penkių tyrimų duomenimis, nuo 11 iki 41 proc. išnešiotų naujagimių, sirgusių vidutinio sunkumo HIE, vėlyvosios baigtys buvo blogos [50, 51, 106, 149, 201]. Šešių tyrimų duomenimis, iš sirgusių sunkia HIE, blogos vėlyvosios baigtys nustatytos nuo 80 iki 100 proc. tiriamųjų [51, 104, 262, 201, 50, 106].

1.4.1.5 lentelė. Hipoksinės išeminės encefalopatijos stadijos ir blogos vėlyvosios baigtys

Autorius, metai	Sergančių lengva HIE blogos vėlyvosios baigtys (blogų baigčių abs. skaičius/sirgusių lengva HIE skaičius)	Sergančių vidutinio sunkumo HIE blogos vėlyvosios baigtys (blogų baigčių abs. skaičius/sirgusių vidutinio sunkumo HIE skaičius)	Sergančių sunkia HIE blogos vėlyvosios baigtys (blogų baigčių abs. skaičius/sirgusių sunkia HIE skaičius)
Haataja, 2001 [104]	–	–	10/10 (100 proc.)
Caravale, 2003 [50]	0/50 (0 proc.)	2/18 (11 proc.)	9/10 (90 proc.)
Carli, 2004 [51]	–	14/ 42 (33 proc)	32/32 (100 proc)
Van Schie, 2009 [262]	–	–	10/10 (100 proc.)
Hallioglu, 2001 [106]	0/17 (0 proc.)	7/17 (41 proc.)	13/13 (100 proc.)
Pisani, 2009 [201]	0/27 (0 proc.)	6/25 (24 proc.)	4/5 (80 proc.)
Lindstrom, 2006 [149]	–	15/43 (35 proc.)	–

Duomenų apie išnešiotų naujagimių, sergančių HIE, blogas vėlyvasias baigtis palyginimas yra ribotas, nes tyrimuose buvo naudojami skirtingi AG vertinimo kriterijai, blogų vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai ir laikas. Remiantis sisteminės literatūros apžvalgos rezultatais, išnešiotų naujagimių, sirgusių HIE, blogų vėlyvųjų baigčių dažnumas yra 13–84 proc., sunkios negalios dažnumas – 8–56 proc., sergamumas VCP – 9–45 proc., mirštamumas nuo HIE – 2–39 proc. Sirgusiems lengva HIE blogų vėlyvųjų baigčių nustatyta nebuvo. 11–41 proc. sirgusių vidutinio sunkumo HIE ir 80–100 proc. sirgusių sunkia HIE tiriamųjų vėlyvosios baigtys buvo blogos.

1.5. Veiksniai, padedantys numatyti blogas vėlyvasias baigtis po asfiksijos gimstant

1.5.1. Asfiksiją gimstant patyrusių išnešiotų naujagimių nepalankių rizikos veiksnių, sąlygojančių blogas baigtis, sisteminė apžvalga

Planuojant šį tyrimą, buvo atlikta sisteminė literatūros apžvalga, į kurią įtraukti mokslo literatūroje publikuoti tyrimai, kuriuose nustatyti veiksniai, leidžiantys numatyti vėlyvasias baigtis (VCP, epilepsija, protinės, motorinės

raidos bei pažinimo sutrikimai, žievinis aklumas, neurosensorinis kurtumas ir mirtis) išnešiotiems naujagimiams, patyrusiems AG [134].

Tyrimo medžiaga ir metodai

Įtraukimo į sisteminę apžvalgą kriterijai. Į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai, kuriuose pateikiami duomenys apie blogų baigčių po AG rizikos veiksnius.

Tyrimų kokybė vertinta pagal šiuos kriterijus:

- Ar nurodoma tyrimo pradžia ir pabaiga?
- Ar pateikiamas tyrimo vietos (gydymo įstaigos, regiono) aprašymas?
- Ar pateikiami tirtos populiacijos atrankos kriterijai? Kriterijus vertintas teigiamai, jei buvo nurodyti AG kriterijai.
- Ar pateikiami neįtraukimo į tyrimą kriterijai? Kriterijus vertintas teigiamai, jei į tyrimą buvo neįtraukti tiriamieji, kuriems smegenų pažeidimus galėjo sąlygoti kitos ligos: genetinės, medžiagų apykaitos ligos, įgimtos anomalijos, įgimtos ar įgytos virusinės ar bakterinės infekcijos, gimdymo traumos.
- Ar pateikiama antenatalinių, intranatalinių ir naujagimystės laikotarpio rizikos veiksnių rinkimo metodika?
- Ar nurodyta HIE vertinimo metodika?
- Ar pateikta informacija apie blogų baigčių vertinimo metodus ir laiką?

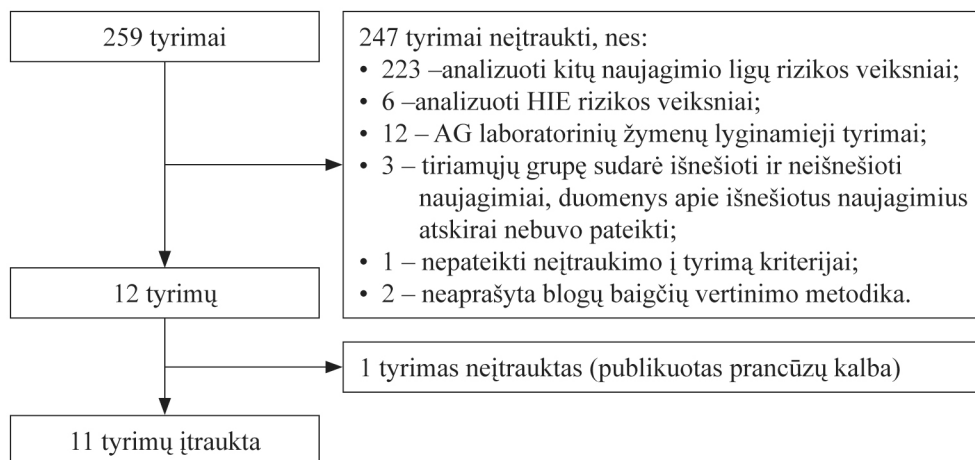
Šeši ir daugiau teigiamų atsakymų rodė gerą tyrimo kokybę, 4–5 teigiami atsakymai – vidutinę, 3 ir mažiau – blogą tyrimo kokybę. Į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai, turintys tik gerą tyrimo kokybę.

Duomenų rinkimas. Paieškos metu buvo naudojamos kompiuterinės bibliografinės bazės: MEDLINE, BMJ, „Science Direct“ ir „Springerlink“, naudojant raktažodžius „term infant“, „perinatal asphyxia“, „risk factors“, „development outcomes“. Paieškos laikotarpis 2002–2009 m. Įvertinus tyrimo pavadinimą ir santrauką, buvo sprendžiama dėl tyrimo įtraukimo į apžvalgą. Jei šios informacijos nepakako sprendimui dėl įtraukimo, buvo analizuojamas visas straipsnis.

Iš straipsnių buvo atrinkti duomenys apie tyrimo atlikimo tikslus, tyrimų metodiką, imčių dydį, AG kriterijus, blogų baigčių vertinimo kriterijus ir laiką, blogų baigčių po AG rizikos veiksnius.

Rezultatai

Pagal paieškos raktažodžius rasti 259 straipsniai, publikuoti 2002–2009 metais. Atrankos eiga pateikta 1.5.1.1 pav.



1.5.1.1 pav. Tyrimų atrankos eiga

Pagrindinės tyrimų charakteristikos. Į sisteminę apžvalgą įtraukta 11 mokslinių straipsnių iš septynių pasaulio šalių: du iš jų atlikti JAV, trys – Kanadoje, keturi – Europos ir du Azijos šalyse (1.5.1.1 lentelė). Į apžvalgą įtrauktas vienas tyrimas, pateikiantis nacionalinio lygmens duomenis, du – regionų duomenis, du – daugiacentriai tyrimai, likę šeši atlikti gydymo įstaigose, trys iš jų – universitetinėse. Keturi tyrimai buvo perspektyvieji, kiti septyni – retrospektyvieji. Trys tyrimai buvo atvejo ir kontrolės, kiti – kohortiniai. Tiriamosios imties dydis svyravo nuo 38 iki 450 naujagimių. Iš viso į tyrimą įtraukta 1932 naujagimių. Visuose tyrimuose nurodyti AG kriterijai, blogų baigčių po AG kriterijai, blogų baigčių po AG rizikos veiksniai ir jų vertinimo laikas. Trijuose tyrimuose pateikti duomenys apie AG, HIE ir VCP dėl AG dažnumą.

1.5.1.1 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristika

Eil. Nr.	Tyrimo autoriai, atlikimo metai	Tyrimo atlikimo vieta	Tyrimo tipas	Tyrimo tikslas	Tyrimo imtis
1.	Milsom (2002) [171]	Švedija/regionas (trys gydymo įstaigos)	Retrospektyvusis, atvejo ir kontrolės	Intranataliniai išnešiotų naujagimių AG, HIE ir blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	225 atvejų ir 225 kontrolės grupės naujagimiai
2.	Caravale (2003) [50]	Italija/gydymo įstaiga	Perspektyvusis, kohortinis	Intranataliniai ir postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	84 naujagimiai
3.	Wu (2003) [272]	JAV/daugiacentris (šešios gydymo įstaigos)	Retrospektyvusis, atvejo ir kontrolės	Prenataliniai, intranataliniai ir postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	109 atvejų ir 218 kontrolės grupės naujagimių
4.	Talati (2005) [246]	JAV/gydymo įstaiga	Perspektyvusis, kohortinis	Postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	41 naujagimis
5.	Gurbuz (2006) [103]	Turkija/gydymo įstaiga	Retrospektyvusis, atvejo ir kontrolės	Intranataliniai ir postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	101 atvejų ir 308 kontrolės grupės naujagimiai
6.	Shah (2006) [227]	Kanada/regiono gydymo įstaiga	Retrospektyvusis, kohortinis	Postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	375 naujagimiai
7.	Okereafor (2008) [182]	Anglija/Daugiacentris (trys gydymo įstaigos)	Retrospektyvusis, kohortinis	Prenataliniai, intranataliniai ir postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	48 naujagimiai

1.5.1.1 lentelės tęsinys

Eil. Nr.	Tyrimo autoriai, atlikimo metai	Tyrimo atlikimo vieta	Tyrimo tipas	Tyrimo tikslas	Tyrimo imtis
8.	Lindstrom (2008) [148]	Švedija/nacionalinio lygmens duomenys	Retrospektyvusis, kohortinis	Prenataliniai, intranataliniai ir postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	43 naujagimiai
9.	Glass (2009) [94]	Kanada/universitetinė ligoninė	Perspektyvusis, kohortinis	Postnatalinių rizikos veiksnių įtaka išnešiotų naujagimių su HIE vėlyvosios baigtims	77 naujagimiai
10.	Al-Macki (2009) [5]	Kanada/universitetinė ligoninė	Retrospektyvusis, kohortinis	Prenataliniai, intranataliniai ir postnataliniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	40 naujagimių
11.	Ong (2009) [183]	Malaizija/universitetinė ligoninė	Perspektyvusis, kohortinis	Postnataliniai blogų baigčių po AG rizikos veiksniai	38 naujagimiai

Rezultatų aptarimas

Tyrėjų duomenimis, AG dažnumas svyruoja nuo 5,4 [171] iki 9,4 [103] atvejo 1000 išnešiotų gyvų gimusių naujagimių. Mirtingumas nuo AG – 0,26 atvejo 1000 gyvų gimusių [171]. Išnešiotų naujagimių HIE dažnumas svyruoja nuo 1,4 [171] iki 1,8 atvejo 1000 [103] išnešiotų gyvų gimusių naujagimių. VCP dėl AG dažnumas yra apie 0,2 atvejo 1000 išnešiotų gyvų gimusių [171, 272].

Asfiksijos gimstant kriterijai

Įtrauktus į sisteminę apžvalgą tyrimus palyginti sudėtinga, nes tyrėjų pasirinkti AG kriterijai yra skirtingi (1.5.1.2 lentelė).

1.5.1.2 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų asfiksijos gimstant kriterijai, blogų vėlyvųjų baigčių vertinimo laikas ir kriterijai

Tyrimo autoriai, atlikimo metai	Asfiksijos gimstant kriterijai	Blogų baigčių po AG vertinimo laikas ir kriterijai	
Milsom (2002) [171]	Būklė < 7 balai pagal Apgar po 5 min.	18 mėn.	- Mirtis - Sunkūs psichomotorinio vystymosi sutrikimai
Caravale (2003) [50]	- Pokyčiai kardiogramoje gimdymo metu (užsitęsusi bradikardija, variabilios ar vėlyvosios deceleracijos) - Virkštelės arterijos pH $\leq 7,15$ ir/ar BE < -12 mmol/l - Būklė ≤ 5 balai pagal Apgar po 5 min. - DK ar didesnės apimties gaivinimas - Neurologinės komplikacijos	1 m.	- Mirtis - VCP - Protinio vystymosi sutrikimai - Epilepsija - Žievinis aklumas, neurosensorinis kurtumas
Wu (2003) [272]	- pH < 7,0 - Būklė < 7 balai pagal Apgar po 5 min. - Neurologinės komplikacijos	2 m.	VCP
Talati (2005) [246]	- Pokyčiai kardiogramoje gimdymo metu (užsitęsusi bradikardija < 90 k/min, variabilios ar vėlyvosios deceleracijos) - BE < -10 mmol/l virkštelės arterijos kraujyje ar naujagimio kraujyje laike 1 val. po gimimo - Būklė ≤ 3 pagal Apgar po 1 min. ar ≤ 5 balai po 5 min. - Neurologinės komplikacijos	2 m.	- Mirtis - VCP - Protinės raidos sutrikimai - Motorinės raidos sutrikimai
Gurbuz (2006) [103]	Būklė < 7 balai pagal Apgar po 1 min. arba po 5 min.	2 m.	VCP
Shah (2006) [227]	- Būklė pagal Apgar po 5 min. < 5 - Virkštelės arterijos kraujo ar naujagimio kraujo BE ≤ -16 mmol/l 4 val. laikotarpiu po gimimo - DK ar didesnės apimties gaivinimas - Neurologinės komplikacijos	1 m.	- Mirtis - VCP - Protinės raidos sutrikimai - Motorinės raidos sutrikimai - Žievinis aklumas, neurosensorinis kurtumas

1.5.1.2 lentelės tęsinys

Tyrimo autoriai, atlikimo metai	Perinatalinės asfiksijos kriterijai	Blogų baigčių po AG vertinimo laikas ir kriterijai	
Okereafor (2008) [182]	• Pokyčiai kardiogramoje gimdymo metu (užsitęsusi bradikardija, variabilios ar vėlyvosios deceleracijos) • Mekonijus vaisiaus vandenyse • Neurologinės komplikacijos	1 m.	• Mirtis • VCP • Protinio vystymosi sutrikimai • Motorinės raidos sutrikimai
Lindstrom (2008) [148]	• Būklės vertinimas pagal Apgar po 5 min. po gimimo < 7 • Neurologinės komplikacijos	15 m.	• VCP • Pažinimo sutrikimai
Glass (2009) [94]	• Virkštelės arterijos pH < 7,1 • Virkštelės arterijos BE < -10 mmol/l • Būklės vertinimas pagal Apgar po 5 min. ≤ 5 • Neurologinės komplikacijos	4 m.	• VCP • Protinio vystymosi sutrikimai • Motorinės raidos sutrikimai
Al-Macki (2009) [5]	• Pokyčiai kardiogramoje gimdymo metu (užsitęsusi bradikardija < 80 k./min., variabilios ar vėlyvosios deceleracijos) • Mekonijus vaisiaus vandenyse • Būklė < 5 balai pagal Apgar po 5 min. • DK ar didesnės apimties gaivinimas • Neurologinės komplikacijos	2 m.	• Mirtis • VCP • Protinio vystymosi sutrikimas • Motorinės raidos sutrikimai • Epilepsija
Ong (2009) [183]	• Pokyčiai kardiogramoje gimdymo metu (užsitęsusi bradikardija < 100 k./min., variabilios ar vėlyvosios deceleracijos) • Mekonijus vaisiaus vandenyse • Virkštelės arterijos pH < 7,2, ar BE < -15 mmol/l • Būklė < 6 balai pagal Apgar po 5 min. • DK ir didesnės apimties gaivinimas	1 m.	• Mirtis • VCP • Protinio vystymosi sutrikimas • Motorinės raidos sutrikimai

Blogų baigčių, sąlygojamų asfiksijos gimstant, rizikos veiksniai

Blogos baigtys po AG: VCP, epilepsija, protinės, motorinės raidos bei pažinimo sutrikimai, žievinis aklumas, neurosensorinis kurtumas ir mirtis. Blogos baigtys vertintos vienerių metų [50, 182, 183, 227], 18 mėnesių [171], dviejų metų [5, 246, 272], keturių metų [94] ar 15 metų [148] amžiaus vaikams (1.5.1.2 lentelė). Rizikos veiksniai tyrimuose suskirstyti į prenatalinius, intranatalinius ir naujagimystės laikotarpio (1.5.1.3 lentelė).

1.5.1.3 lentelė. Veiksniai, turintys įtakos blogoms baigtims po asfiksijos gimstant

Tyrimo autoriai, atlikimo metai	Veiksnys	ŠS	95 proc. PI
<i>Prenataliniai rizikos veiksniai</i>			
Wu (2003) [272]	Vaisiaus augimo sulėtėjimas	3,9	1,3–13,3
<i>Intranataliniai rizikos veiksniai</i>			
Milsom (2002) [171]	Skubi cezario pjūvio operacija dėl vaisiaus distreso	53,5	2,9–993,4
Wu (2003) [272]	Skubi cezario pjūvio operacija dėl vaisiaus distreso	6,5	3,3–13,1
Shah (2006) [227]	Skubi cezario pjūvio operacija dėl vaisiaus distreso	1,8	1,10–2,92
Gurbuz (2006) [103]	Vėlyvosios deceleracijos kardiokogramoje	3,64	1,53–8,53
Wu (2003) [272]	Kliniškai patvirtintas chorionamnionitas	3,8	1,5–10,1
Wu (2003) [272]	Histologiškai patvirtintas chorionamnionitas	2,5	0,2–1135
Wu (2003) [272]	Motinos karščiavimas gimdymo metu >38,1°C	2,9	1,0–8,1
Wu (2003) [272]	Mekonijus vaisiaus vandenyse	2,9	1,4–5,8
Gurbuz (2006) [103]	Mekonijus vaisiaus vandenyse	2,3	1,28–4,12
Gurbuz (2006) [103]	Placentos atšoka	9,39	0,96–91,43
Gurbuz (2006) [103]	Ūmus kraujavimas gimdymo metu	9,39	0,96–91,43
<i>Naujagimystės laikotarpio rizikos veiksniai</i>			
Gurbuz (2006) [103]	Būklė < 3 balai pagal Apgar po 1 min.	13,29	4,76–36,69
Gurbuz (2006) [103]	Būklė < 7 balai pagal Apgar po 1 min.	5,12	2,52–10,4
Wu (2003) [272]	Būklė < 7 balai pagal Apgar po 5 min.	33,5	8,0–294
Gurbuz (2006) [103]	Būklė < 7 balai pagal Apgar po 5 min.	16,87	6,19–45,98
Talati (2005) [246]	Būklė ≤ 5 balai pagal Apgar po 5 min.	2,6	1,4–7,4
Gurbuz (2006) [103]	Būklė < 3 balai pagal Apgar po 5 min.	28,47	1,51–534,61
Talati (2005) [246]	BE <– 17 mmol/l	6,1	1,1–32,7

1.5.1.3 lentelės tęsinys

Tyrimo autoriai, atlikimo metai	Veiksnys	ŠS	95 proc. PI
<i>Naujagimystės laikotarpio rizikos veiksniai</i>			
Shah (2006) [227]	BE < -16 mmol/l	2,07	1,24–3,45
Shah (2006) [227]	Krūtinkaulio paspaudimai atliekami ilgiau kaip 1 min.	2,82	1,67–4,78
Shah (2006) [227]	Spontaninio kvėpavimo atsistatymas praėjus 30 ir daugiau minučių po gimimo	2,99	1,67–5,35
Shah (2006) [227]	Adrenalino poreikis gaivinimo metu	1,95	1,1–3,46
Gurbuz (2006) [103]	II ir III HIE stadija	17,7	5,01–62,68
Wu (2003) [272]	UGT metu nustatytas HI galvos smegenų pažeidimas	17,5	3,3–93,4
Talati (2005) [246]	Neurovizualiniais tyrimais nustatytas HI galvos smegenų pažeidimas	51,5	5,2–900
Wu (2003) [272]	Traukuliai po gimimo	42,6	10,3–372
Talati (2005) [246]	Traukuliai po gimimo	10	1,4–69,7
Glass (2009) [94]	Traukuliai po gimimo	20,8	5,1–85
Shah (2006) [227]	Traukuliai 4-ą gyvenimo valandą	2,12	1,29–3,49

Prenataliniai rizikos veiksniai

Prenataliniai rizikos veiksniai analizuoti penkiuose tyrimuose [5, 103, 148, 182, 272]. Tik viename tyrime nustatyti statistiškai reikšmingi duomenys, kad *vaisiaus augimo sulėtėjimas* didina blogų baigčių po AG galimybę beveik keturis kartus [272] (1.5.1.3 lentelė). Kitų keturių tyrimų duomenimis, statistiškai reikšmingo ryšio tarp vaisiaus augimo sulėtėjimo ir blogų baigčių nenustatyta [5, 103, 148, 182]. Visi tyrėjai nurodo, kad nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp kitų prenatalinių veiksnių (diabetas, motinos hipertiroidizmas, inkstų ir širdies ligos, motinos alkoholio ir vaistų vartojimas, motinos lėtinės ligos, poli- ar oligohidramnionas, priešlaikinio vaisiaus vandenų nutekėjimas > 24 val., motinos kraujavimas trečią nėštumo trimestrą, pernešiojimas, placentos pirmeiga, Rh izoimunizacija) ir blogų baigčių po AG [5, 148, 182, 272].

Intranataliniai rizikos veiksniai

Intranataliniai rizikos veiksniai analizuoti aštuoniuose tyrimuose [5, 50, 103, 148, 171, 182, 227, 272]. Vienu iš dažniausiai blogų baigčių po AG rizikos intranatalinių veiksnių nurodoma *skubi cezario pjūvio operacija dėl vaisiaus distreso*. Kai atliekama skubi cezario pjūvio operacija dėl vaisiaus distreso (pokyčiai kardiogramoje gimdymo metu (užsitęsusi

bradikardija, variabilios ar vėlyvosios deceleracijos) ir mekonijus vaisiaus vandenyse), blogų baigčių galimybė padidėja nuo 1,8 [272] iki 53,5 karto [171] (1.5.1.3 lentelė). Okereafor ir bendraautorijų duomenimis, blogos baigtys stebėtos net 73 proc. naujagimių, patyrusių AG, skubios Cezario pjūvio operacijos pagalba dėl vaisiaus distreso ir tik 9 proc. – sveikų naujagimių grupėje ($p < 0,0001$) [182]. Švedijoje atlikto tyrimo duomenimis, 42 proc. sergančių VCP vaikų ir 50 proc. vaikų, turinčių pažinimo funkcijų sutrikimų, gimė skubios cezario pjūvio operacijos metu. Tyrėjai nurodo, kad tik 13 proc. sveikų kontrolinės grupės vaikų gimė skubios cezario pjūvio operacijos metu [148].

Kelių tyrimų duomenimis, *pokyčiai kardiokogramoje* nesisiejo su 1 metų [50] ir 15 metų [148] vaikų blogomis baigtimis. Tik Gurbuz ir bendra autoriai nurodo, kad esant vėlyvosios deceleracijos, 2 metų amžiaus vaikams blogos baigties galimybė beveik tris kartus didesnė (1.5.1.3 lentelė). Kiti pakitimai kardiokogramoje (ankstyvosios deceleracijos, variabiliosios deceleracijos) neturi įtakos blogoms baigtims po AG [103].

Dviejuose tyrimuose nurodoma, kad *mekonijus vaisiaus vandenyse* beveik tris kartus didina blogos baigties galimybę [103, 272] (3 lentelė). Okereafor ir bendraautorijų duomenimis, 54 proc. tiriamųjų, kurių baigtys buvo blogos, rasta mekonijus vaisiaus vandenyse, tačiau net 21 proc. – sveikų naujagimių grupėje ($p < 0,0001$) [182].

Dviejų tyrimų tyrėjai teigia, kad blogų baigčių po AG galimybė didėja beveik tris kartus, esant motinos karščiavimui gimdymo metu $> 38,1^{\circ}\text{C}$, beveik keturis kartus, esant kliniškai ir histologiškai patvirtintam chorionamnionitui [272], ir devynis kartus, esant placentos atšokai ar ūmiai kraujuojant gimdymo metu [103] (1.5.1.3 lentelė). Tačiau dviejų tyrimų tyrėjai nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp šių intranatalinių veiksnių ir blogų baigčių [5, 182]. Trijų tyrimų tyrėjai nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp gimdymo veiklos skatinimo ir blogų baigčių [5, 103, 182].

Naujagimystės laikotarpio rizikos veiksniai

Naujagimystės laikotarpio rizikos veiksniai analizuoti dešimtyje tyrimų [5, 50, 94, 103, 148, 182, 183, 227, 246, 272]. Tyrimų duomenimis, pagrindiniai nepalankūs rizikos veiksniai, sąlygojantys blogas baigtis išnešiotiems naujagimiams, patyrusiems AG, yra šie: naujagimio būklės pagal Apgar balai po 1, 5 min. nuo gimimo, virkštelės arterijos kraujo pH ir/ar BE pokyčiai, HIE II ir III stadijos, galvos smegenų HI pokyčiai, nustatyti ĮUGT ir/ar kitų neurovizualiniais tyrimais, ryškūs pokyčiai EEG bei traukuliai po gimimo.

Septyniuose tyrimuose *traukuliai po gimimo* nurodomi vienu pagrindinių blogų baigčių po AG rizikos veiksnių. Tyrėjų duomenimis, traukuliai po

gimimo statistiškai reikšmingai koreliuoja su blogomis baigtimis ($p < 0,002$) [5, 50, 94, 148, 227, 246, 272]. Caravale ir bendra autoriai nurodo, kad 1 metų amžiaus vaikams, patyrusiems AG ir po gimimo pasireiškus traukuliams, blogos baigtys buvo net 80 proc. atvejų [50]. Ajay J. Talati ir bendra autoriai teigia, kad blogos baigtys nustatytos 88 proc. tiriamųjų, kurie patyrė traukulius po gimimo [246], o Lindstrom ir bendra autoriai nurodo, kad visi tiriamieji, sergantys VCP, ir 77 proc. tiriamųjų, kurių sutrikusios pažinimo funkcijos, patyrė traukulius po gimimo [148]. Esant traukuliams po gimimo, blogų baigčių galimybė didėja nuo 10 iki 42 kartų [94, 272, 246] (1.5.1.3 lentelė). Kanadoje atlikto tyrimo, kurio imtis buvo 375 naujagimiai, duomenimis, jei traukuliai pasireiškia per pirmas keturias valandas po gimimo, blogų baigčių galimybė didėja 2 kartus [227] (1.5.1.3 lentelė). Talati ir bendra autoriai nurodo, kad jei traukuliai pasireiškia pirmą gyvenimo parą ir naujagimio virkštelės arterijos kraujo BE mažiau kaip -17 mmol/l, šių dviejų veiksnių, numatant blogas baigtis, jautrumas – 85 proc., specifiškumas – 75 proc., PTTV – 65 proc., PNTV – 90 proc. [246].

Vienu pagrindinių rizikos veiksnių, numatant blogas baigtis po AG, nurodomi *pakitimai smegenyse, nustatyti neurovizualinių tyrimų metu* (IUGT, KT, MRT) [50, 183, 246, 272]. Talati ir bendra autoriai teigia, kad net 75 proc. tiriamųjų, kurių baigtys buvo blogos, rasta pakitimų smegenyse: smegenų edema, išeminiai pakitimai parenchimoje, gumburų ir pamatinių ganglijų srityse, kraujosruvos į smegenų parenchimą. Esant minėtiems pakitimams, nustatytiems neurovizualinių tyrimų metu, blogų baigčių galimybė 2 metų amžiaus vaikams didėja net 51 kartą [246], o esant pakitimams, nustatytiems IUGT metu – beveik 18 kartų [272] (1.5.1.3 lentelė). Caravale ir bendra autoriai nustatė, kad IUGT radiniai, nustatyti 48-ą val. po gimimo, gerai koreliuoja su 1 metų vaikų blogomis baigtimis ($p = 0.0013$) [50]. Lai C. Ong ir bendra autorių duomenimis, net 92,3 proc. naujagimių, patyrusių AG, kurių baigtys buvo blogos, IUGT nustatyta pakitimų ($p < 0,002$). Tyrėjai nurodo, kad IUGT jautrumas – 92,3 proc., specifiškumas – 60 proc., PTTV – 54,5 proc., PNTV – 93,8 proc. [183]. Caravale ir bendra autorių tyrimo duomenimis, IUGT, atliekamo 48 val. amžiaus naujagimiams, numatant blogas baigtis, jautrumas – 54 proc., specifiškumas – 72 proc., o 7 parų amžiaus naujagimiams – jautrumas – 67 proc., specifiškumas – 83 proc. [50]. Nabil Al-Macki ir bendra autoriai nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp neurovizualiniais tyrimais rastų pakitimų ir blogų baigčių [5].

HIE ir jos sunkumas tyrėjų įvardijamas kaip svarbus veiksnys numatant blogas baigtis po AG 1 ir 2 metų amžiaus vaikams ($p < 0,05$) [5, 50, 103, 183]. Diagnozavus II ar III stadijos HIE, beveik 18 kartų didėja blogų baigčių galimybė [103] (1.5.1.3 lentelė). Caravale ir bendra autorių

duomenimis, esant I stadijos HIE – 14 proc. naujagimių baigtys buvo blogos, II-ai HIE stadijai – 33 proc., o III stadijos HIE – net 90 proc. [50]. Šio naujagimystės laikotarpio rizikos veiksnio, numatant blogas baigtis 1 metų amžiaus vaikams, jautrumas – 61,5 proc., specifiškumas – 84 proc., PTTV – 75 proc., PNTV – 80,8 proc. [183].

Keturi tyrimai rodo gerą *virkštelės arterijos kraujo pH ir BE rodmenų* koreliaciją su blogomis baigtimis [50, 182, 227, 246]. Okereafor ir bendra autoriai nurodo, kad 66 proc. tiriamųjų, kurių baigtys buvo blogos, virkštelės arterijos kraujo pH buvo mažiau kaip 7,00 ($p < 0,0001$) [182]. Caravale ir kolegos teigia, kad esant virkštelės arterijos kraujo pH 7,07(0,14) ir mažiau ($p = 0,0036$) ir/ar BE $-17,27(6,09)$ mmol/l ir mažiau ($p = 0,0003$) tikėtinos blogos baigtys [50]. Dviejų tyrimų duomenimis, esant virkštelės arterijos kraujo BE mažiau -16 mmol/l, blogų baigčių galimybė didėja 2 kartus [227], o esant BE mažiau -17 mmol/l – net 6 kartus [246] (1.5.1.3 lentelė). Al-Macki ir bendra autoriai nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp virkštelės arterijos kraujo pH bei BE rodmenų ir blogų baigčių [5].

Dviejų tyrimų autoriai nurodo, kad ryškūs pakitimai *EEG* (žemo voltažo aktyvumas ir/ar iškrūvis – slopinimas) gerai koreliuoja su blogomis 1 metų vaikų baigtimis ($p = 0,0001$) [50, 183]. Ong ir bendra autorių duomenimis, 53,8 proc. naujagimių, patyrusių AG, EEG buvo rasti ryškūs pokyčiai ($p < 0,001$). EEG, numatant blogas baigtis, jautrumas – 53,8 proc., specifiškumas – 100 proc., PPTV – 100 proc., PNTV – 80,6 proc. [183]. Caravale ir bendra autoriai nurodo, kad visiems naujagimiams, patyrusiems AG, kuriems esant dviejų ir septynių parų amžiaus buvo registruoti ryškūs pakitimai EEG, baigtys sulaukus vienerių metų buvo blogos. Iš jų mirė atitinkamai 57 ir 60 proc., 43 ir 40 proc. išsivystė VCP, epilepsija, protinės raidos sutrikimai, žievinis aklumas ar neurosensorinis kurtumas [50]. Al-Macki ir bendra autoriai negavo statistiškai reikšmingo ryšio tarp pakitimų EEG ir blogų baigčių [5].

Dėl naujagimio rizikos veiksnio – *būklės pagal Apgar skalę balų* – įtakos blogoms baigtims po AG vieningos nuomonės nėra. Keturi iš šešių tyrimų, analizavusių naujagimio rizikos veiksnius, nurodo, kad šis veiksnys svarbus, numatant blogas baigtis. Gurbuz ir bendra autoriai teigia, kad kai naujagimio būklė pagal Apgar mažiau nei 7 balų po 1 min. nuo gimimo, penkis kartus didėja blogų baigčių galimybė, kai mažiau nei 3 balų – net 13 kartų [103] (1.5.1.3 lentelė). Keturi tyrimai rodo, kad naujagimio būklė pagal Apgar po 5 min. statistiškai reikšmingai koreliuoja su blogomis baigtimis ($p = 0,01$) [50, 103, 246, 272]. Talati ir bendra autorių tyrimo duomenimis, kai naujagimio būklė pagal Apgar po 5 min. buvo 5 ir mažiau balų, blogų baigčių galimybė didėja beveik tris kartus [246]. Du kiti tyrimai rodo, kad kai naujagimio būklė pagal Apgar po 5 min. buvo mažiau nei 7 balai, blogų

baigčių galimybė – nuo 17 iki 33 kartų [246, 272]. Gurbuz ir bendraautorių duomenimis, kai naujagimio būklė pagal Apgar po 5 min. buvo mažiau kaip 3 balų, blogų baigčių galimybė išauga iki 28 kartų [103] (1.5.1.3 lentelė). Dviejų tyrimų tyrėjai nurodo, kad < 7 balai pagal Apgar po 1, 5 ir 10 min. nuo gimimo neturi įtakos blogoms baigtims [5, 148].

Tyrimų duomenimis, *gaivinimo poreikis* tik gimus naujagimiui, nesisieja su blogomis baigtimis [5, 50, 246]. Tačiau Prakesh S. Shah ir bendraautoriai nurodo, kad krūtinkaulio paspaudimų taikymas daugiau kaip 60 sekundžių ar jei spontaninis kvėpavimas atsistato vėliau kaip po 30 minučių po gimimo, blogų baigčių galimybė didėja 2 kartus. Jei naujagimiui gaivinimo metu prireikia adrenalino, taip pat 2 kartus didėja blogų baigčių galimybė [227] (1.5.1.3 lentelė).

Trijų tyrimų tyrėjai nurodo, kad *dauginis organų HI pažeidimas* nekoreliuoja su blogomis baigtimis [5, 50, 246]. Talati ir bendraautorių duomenimis, dauginis organų pažeidimas po AG buvo nustatytas tiek blogų baigčių, tiek ir gerų baigčių grupėse: kepenų pažeidimas – 47 proc. blogų baigčių ir 46 proc. gerų baigčių grupėse, širdies pažeidimas – 18 proc. blogų baigčių ir 47 proc. gerų baigčių grupėse, inkstų pažeidimas – 50 proc. blogų baigčių ir 53 proc. gerų baigčių grupėse ($p = 0,05$) [246].

Remiantis šios sisteminės literatūros apžvalgos rezultatais, pagrindiniai išnešiotų naujagimių blogų baigčių po AG rizikos veiksniai yra naujagimystės laikotarpio veiksniai: traukuliai po gimimo, HI pakitimai neurovizualiniuose tyrimuose, vidutinio sunkumo ir sunki HIE, virkštelės arterijos kraujo pH, BE pokyčiai ir ryškūs pakitimai elektroencefalogramose. Blogų baigčių galimybė, esant pokyčių neurovizualiniuose tyrimuose, padidėja 51 kartą, tik ĮUG tyrime – beveik 18 kartų; esant II ar III stadijos HIE – beveik 18 kartų; atsiradus traukuliams po gimimo – nuo 10 iki 42 kartų; esant virkštelės arterijos kraujo BE mažiau –17 mmol/l – 6 kartus. Prenataliniai rizikos veiksniai nesusiję su blogomis vėlyvosiomis baigtimis. Intranataliniai rizikos veiksniai – skubi cezario pjūvio operacija dėl vaisiaus distreso, mekonijus vaisiaus vandenyse, vėlyvosios deceleracijos, motinos karščiavimas gimdymo metu, kliniškai ir histologiškai patvirtintas chorionamnionitas – didina blogų baigčių po AG galimybę.

1.6. Išnešiotų naujagimio galvos smegenų brandumas

Gimusio išnešiotų naujagimio smegenyse visi branduoliai ir nerviniai laidai jau susiformavę. Neuronų skaičius maksimalus, jų migracija pasibaigusi. Po gimimo tęsiasi aksonų, dendritų, astrocitų augimas, atraminių ląstelių proliferacija ir mielinizacija. Išnešiotų naujagimio didžiųjų smegenų

pusrutulių paviršiuje jau visiškai susiformavusios pirminės ir antrinės vagos, pradėję formuotis tretinės vagos [100]. Visų galvinių nervų mielinizacija yra įvykusi. Mielinas susiformavęs nugaros smegenyse, pailgosiose ir užpakalinėse smegenyse (tilte ir smegenėlėse). Taip pat mielinizuoti vidinės kapsulės užpakaliniai pluoštai, žievė precentrinių ir užcentrinių vagų srityje. Prasidėjusi optinių laidų, optinės kryžmės ir optinių skaidulų mielinizacija [220, 258].

20 a. amžiaus pradžioje buvo žinoma, kad smegenų brendimas yra iš anksto nulemtas, tiksliai vykstantis reiškinys [256], tačiau ilgą laiką buvo neaiškus ryšys tarp funkcinio ir anatominio smegenų brandumo.

Naujagimių galvos smegenų pažeidimų apimtis priklauso nuo naujagimio gestacinio amžiaus [256]. Neišnešiotiems naujagimiams, patyrusiems asfiksiją gimstant, pažeidžiamos pusrutulių baltosios medžiagos zonos, esančios šalia šoninių skilvelių, nes dar nesusiformavę anastomozės tarp trumpųjų ir ilgųjų penetruojančių arteriolių. Išnešiotiems naujagimiams pažeidžiama baltoji smegenų medžiaga pagrindinių smegenų arterijų (priekinės, vidurinės ir užpakalinės) baseinuose, nes šiose zonose dar nesusiformavęs reikiamas kiekis anastomozių tarp šių arterijų [100, 267].

Back ir bendraautorių tyrimo duomenimis, kuo naujagimis mažiau brandus, tuo mažesnis jo kapiliarų vazodilatacinės pajėgumas – dėl to smegenyse nesusikaupia didesnis kiekis kraujo ir išemija gilėja [17]. Naujagimių neuronai nebrandūs, turi daugiau neurotransmiterių receptorių, jų funkcija aktyvesnė, todėl neuronai greičiau pažeidžiami. Manoma, kad oligodendrocitai taip pat dėl nebrandumo jautresni hipoksijai ir išemijai.

Išnešiotų naujagimių smegenų skirtingų struktūrų brandumas nevienodas. Intensyvesnė kraujotaka ir aktyvesnis metabolizmas yra brandesnėse smegenų struktūrose [27, 256]. Smegenų metabolizmo brendimas prasideda antrą nėštumo trimestrą. Trečio trimestro pradžioje gumburų ir kamieno srityje registruojamas didesnis metabolinis aktyvumas. Nuo trečio trimestro vidurio iki 40 nėštumo savaitės kamieno, gumburų, pamatinių ganglijų ir žievės priešcentrinių ir užcentrinių vagų srityse registruojamas didžiausias metabolinis aktyvumas [29, 92].

Pirmo gyvenimo mėnesio pabaigoje suintensyvėja metabolizmas žievės regos zonose, nuo trečio iki ketvirto gyvenimo mėnesio kitose žievės dalyse [27]. Dėl visų minėtų priežasčių naujagimių galvos smegenys pažeidžiamos ne tose zonose kaip vyresnių vaikų ir suaugusiųjų. HI insultas išnešiotiems naujagimiams pažeidžia baltąją medžiagą, gumburus ir pamatinius ganglijus, vidinės kapsulės užpakalinį pluoštą, skliauto ragą, kamieno, tilto branduolius ir žievę [92].

1.7. Išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų patomorfologija ir sonografiniai požymiai

Asfiksijos metu vyrauja sisteminė hipotenzija, tačiau vienos naujagimių galvos smegenų struktūros pažeidžiamos labiau nei kitos. Tai priklauso nuo atskirų smegenų struktūrų brandumo, insulto trukmės ir sunkumo [232]. Nuo smegenų pažeidimo lokalizacijos priklauso vėlyvosios baigtys. Išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksiniai išeminiai pažeidimai gali būti pirminiai ir antriniai. Pirminiai pažeidimai gali vystytis labai greitai (citotoksinė edema) arba lėtai, esant keturioms smegenų perfuzijos fazėms: ankstyvoji hiperemija (minutės), perfuzijos sustojimas (trunka keletą valandų), reperfuzija (trunka keletą dienų), vėlyvoji hipoperfuzija [100, 267].

Pagal Volpe yra skiriamos keturios pagrindinės naujagimių galvos smegenų HI patomorfologinių pažeidimų grupės [267] (1.7.1 lentelė).

1.7.1 lentelė. Naujagimių galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų patomorfologinė klasifikacija (J. J. Volpe, 2008 m.) [267]

Pažeidimas	Apibrėžimas
Priestrėlinis (kraujagyslių baseinų ribų) smegenų pažeidimas	Abipusė žievės ir baltosios smegenų medžiagos požievinio sluoksnio nekrozė momeninėse ir užpakalinėse abiejų pusrutulių dalyse. Šis pažeidimas susiformuoja pagrindinių smegenų kraujagyslių baseinų ribų zonose
Periventrikulinė leukomaliacija	Baltosios smegenų medžiagos nekrozė prieskilvelinės parenchimos zonose
Židininė/daugiažidininė išeminė smegenų nekrozė, insultas	Visų smegenų struktūrų pažeidimas dėl insulto, sąlygoto kraujotakos persiskirstymo
Selektyvi neuronų nekrozė	Tai gliutamaterginių neuronų, kurie lokalizuojasi žievėje, požievio branduoliuose, tinkliniame darinyje, kamieno branduoliuose, žievėje, Amonio rage, smegenėlėse, nugaros smegenyse, pažeidimas

Smegenų brinkimas (citotoksinė edema, difuzinis hipoksinis išeminis smegenų pažeidimas ir smegenų nekrozė)

Tai greitas visų smegenų struktūrų pažeidimas dėl insulto, sąlygoto kraujotakos persiskirstymo. Šį naujagimių galvos smegenų pažeidimą autoriai aprašo atskirai, nes smegenų edema yra atskiras pažeidimas, kuris formuojasi labai greitai. Smegenys pradeda brinkti praėjus kelioms minutėms po insulto. Vystosi citotoksinė edema ir didėja veninė stazė. Sonografiniai šio pažeidimo požymiai: difuzinis, homogeniškai padidintas parenchimos echogeniškumas, suspausti šoniniai skilveliai, išnykusi kortikomeduliarinė diferenciacija, išnykusios vagos. Dažnai pastebimas ir pamatinių ganglijų

pažeidimas [100, 143, 267]. Antroje savaitės pusėje dėl neuronų nekrozės pradeda formuotis porencefalinės cistos, antrą gyvenimo savaitę ryškėja šoninių skilvelių bei trečio skilvelio plėtimosi požymiai (dėl pamatinių ganglijų ir gumburų neuronų nekrozės) – ventrikulomegalija *ex vacuo* [100, 143]. Esant smegenų edemai, smegenų perfuzija kinta, tyrėjai išskiria tris jos fazes: 1) normalios kraujotakos fazė; 2) didėja maksimalus sistolės greitis (Vs) ir galinis diastolės greitis (Vd), mažėja rezistentiškumo indeksas (RI); 3) mažėja galinis diastolės greitis (Vd), didėja rezistentiškumo indeksas (RI). Remiantis kelių tyrėjų duomenimis, galutinio diastolės greičio nebuvimas ar neigiami jo parametrai, aukštas RI yra smegenų mirties požymiai [43, 162], tačiau nepakanka duomenų šiems teiginiams patvirtinti. Literatūros duomenimis, dažniausios vėlyvosios smegenų edemos baigtys: spazminė hemiplegija, kvadriplegija ir/ar traukuliai [190].

Kraujagyslių baseinų ribų (KBR) pažeidimas

Dar 1953 m. Meyer įtarė, kad pusrutulių momeninių–užpakalinių dalių baltosios medžiagos pažeidimas formuojasi dėl nepakankamos vaskuliarizacijos tarp didžiųjų smegenų arterijų. Tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis rezultatai šį teiginį patvirtino: pažeidimas formuojasi dėl vidutinio sunkumo asfiksijos gimstant. 1994 m., tiriant išnešiotų naujagimių, patyrusių AG, smegenis MRT nustatyta baltosios smegenų medžiagos pažeidimų smegenų priekinės (*a. cerebri anterior*), vidurinės (*a. cerebri media*) ir užpakalinės (*a. cerebri posterior*) arterijų baseinuose [100]. Esant šiems pažeidimams vystosi VCP, pažinimo funkcijų sutrikimai [36, 224], dėl židininės vagų atrofijos gali pasireikšti epilepsija [266].

[UGT KBR smegenų pažeidimo požymiai: abipus padidėjęs parenchimos echotankis priestrėlinėse smegenų pusrutulių srityse, požievio srityje, paryškėjusi žievės ir parenchimos diferenciacija, dažniausiai priešcentrinio ir užcentrinio vingių zonose [100]. Dažnas ir pamatinių ganglijų bei gumburų pažeidimas dėl selektyvios neuronų nekrozės [100, 267]. Kadangi šis pažeidimas apima žievės motorinę dalį (priešcentrinis ir pocentrinis vingiai), vėliau pasireiškia viršutinių galūnių motorikos sutrikimas (spazminė kvadriplegija) [190, 267].

Selektyvi neuronų nekrozė

1986 m. pozitronų emisijos tomografija buvo nustatyti labai aktyvaus gliukozės metabolizmo procesai sveikų naujagimių priešcentrinio bei užcentrinio vingių zonose ir pailgosiose, užpakalinėse, vidurinėse smegenyse. Atlikus tyrimus su gyvūnų, vėliau, ir su žmonių naujagimiais, patyrusiais asfiksiją, rasta galinių smegenų pamato branduolių, gumburo, užgumburio, vidurinių smegenų pažeidimų. MRS nustatyta, kad šių pažeidimų susiformavimą lemia aktyvus gliukozės metabolizmas ir pakankama mieli-

nizacija šiose smegenų struktūrose. Nustatyta, kad pažeidimas pasireiškia naujagimiams, patyrusiems užsitęsusią asfiksiją, ir kliniškai pasireiškia koma, atonija, kamieno funkcijų, nugaros smegenų refleksų išnykimu. 1989 m. nustatyta, kad pažeidžiami ir nugaros smegenų priekinių ragų neuronai [100, 161, 190, 267]. Galimos selektyvios neuronų nekrozės formos – difuzinė forma, žievės ir pamatinių ganglijų bei pamatinių ganglijų ir smegenų kamieno pažeidimai. ĮUGT selektyvios neuronų nekrozės požymiai: dideli aiškių ribų didelio echogeniškumo homogeniški, tolygiais kontūrais, simetriški židiniai gumburo, uodeguotojo branduolio (*n. caudatus*), lęšinio branduolio (*n. lentiformis*), skliauto rago (*hypocampus*) srityse [100, 275]. ĮUGT nustatyti smegenų kamieno, smegenėlių pažeidimą ne visada galima, reikia naudoti papildomus akustinius langus. Jį esant galima įtarti, kai pastebimas padidėjęs echogeniškumas kamieno srityje. Selektivi neuronų nekrozė dažniausiai būna su kitais HI smegenų pažeidimais.

Židininis smegenų pažeidimas

Kraujosruvos smegenų parenchimoje, pamatinių ganglijų srityse, šoninių skilvelių kraujagysliniuose rezginiuose gali formuotis dėl ankstyvos hipereimijos (pirmą parą), ryškos reperfuzijos ir kapiliarų pažeidimo (nuo antros paros iki pirmos savaitės pabaigos) ir formuojantis naujoms kraujagyslėms (antrą trečią gyvenimo savaitę) [100]. Hipotenzija ir veninio kraujo sąstovis gali sąlygoti židininis infarktus ir sinusų trombozę [275].

Periventrikulinė leukomaliacija

Pirmasis šį smegenų pažeidimą aprašė Virchovas 1867 m. Po keleto metų Parrot pastebėjo, kad šis pažeidimas dažniausiai nustatomas neišnešiotiems naujagimiams. 1932 m. Rydberg įtarė, kad priežastis – nepakankama prieskilvelinių zonų vaskuliarizacija. Prieskilvelinėse zonose dėl nepakankamo kiekio anastomozų tarp ilgųjų ir trumpųjų penetruojančių arterijų, randasi nevaskuliarizuotų zonų. Esant sisteminei hipotenzijai ir daug kitų veiksnių (hipokarbijai, infekcijai) formuojasi šių zonų išeminis pažeidimas. Pagrindiniai pažeidimo komponentai: židininė nekrozė ir difuzinė gliozė, apimanti astroцитus ir mikrogliją. Periventrikulinė leukomaliacija gali būti difuzinė ir cistinė. ĮUGT požymiai: padidėjęs parenchimos echogeniškumas prieskilvelinėse zonose, išsilaikantis ilgiau nei 7 gyvenimo paras, gali formuotis leukomaliacinės cistos [100].

Pastarąjį dešimtmetį analizuojant išnešiotų naujagimių HI pažeidimus nustatyta kita lėto išnešiotų naujagimių hipoksinio išeminio smegenų pažeidimo rūšis – izoliuota žievės nekrozė ir pirminė leukomaliacija [100, 163, 170, 241].

Izoliuota žievės nekrozė būna kartu su užpakalinių smegenų (*metencephalon*) struktūrų pažeidimu. Pirmą kartą šį pažeidimą pastebėjo 1994 m.

Eken ir bendraautorai [80], tačiau mechanizmas nėra ištirtas. Būdingi ĮUGT požymiai: parenchimos požievio (*subkortikalinėse*) zonose sluoksniuoti padidėjusio echogeniškumo židiniai.

Pirminė leukomaliacija neapsiriboja tik baltosios smegenų medžiagos pažeidimu kraujagyslių baseinų ribų zonose, bet apima visas pusrutulių dalis. Tyrimai rodo, kad pažeidžiami aksonai dėl po asfiksijos besitęsiančių procesų smegenyse [163, 241]. Šio pažeidimo ĮUGT požymiai: difuziškai padidėjęs baltosios medžiagos echogeniškumas, žievė nepakitusi (hipoechogeniška). Pažeidimas ĮUGT matomas anksti – 2-ą parą ir progresuoja. Vėliau ryškėja skilvelių išsiplėtimas *ex vacuo*, dažnu atveju porencefalinės cistos nesiformuoja [100]. Miller ir bendraautorai, atlikę retrospektyvų tyrimą, nustatė, kad iš išnešiotų naujagimių, kuriems buvo pirminės leukomaliacijos požymių, 83,3 proc. 1–2 gyvenimo metais nustatyta sutrikusi psichomotorinė raida, 25 proc. – spazminė diplegija, 16,7 proc. – spazminė kvadripelgija [170].

Taigi, nors hipoksinė išeminė encefalopatija pasireiškia trimis klinikinėmis stadijomis, morfologinių HI smegenų pažeidimo formų yra daug ir jų variantai gali būti įvairūs.

2006 m. Didžiosios Britanijos radiologai, remdamiesi literatūros duomenimis, nurodė 5 išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimo formas:

- smegenų kamieno ir gumburų pažeidimas;
- pamatinių ganglijų, gumburų ir žievės pažeidimas;
- baltosios smegenų pusrutulių medžiagos priestrėlinis pažeidimas;
- plačiai išplitęs baltosios medžiagos pažeidimas su žievės pažeidimu ar be jo;
- Amonio rago pažeidimas [69].

1999–2007 m. Olandijoje Renate Swarte ir bendraautorai atliko perspektyvų tyrimą, kuriame analizavo išnešiotų naujagimių smegenų HI pažeidimo formas. AG patyrusiems išnešiotiems naujagimiams buvo atliekami ĮUGT ir MRT. Tyrėjai nustatė 6 galvos smegenų HI pažeidimo formas:

- giliosios pilkosios medžiagos pažeidimas ir ribotas žievės pažeidimas;
- giliosios pilkosios medžiagos pažeidimas ir išplitęs žievės pažeidimas;
- giliosios pilkosios medžiagos pažeidimas ir kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas
- izoliuotas kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas;
- izoliuotas baltosios smegenų medžiagos pažeidimas (leukomaliacija);
- izoliuota žievės nekrozė [242].

Nepakanka duomenų, kaip šios HI pažeidimo formos siejasi su asfiksijos sunkumu, gaivinimo apimtimi, HIE stadija.

1.8. Išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų sonografinių rodmenų dinamika

Naujagimių galvos smegenų pažeidimo formavimasis – ilgai trunkantis procesas, todėl remiantis klinikiniu neurologinės būklės vertinimu ir radiologiniais tyrimais sunku anksti nustatyti HI pažeidimų vietą ir apimtį. HIE klinika pasireiškia per pirmąsias 24–48 val. po insulto. Pokyčių smegenyse atsiranda tuo pačiu metu kaip ir klinikinių požymių, tačiau HI pažeidimų nustatymo laikas priklauso nuo radiologinio tyrimo galimybių [203].

Standartinė MRT, atlikta pirmą gyvenimo parą, pokyčių smegenyse nerodys. Magnetinio rezonanso spektroskopija (MRS) jau pirmą gyvenimo parą ir net praėjus keletui valandų po insulto galima nustatyti padidėjusį laktatų ir sumažėjusį N-acetilaspertato kiekį pažeistose smegenų struktūrose [30, 108]. Magnetinio rezonanso difuzijos vaizdavimo metodu jau pirmą gyvenimo parą galima nustatyti sumažėjusią gumburų difuziją, tačiau šio tyrimo rezultatai gali būti klaidingai neigiami [30].

Pirmų dviejų parų po insulto laikotarpiu ĮUGT nustatyti pokyčiai dažniausiai neryškūs, nes neuronų reakcija ir mikrokraujagysliniai pokyčiai vystosi ilgiau nei keletą parų. Smegenų edema prasideda praėjus pirmoms minutėms po insulto ir progresuoja iki 48–72 valandų. Kartais jau pirmą gyvenimo parą galima pastebėti smegenų edemos požymių: suspaustus šoninius skilvelius, paburkusią smegenų parenchimą, santykinai hipoechogeniškus uodeguotuosius branduolius. Antrą ir trečią gyvenimo parą po insulto ĮUGT galima nustatyti gumburų, pamatinių ganglijų padidėjusį echogeniškumą, kuris gali išlikti iki mėnesio [100].

Doplerografija pirmą gyvenimo parą nustatytas sumažėjęs rezistentiškumo indeksas (RI) atspindi sutrikusią autoreguliaciją [4]. Tyrėjų nuomone, padidėjęs galutinis diastolės greitis (Vd) atspindi vietinę ar difuzinę vazodilataciją, kurią sąlygoja padidėjęs pCO_2 kiekis dėl asfiksijos bei metabolitų kaupimasis [67, 250].

1.9. Radiologiniai tyrimai, naudojami išnešiotų naujagimių hipoksiniams išeminiams galvos smegenų pažeidimams nustatyti

1.9.1. Išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinų išeminių pažeidimų diagnostikos radiologiniais tyrimais raida

Siekiant nustatyti smegenų HI pažeidimų kilmę ir apimtį, būtina įvertinti AG kriterijus bei atlikti neuroradiologinius tyrimus [15]. Pagrindinis tyrimų tikslas – nustatyti HI galvos smegenų pažeidimus ir numatyti vėlyvasias psichomotorinės raidos baigtis. Anksti nustatčius smegenų pažeidimus, būtų galima laiku skirti gydymą ir ankstyvą abiliaciją, kad pagerėtų psichomotorinė raida. Išnešiotų naujagimių smegenų pažeidimo apimčiai pirmosiomis dienomis po gimimo įvertinti ir gauti prognozinės informacijos dažniausiai pasaulyje taikomi šie radiologiniai tyrimai: įprastinis ultragarsinis tyrimas, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, difuzinė magnetinio rezonanso tomografija ir magnetinio rezonanso spektroskopija [67, 165].

Naujagimiams pirmieji galvos smegenų *ultragarsiniai tyrimai* buvo atlikti 1970 m. pabaigoje A-režimu [65]. Pirmieji spausdinti darbai apie ĮUGT nustatytus AG patyrusių išnešiotų naujagimių galvos smegenų patologinius pokyčius pasirodė 1983 m. Po keleto metų Shen su bendraautoriais ir Voit su bendraautoriais aprašė smegenų pamatinių ganglijų ir gumburų didesnio echogeniškumo svarbą esant šioms būklėms. Tyrėjai nustatė, kad šie pokyčiai gali atsirasti 48–72 val. po insulto [72]. 1994–2001 m. atliktų tyrimų, duomenimis, ĮUGT geba nustatyti HI galvos smegenų pažeidimus išnešiotiems naujagimiams, lyginant su MRT, menka [40, 41, 46, 57, 130]. Tačiau daugelis tyrimų, kuriais vertintas ĮUGT efektyvumas, buvo retrospektyvieji, o ĮUGT nuo MRT skyrė gan ilgas laikas. Tuo tarpu naujagimio galvos smegenų pažeidimai gali reikšmingai pakisti netgi per kelias valandas. Kai pertrauka tarp tyrimų nedidelė, ĮUGT ir MRT duomenys atitinka gerai [67]. ĮUGT kokybė ir tikslumas priklauso nuo daugelio veiksnių: ultragarso aparato tinkamumo tirti naujagimio galvos smegenis, optimalių plokštumų ir akustinių langų naudojimo, tinkamų skenavimo protokolų, tyrėjo patirties [143].

Vis dėlto, nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus, ĮUGT turi trūkumų. Dėl mažų akustinių langų ultragarsinio galvos smegenų vaizdo kokybė gali būti bloga, todėl ne visada pavyksta vizualizuoti kai kurias smegenų struktūras ir galimus pažeidimus ar anomalijas [143]. Šiuo tyrimu gali būti sunku įvertinti užpakalinės kaukolės duobės struktūras, reikia naudoti papildomus akustinius langus, nėra galimybės įvertinti žievę momeninėse ir užpakalinėse smegenų dalyse. Gumburų bei pamatinių gang-

lijų HI pažeidimus ir židinius infarktus ĮUGT nustatyti galima, tačiau ne visada įmanoma įvertinti jų apimtį. Mielinizacijos ĮUGT metodu įvertinti negalima [63, 217].

Pagal 2002 m. Amerikos neurologijos akademijos ir Vaikų neurologų draugijos rekomendacijas, ĮUGT išnešiotų naujagimių HI galvos smegenų pažeidimams nustatyti taikytinas, nors jo galimybės diagnozuojant šią patologiją dar nėra gerai ištytos [165]. Daug tyrėjų teigia, kad ĮUGT yra svarbus neinvazinis tyrimo metodas naujagimių, ypač sunkios būklės, smegenų pažeidimams nustatyti [28, 67]. ĮUGT galima atlikti inkubatoriuje slaugomam, sunkiai sergančiam naujagimiui, kuriam taikomas DK; jei reikia, galima kartoti ir keletą kartų per parą smegenų pažeidimo dinamikai stebėti. Šiuo tyrimu galima tuoj po gimimo nustatyti įgimtas, vaisiui susiformavusias galvos smegenų anomalijas, pažeidimus [243]. Daug tyrėjų teigia, kad ĮUGT yra svarbus neinvazinis tyrimo metodas naujagimių, ypač sunkios būklės, galvos smegenų pažeidimams nustatyti [63, 67, 143].

Nuo 1979 metų pradėjo rasti pavienių spausdintų darbų apie AG patyrusių išnešiotų naujagimių galvos smegenų *kraujotakos* pokyčius. Keletas tyrėjų jiems nustatė mažą pulsacijos indeksą (PI) [18, 101, 259]. Olandijoje 1978 m. van Bel ir bendraautorius atliktu tyrimu nustatyta, kad, esant smegenų edemai, registruojamas padidėjęs kraujotakos greitis [260]. 1980–2000 m. sveikų išnešiotų naujagimių ir gimdymo traumą ar asfiksiją gimdymo metu patyrusių naujagimių galvos smegenų kraujotaką lygino tik keletas tyrėjų [39, 98, 164]. Pastarojo dešimtmečio literatūroje analizuota doplerografijos reikšmė numatant HIE stadiją, vėlyvasias baigtis, bet apstu prieštaravimų vertinant AG patyrusių naujagimių hemodinamikos pokyčius [116, 122, 132, 153, 154]. Daugelio tyrėjų nuomone, doplerografija galima įvertinti galvos smegenų kraujotakos pokyčius pirmosiomis paromis po asfiksijos, numatyti HIE stadiją bei vėlyvasias baigtis [67, 250, 263], tačiau šio tyrimo metodo reikšmė nėra gerai ištyta.

Pirmieji spausdinti darbai apie *magnetinio rezonanso tomografijos* reikšmę nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus pasirodė 1991–1996 m. JAV Susan E. Keeney su bendraautoriais analizavo radiologinių tyrimų – ĮUGT, KT ir MRT – reikšmę nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus. Tyrimo duomenimis, ĮUGT buvo nustatyta 79 proc., o KT – tik 41 proc. MRT diagnozuotų pažeidimų. Tyrėjai padarė išvadą, kad taikant MRT geriau nustatomi HI pažeidimai ir jų apimtis [130]. Francis G. Blankenberg su bendraautoriais analizavo ĮUGT, KT ir MRT reikšmę naujagimiams diagnozuojant intraskilvelines kraujosruvas ir išeminius pokyčius ir nustatė, kad MRT ir KT jautrumas didesnis nei ĮUGT [41]. 1997–2005 m. laikotarpiu atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad MRT nustatyti AG patyrusių išnešiotų naujagimių galvos smegenų pokyčiai stipriai siejasi

su klinicine HIE išraiška ir vėlyvąja baigtimi [3, 25, 38, 40, 60, 218]. Anksti (pirmąją gyvenimo savaitę) atliekant MRT galima nustatyti hipoksinius išeminius pažeidimus [124]. 1998 m. Barkovich su bendraautoriais pasiūlė išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimų, nustatytų MRT, vertinimo skalę, kuri gerai koreliavo su vėlyvosiomis baigtimis [25].

1999–2001 m. paskelbti tyrimų rezultatai apie *magnetinio rezonanso spektroskopijos* reikšmę vertinant AG patyrusių išnešiotų naujagimių galvos smegenų pažeidimus. JAV 1999 m. James A. Barkovich ir bendraautorių atliktame tyrime visiems šiems naujagimiams MRS buvo nustatytas padidėjęs laktatų ir sumažėjęs N-acetilaspartato kiekis smegenyse, o šie pokyčiai buvo susiję su vienerių metų amžiaus vaikų raidos būkle [24]. 2001 m. šių tyrėjų atlikto tyrimo duomenimis, pirmą gyvenimo parą atlikta MRS yra jautrus metodas nustatant hipoksinius išeminius pažeidimus [30]. Pastarųjų 5 metų literatūroje MRT rekomenduojama kaip pagrindinis tyrimas išnešiotų naujagimių HI pažeidimams nustatyti. Tyrėjų duomenimis, MRT nauda tiriant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus yra kur kas didesnė: galima įvertinti mielinizacijos, pilkosios ir baltosios smegenų medžiagų diferenciacijos pokyčius [36, 54, 55, 220]. Nors įrodyta, kad MRT (ir MRS) yra informatyvus naujagimių radiologinis tyrimas, jis brangus, daugelyje šalių sunkiai prieinamas. Kasdienėje praktikoje taikytini paprastesni ir lengvai prieinami radiologiniai tyrimai – IUGT bei doplerografija, nors šių tyrimų vertė ir nėra gerai ištirta. IUGT ir doplerografija padėtų atrinkti, kuriems naujagimiams reikia atlikti sudėtingą ir brangų tyrimą – MRT.

Kompiuterinė tomografija daugiau kaip 30 m. buvo pagrindinis ir labai vertingas diagnostikos metodas. Atlikus daug tyrimų paaiškėjo, kad pirmą gyvenimą savaitę taikytos KT duomenys su klinikiniais HIE požymiais ir vėlyvosiomis baigtimis koreliuoja blogai, o atliktos vėliau – gerai [1, 152, 225].

Lietuvoje išnešiotų naujagimių hipoksiniams išeminiams smegenų pažeidimams nustatyti dažniausiai atliekamas IUGT, retai – KT. Pastarųjų 5 metų laikotarpiu vis dažniau išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimo apimčiai nustatyti atliekama MRT.

1.9.2. Radiologinių tyrimų saugumas

Pastarojo dešimtmečio tyrimais nustatyta, kad mažos *kompiuterinės tomografijos* apšvitos dozės gali padidinti vėžio riziką, ypač vaikams [88, 226]. Vaikai yra 10 kartų jautresni jonizuojančiajai spinduliutei negu suaugusieji [234]. Labai jautrūs apšvitai yra vaikų skydliaukė, krūtų liaukinis audinys ir lyties organai [48]. Nors KT yra labai svarbus tyrimas pediatrijoje ir neona-

tologijoje, rengiantis jį atlikti būtina įvertinti tyrimo informatyvumo ir apšvi-
tos rizikos santykį [88]. Rekomenduojama netaikyti KT rutiniškai, o atlikti tik
esant būtinoms indikacijoms, naudoti vaikams leidžiamus, kūno svorį ati-
tinkančius parametrus [234]. Pažeidimams nustatyti reikia rinktis kitus, vaiko
sveikatai nepavojingus radiologinius tyrimus: IUGT ir MRT [226].

Iprastinis ultragarsinis tyrimas – vienas dažniausiai taikomų radiologinių
metodų naujagimiams tirti. Jis tebėra pagrindinis ir saugus radiologinis
tyrimas. Tobulėjant IUGT aparatų diagnostinėms galimybėms, didėja ir
galimų biologinių efektų naujagimio organizmui tikimybė. Tyrimais su
gyvūnais įrodytas neigiamas UG poveikis:

- šiluminis audinių poveikis;
- ertmių audiniuose susidarymas, kai oro dalelės su kontrastine medžiaga, kuri naudojama tyrimo metu, patenka į audinius;
- kraujavimas iš plaučių kapiliarų.

Kai vaisiaus audinių temperatūra ilgiau kaip 5 min. laikosi didesnė nei
41°C, jie gali būti pažeisti [32]. Audinių šiluminio poveikio galima išvengti
IUGT ir doplerografiją atliekant kuo trumpiau.

Pagrindinės IUGT ir doplerografijos saugumo vaikams nuostatos, remian-
tis Amerikos medicininio ultragarso instituto [85] bei Pasaulinės ultragarso
medicinoje ir biologijoje federacijos [32], rekomendacijomis, yra šios:

- tyrimas turi trukti kuo trumpiau;
- galios nustatymai – aparatūra turi būti suderinta taip, kad išeinančios akustinės bangos galia būtų minimali ($< 100 \text{ mW/cm}^2$);
- aktyvus UG jutiklis neturi būti laikomas vienoje paciento kūno paviršiaus vietoje, jei nėra būtino reikalo.

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra efektyvus ir universalus
tyrimo metodas. MR technologijos pritaikymas sparčiai plečiasi, jos vis
dažniau naudojamos įvairioms naujagimių ligoms diagnozuoti. Tai vienas
saugiausių radiologinių tyrimų. Tačiau, nepaisant to, naujagimiai gali būti
pažeidžiami daugelio galimų veiksmų, veikiančių MRT metu: radijo bangų
impulso, elektromagnetinio lauko, triukšmo [239]. Pernelyg didelis triukš-
mas tyrimo metu gali pakenkti besivystančiai klausos sistemai. Turi būti
naudojami ausų kamštukai ar naujagimių apsauginės ausinės. Naujagimiai
gali judėti net tada, kai miega. Galvutei fiksuoti naudojamos oro ar putų
pagalvės, suvystant į vystyklus sumažinama judėjimo miego metu galimybė
[220]. Būklės pokyčiams šio tyrimo metu gali turėti transportavimas, pa-
dėtis, slaugos stoka ir nuraminimo priemonės. MRT priderintas transportinis
inkubatorius padeda užtikrinti saugesnį naujagimio pervežimą ir kokybišką
slaugą tyrimo metu [239].

MRT pagrįsta elektromagnetinio lauko sąveika su vandenilio branduoliais (protonais). Radijo bangų impulsai naudojami nukreipti protonų sukimosi (precesija) audiniuose. Jie kaupiasi audiniuose šilumos energijos forma. Radijo bangų energijos koeficientas yra apibūdinamas specifiniu absorbcijos koeficientu, kuris matuojamas vatais kilogramui (W/kg). Remiantis rekomendacijomis, specifinis absorbcijos koeficientas smegenyse turi neviršyti 3 W/kg per kiekvieną 10 minučių laikotarpį. Šis koeficientas labai svarbus, tiriant naujagimius, nes jų termoreguliacija ribota. Kad naujagimis būtų apsaugotas nuo radijo bangų energijos pertekliaus kaupimosi ir nereikalingo temperatūros padidėjimo, negalima viršyti minėto koeficiento dydžio [203]. Tinkamas MRT skyrių darbuotojų pasirengimas taip pat turi didelės reikšmės, kad MRT naujagimiui būtų atlikta saugiai [220].

1.10. Radiologinių tyrimų reikšmė nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų pažeidimus

1.10.1. Sisteminė įprastinio ultragarsinio tyrimo, doplerografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos diagnostinių ir prognozininių galimybių, nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinius išeminius pažeidimus, apžvalga

Planuojant šį tyrimą, buvo atlikta sisteminė literatūros apžvalga, į kurią įtraukti mokslo literatūroje publikuoti tyrimai, analizavę IUGT, doplerografijos ir MRT diagnostines ir prognozes galimybes, nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus (pateikta spaudai – žurnalas „Medicina“).

Tyrimo medžiaga ir metodai

Įtraukimo į sisteminę apžvalgą kriterijai. Į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai, kuriuose pateikiami duomenys apie:

- radiologinių tyrimų (IUGT, doplerografijos ir MRT) diagnostikos galimybes, nustatant išnešiotų naujagimių HI galvos smegenų pažeidimus;
- radiologiniais tyrimais (IUGT, doplerografijos ir MRT) nustatytų smegenyse pokyčių sąsają su HIE stadija ir vėlyvosios psichomotorinės raidos baigtimis.

Duomenų rinkimas ir kokybės įvertinimas. Paieška atlikta šiose kompiuterinėse bibliografinėse bazėse: *Medline, Springer Link Information Service, Science Direct, Lippincott Williams & Wilkins, EBSCO Publishing*. Paieškos raktažodžiai: „asphyxia and cerebral blood flow velocity and Doppler

sonography“, „hypoxic – ischaemic encephalopathy, brain sonography“, „hypoxic-ischaemic encephalopathy, MRI“, „neurodevelopmental outcomes“. Atrinkti straipsniai pagal nagrinėjamą temą, publikuoti 1998–2008 metais. Ieškant straipsnių, o ne tik jų santraukų, kreiptasi į kai kurių straipsnių autorius. Pagal kompiuterinės paieškos metu rastą pavadinimą ir santrauką atmesti netinkami straipsniai. Pirmiausia buvo vertinamas tyrimo pavadinimas ir/ar santrauka ir sprendžiama dėl tyrimo įtraukimo į apžvalgą. Jeigu šios informacijos nepakakdavo sprendimui priimti, buvo analizuojamas visas publikuotų straipsnių tekstas.

Tyrimų kokybė vertinta pagal šiuos kriterijus:

1. Ar nurodoma tyrimo pradžia ir pabaiga?
2. Ar pateikiama tirtos populiacijos atrankos kriterijai?
3. Ar pateikiama neįtraukimo į tyrimą kriterijai?
4. Ar pateikiama radiologinio tyrimo atlikimo metodika?
5. Ar nurodytas radiologinio tyrimo atlikimo laikas?
6. Ar nurodyta radiologinių tyrimų vertinimo kriterijai?
7. Ar pateikta informacija apie vėlyvųjų baigčių vertinimo metodus?

Šeši ir daugiau teigiamų atsakymų rodė gerą tyrimo kokybę, 4–5 teigiami atsakymai – vidutinę, 3 ir mažiau – blogą tyrimo kokybę.

Iš straipsnių atrinkti duomenys apie HI smegenų pokyčių, nustatytų įprastiniu ultragarsiniu tyrimu, doplerografija ir magnetinio rezonanso tomografija, dažnumą, jų sąsają su HIE stadijomis bei vėlyvosiomis psichomotorinės raidos baigtimis ir apie šių radiologinių tyrimų vertinimo rodiklius (specifiškumo, jautrumo, prognozinės teigiamo ir neigiamo testo vertes).

Rezultatai

Pagrindinės tyrimų charakteristikos. Paieškos metu rasti 57 tyrimai, publikuoti 1998–2008 m. 40 tyrimų neįtraukti į apžvalgą, nes 11-oje lygintos MRT sekos ir metodai (difuzijos, FLAIR, T1, T2), 6 – analizuoti atskirų smegenų struktūrų pažeidimai, 5 – vėlyvųjų HIE baigčių vertinimo skales ir koreliaciją su MRT, 2 – MRT pokyčius taikant galvos smegenų hipotermiją, 4 – MRT atlikimo laiką 1–24 gyvenimo metais ar lygino MRT duomenis su patanatominių tyrimų duomenimis, 4 – į tiriamųjų grupes įtraukti ir neišnešioti naujagimiai, 8 – iš viso nesusiję.

Į sisteminę apžvalgą įtraukti 17 tyrimų iš 10 pasaulio šalių (1.10.1.1 lentelė). 6 tyrimai buvo atlikti Europos šalyse, 7 tyrimai – Azijos šalyse, 2 tyrimai – Jungtinėse Amerikos Valstijose, 2 tyrimai – Australijoje. Penkiuose tyrimuose analizuota MRT, viename – ĮUGT, viename – ĮUGT ir MRT, aštuoniuose – doplerografijos, dviejuose – ĮUGT ir doplerografijos diagnostinės ir prognozinės galimybės, nustatant išnešiotų naujagimių HI galvos

smegenų pažeidimus. Šeši tyrimai (35 proc.) buvo atvejo ir kontrolės [116, 117, 122, 132, 153, 154, 180], septyni (41 proc.) – koreliaciniai [38, 44, 127, 164, 169, 182], 3 tyrimai (18 proc.) – momentiniai [46, 41, 194] ir 1 (6 proc.) – kohortinis [89]. Visi tyrimai (100 proc.) pateikė vienos ar kelių gydymo įstaigų duomenis. Perspektyvieji buvo 14 tyrimų, retrospektyvieji – trys: analizuotos ligos istorijos ir radiologinių tyrimų (IUGT, MRT) vaizdai.

Į apžvalgą įtrauktų tyrimų imties dydis svyravo nuo 17 iki 500 tiriamųjų. Didžiausių imčių tyrimai buvo atlikti Jungtinėje Karalystėje (500 tiriamųjų) ir Australijoje (276 tiriamųjų). Kitų tyrimų imčių dydis svyravo nuo 20 iki 60.

1.10.1.1 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų bendroji charakteristika

Tyrimo autorius, atlikimo metai	Šalis	Tyrimo tipas	Tyrimo imtis	Imties sudarymo būdas	Tirtųjų kontingentas, atrankos kriterijai
Boo (2000) [46]	Malaizija	Perspektyvusis Kohortinis	104	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys HIE
Blankenberg (2000) [40]	JAV	Perspektyvusis Momentinis	47	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	28 – 41 sav. gestacijos naujagimiai, kuriems įtariama HIE
Okereafor (2008) [182]	Jungtinė Karalystė	Retrospektyvusis Koreliacinis	500	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, įtariant HIE
Boichot (2006) [44]	Prancūzija	Retrospektyvusis Koreliacinis	30	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys sunkia HIE
Jyoti (2005) [127]	Australija	Perspektyvusis Koreliacinis	20	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę PA, įtariant HIE
Fukuda (2005) [89]	Japonija	Perspektyvusis Momentinis	127	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	Išnešioti naujagimiai, patyrę AG
Miller (2004) [169]	JAV	Perspektyvusis Koreliacinis	173	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys HIE
Belet (2004) [38]	Turkija	Perspektyvusis Koreliacinis	24	Nenurodoma	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys HIE

1.10.1.1 lentelės tęsinys

Tyrimo autorius, atlikimo metai	Šalis	Tyrimo tipas	Tyrimo imtis	Imties sudarymo būdas	Tirtųjų kontingentas, atrankos kriterijai
Nishimaki (2008) [180]	Japonija	Perspektyvusis Atvejų ir kontrolės	17	Nenurodoma	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG
Liu (2007) [154]	Kinija	Perspektyvusis Atvejų ir kontrolės	40	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę PA, sergantys HIE
Liu (2007) [153]	Kinija	Perspektyvusis Atvejų ir kontrolės	40	Nenurodoma	37–40 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys HIE
Ilves (2004) [116]	Estija	Perspektyvusis Atvejų ir kontrolės	60	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	37–42 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG
Kirimi (2002) [132]	Turkija	Perspektyvusis Atvejų ir kontrolės	23	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia HIE
Pezzati (2002) [194]	Italija	Perspektyvusis Momentinis	120	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	24–41 sav. gestacinio amžiaus sveiki naujagimiai
Jongeling (2002) [122]	Australija	Retrospektyvusis Atvejo ir kontrolės	276	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	≥ 37 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys HIE
Meek (1999) [164]	Anglija	Perspektyvusis Koreliacinis	27	Tikimybinė paprastoji atsitiktinė	36–44 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG, sergantys HIE
Ilves (1998) [117]	Estija	Perspektyvusis Atvejo ir kontrolės	39	Nenurodoma	37–42 sav. gestacinio amžiaus naujagimiai, patyrę AG

I sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų kokybės įvertinimas. Beveik du trečdaliai (65 proc.) tyrimų buvo geros metodologinės kokybės (1.10.1.2 lentelė). Tik 65 proc. tyrėjų nurodė tyrimo trukmę, 76 proc. – imties sudarymo metodą. Tiriamųjų charakteristikos aprašytos 11 tyrimų (65 proc.).

Visuose tyrimuose (100 proc.) aprašytos radiologinių tyrimų metodikos, atlikimo laikas, radiologinių tyrimo duomenų vertinimo kriterijai, vėlyvųjų baigčių vertinimo metodai.

1.10.1.2 lentelė. Į apžvalgą įtrauktų tyrimų kokybė

Tyrimo autorius, atlikimo metai	Tyrimo trukmė	Imties sudarymo metodas	Tiriamųjų charakteristika	Radiologinio tyrimo atlikimo metodika	Radiologinio tyrimo atlikimo laikas	Radiologinių tyrimų duomenų vertinimo kriterijai	Vėlyvųjų baigčių vertinimo metodas	Tyrimo kokybė
Boo (2000) [46]	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Blankenberg (2000) [40]	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Okereafor (2008) [182]	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Boichot (2006) [44]	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Jyoti (2005) [127]	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Fukuda (2005) [89]	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Miller (2004) [169]	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Belet (2004) [38]	Ne	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Vidutinė
Nishimaki (2008) [180]	Ne	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Vidutinė
Liu (2007) [154]	Ne	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip	–	Vidutinė
Liu (2007) [153]	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip	–	Vidutinė
Ilves (2004) [116]	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Kirimi (2002) [132]	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Pezzati (2002) [194]	Ne	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip	–	Vidutinė
Jongeling (2002) [122]	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Meek (1999) [164]	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Gera
Ilves (1998) [117]	Ne	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Vidutinė

Tyrimų rezultatų palyginimas ir aptarimas

Tyrimų duomenys apie įprastinio ultragarsinio tyrimo diagnostines galimybes, nustatant išnešiotų naujagimių hipoksinius išeminius galvos smegenų pažeidimus

HI galvos smegenų pokyčių, nustatytų ĮUG tyrimu, ryšys su HIE stadijomis ir vėlyvosiomis psichomotorinės raidos baigtimis analizuotas tik trijuose tyrimuose [46, 122, 132] Vienaime tyrime buvo vertinti ĮUGT nustatyti pokyčiai 12-ą gyvenimo valandą, viename – 24 val., viename – 24 ir 72

val. po gimimo. Viename tyrime [40] buvo lyginami ĮUGT ir MRT, nustatant HI pažeidimus smegenyse išnešiotiems naujagimiams.

Ercan Kirimi ir bendraautorių duomenimis, atliekant ankstyvą ĮUGT 12-ą val. po gimimo, 47,7 proc. tirtųjų rasta echopokyčių (padidėjęs prieskilvelinės zonos echotankis, difuziškai padidėjęs parenchimos echotankis – edema), 43,7 proc. – be pokyčių, 8,6 proc. tirtųjų nustatytos kraujosruvos į skilvelius [132]. Ny Boo ir bendraautorių tyrimo duomenimis, AG patyrušiams naujagimiams atliekant ĮUGT 24 gyvenimo valandą pokyčių rasta 79,8 proc. tirtųjų, o kontrolinėje grupėje – 39,5 proc. ($p < 0,0001$). Pagrindiniai ĮUGT požymiai: difuziškai padidėjęs smegenų parenchimos echotankis – edema (38,7 proc.), padidėjęs parenchimos prieskilvelinės zonos echotankis (61,5 proc.), išnykusi žievės – baltosios medžiagos diferenciacija (26 proc.), suspausti šoniniai skilveliai (44,2 proc.), echogeniškas gumburas (30,8 proc.) Tačiau, tyrėjų duomenimis, anksti, pirmą gyvenimo parą, atliktu ĮUGT nustatyti pokyčiai nėra statistiškai reikšmingi prognoziniai požymiai numatant blogas vėlyvasias baigtis 1 m. amžiaus tiriamiesiems [46].

Brad Jongeling ir bendraautoriai analizavo ĮUGT tikslumo numatant vėlyvasias baigtis rodiklius. Nustatyta, kad, esant smegenų edemos požymių 24-ą val. po gimimo, 3 m. amžiaus tiriamiesiems blogos vėlyvosios baigtys (mirtis ar VCP) dažnesnės 24 kartus, o 72 val. po gimimo laikotarpiu – 11 kartų [122]. ĮUGT tikslumo rodikliai pateikti 1.10.1.3 lentelėje.

1.10.1.3 lentelė. Radiologinių tyrimų prognoziniai rodikliai

Radio- loginis tyrimo metodas	Požymis, laikas	Prognozuojama vėlyvoji baigtis	Specifiškumas	Jautrumas	PDTV	PNTV	p	Tyrimo autorius, metai
			proc.					
Įprastinis ultragarsinis tyrimas	Smegenų edema 24 val. po gimimo	Blogos baigtys 3 m. amžiaus	93	65	87	79	< 0,001	Jongeling (2002) [122]
	Smegenų edema 72 val. po gimimo	Blogos baigtys 3 m. amžiaus	92	49	71	82	< 0,001	Jongeling (2002) [122]
Dople- rografi- ja	Smegenų kraujotakos greičio pokyčiai (Vs, Vd) < 6 val. po asfiksijos	HIE sunkumas	44	78	58	–	–	Ilves (2004) [116]

1.10.1.3 lentelė tęsinys

Radio- loginis tyrimo metodas	Požymis, laikas	Prognozuojama vėlyvoji baigtis	Specifiškumas	Jautrumas	PTTV	PNTV	p	Tyrimo autorius, metai
			proc.					
Doplerografija	Smegenų kraujotakos greičio pokyčiai (Vs, Vd) < 6 val. po asfiksijos	Blogos baigtys 18 mėn. amžiaus	37	78	50	–	–	Ilves (2004) [116]
	Smegenų kraujotakos greičio pokyčiai (Vs, Vd) 12 ± 2 val. po asfiksijos	HIE sunkumas	65	90	60	94	< 0,005	Ilves (2004) [116]
	Smegenų kraujotakos greičio pokyčiai (Vs, Vd) 12 ± 2 val. po asfiksijos	Blogos baigtys 18 mėn. amžiaus	84	92	80	94	< 0,05	Ilves (2004) [116]
	RI < 0,56 24 val. po gimimo, esant HIE klinikiniams požymiams	Blogos baigtys 3 m. amžiaus	95	53	90	70	0,002	Jongeling (2002) [122]
	RI < 0,56 72 val. po gimimo, esant HIE klinikiniams požymiams	Blogos baigtys 3 m. amžiaus	95	33	71	78	< 0,001	Jongeling (2002) [122]
Magnetinio rezonanso tomografija	Periventrikulio signalo pakitimai ir pilkosios medžiagos pažeidimas 11 p. po gimimo	Blogos baigtys 4 m. amžiaus	44	100	75	100	-	Belet (2004) [38]
	Encefalomaliacija, periventrikulinė leukomaliacija ir atrofija 4 mėn. amžiaus vaikams	Blogos baigtys 4 m. amžiaus	100	87	100	82	–	Belet (2004) [38]
	Encefalomaliacija, periventrikulinė leukomaliacija ir atrofija 4 m. vaikams	Blogos baigtys 4 m. amžiaus	100	92	100	90	–	Belet (2004) [38]

Tyrimų duomenys apie magnetinio rezonanso tomografijos diagnostines galimybes, nustatant išnešiotų naujagimių hipoksinius išeminius galvos smegenų pažeidimus, ir jų prognozes galimybes

AG patyrusiems naujagimiams, sergantiems HIE, MRT nustatyti galvos smegenų pokyčiai ir jų ryšys su vėlyvosiomis psichomotorinės raidos baigtimis analizuoti 7 tyrimuose. Viena iš jų pateikiami ĮUGT ir MRT lyginamieji duomenys, nustatant HI galvos smegenų pažeidimus išnešiotiems naujagimiams.

Pagal Amerikos Neurologijos Akademijos kokybės standartų komiteto 2002 m. rekomendacijas, remiantis tyrimų duomenimis, siekiant numatyti vėlyvasias psichomotorinės raidos baigtis, MRT tikslinga atlikti pirmos savaitės pabaigoje po gimimo [165]. Visuose į sisteminę apžvalgą įtrauktuose tyrimuose vidutinis MRT atlikimo laikas – pirmos savaitės pabaiga – antros pradžia. Viena tyrimo, atliktame Turkijoje, MRT buvo atliekama 5–19 dieną po gimimo bei 4 mėn. ir 4 m. amžiaus tiriamiesiems; vertinti vėlyvieji HI pokyčiai.

Tyrėjų duomenimis, HIE sergantiems naujagimiams pirmos savaitės pabaigoje – antros savaitės pradžioje atliktose MRT pokyčių nustatoma nuo 75 iki 100 proc. tiriamųjų [38, 127, 169, 182]. Pagrindiniai pažeidimai: baltosios medžiagos kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas ir pamatinių ganglijų/gumburų pažeidimai, atskirai arba kartu. Rečiau rasti žievės pilkosios medžiagos ir vidinės kapsulės užpakalinio pluošto pažeidimai. Kraujagyslių baseinų ribų pažeidimo dažnumas į sisteminę apžvalgą įtrauktuose tyrimuose svyruoja nuo 23 iki 70,8 proc. [38, 127, 169, 182]: didžiausias – Turkijoje atliktame tyrime [38], mažiausias – Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime [182]. Vyraujančio ar izoliuoto pamatinių ganglijų ir gumburų pažeidimo dažnumas svyruoja nuo 26 proc. (JAV) iki 61 proc. (Jungtinėje Karalystėje). Difuziniai pamatinių ganglijų, gumburų, pusrutulių pilkosios, baltosios smegenų medžiagos ir vidinės kapsulės užpakalinio pluošto pažeidimai rasti nuo 14 iki 45 proc. tiriamųjų [127, 169, 182]. Nursen Belet ir bendraautorių duomenimis, naujagimystės laikotarpiu HIE sirgusiems naujagimiams, sulaukusiems 4 mėn. ir 4 m. amžiaus, dažniausiai nustatomi šie pažeidimai: encefalomaliacija, periventrikulinė leukomaliacija ir smegenų atrofija [38].

JAV Miller ir bendraautorių atliktame tyrime analizuota sąsaja su prenataliniais rizikos veiksniais, gaivinimo apimtimi, HIE stadija ir traukulių sunkumu. Tyrėjų duomenimis, prenataliniai rizikos veiksniai (motinos vaistai, gestacinis diabetas, priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas, preeklampsija, vaisiaus augimo sulėtėjimas) nepadaeda numatyti smegenų pažeidimų pobūdžio [169]. Naujagimio gaivinimo apimtis ($p = 0,32$; $p < 0,0001$), HIE sunkumo laipsnis ($p = 0,42$; $p < 0,0001$) ir traukulių sunkumas ($p = 0,41$; $p <$

0,0001) statistiškai reikšmingai susiję su pamatinių ganglijų/gumburų pažeidimu. Sąsaja tarp naujagimio gaivinimo apimtys ($p = 0,21$; $p < 0,006$), HIE sunkumo laipsnio ($p = 0,32$; $p < 0,0001$) ir traukulių sunkumo ($p = 0,29$; $p < 0,0001$) esant kraujagyslių baseinų ribų pažeidimui yra silpna [169].

Vienas iš radiologinių tyrimų uždavinių – numatyti vėlyvasias psichomotorinės raidos baigtis. Viena tyrime buvo vertintos vėlyvosios baigtys 12 ir 30 mėn. amžiaus, 3 tyrimuose – 12 mėn., viename – 4 m. amžiaus tiriamiesiems. Į sisteminę apžvalgą įtrauktuose tyrimuose buvo vertinama tiriamųjų neurologinė būklė ir protinė raida pagal Grifitso, Bayley skales ar PSO kriterijus.

HIE sergančių naujagimių galvos smegenų pažeidimai lemia skirtingus klinikinius požymius ir psichomotorinės raidos baigtis [169]. Jungtinėje Karalystėje, Australijoje ir Turkijoje atliktų tyrimų duomenimis, visiems tiriamiesiems, kuriems pirmos savaitės pabaigoje antros savaitės pradžioje atliktose MRT pokyčių nebuvo ar rasti nedideli periventrikulinės zonos baltosios medžiagos signalo pokyčiai, 12 mėn. ir 4 m. amžiaus nustatytos geros psichomotorinės raidos baigtys [38, 127, 182]. Gerų baigčių dažnumas svyruoja nuo 25 iki 55 proc. [38, 44, 127, 182], blogų – nuo 40 iki 62,5 proc. [38, 44, 127, 182]. Belet ir bendraautoriai nustatė, kad tiriamiesiems, kurių baigtys buvo blogos, diagnozuota VCP – 58,3 proc., protinės raidos sutrikimas – 50 proc., epilepsija – 33,3 proc. [38]. Miller ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad iš tiriamųjų, kuriems po gimimo dominavo *baltosios smegenų medžiagos kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas*, 18 proc. diagnozuoti protinės raidos sutrikimai, 11 proc. – funkciniai motorikos sutrikimai (spazminė kvadriparezė, hemiparezė ar triparezė) [169]. Prancūzijoje atlikto Christophe Boichot ir bendraautorių tyrimo duomenimis, smegenų edema MRT buvo nustatyta vienodai dažnai ir blogų, ir gerų baigčių grupėse (81 ir 86 proc.), izoliuotas pamatinių ganglijų ir gumburų pažeidimas dažniau – blogų baigčių grupėje (94 proc. ir 57 proc., $p = 0,018$) [44]. Esant *izoliuotam pamatinių ganglijų ir/ar gumburų pažeidimui*, 30 mėn. amžiaus tiriamiesiems dažnesni pažinimo ($p = 0,0007$) ir motorikos ($p = 0,0001$) sutrikimai nei esant kraujagyslių baseinų ribų pažeidimui [169]. *Izoliuoto gumburų pažeidimo, pamatinių ganglijų ir gumburų pažeidimo su vidutinio sunkumo baltosios medžiagos pažeidimu* atvejais 12 mėn. amžiaus tiriamiesiems nustatytas psichomotorinės raidos atsilikimas ar dipleginis cerebrinis paralyžius [182]. Iš naujagimių, kuriems buvo *pamatinių ganglijų ir gumburų pažeidimas*, 56 proc. 30 mėn. amžiaus diagnozuota spazminė kvadriparezė ir atsilikusi protinė raida (protinės raidos indeksas < 70) [169]. Rajeev Jyoti ir bendraautorių duomenimis, visų naujagimių, kuriems 7–10 parą MRT nustatyta *difuzinių pamatinių ganglijų ir gumburų ir baltosios medžiagos pažeidimų*, baigtys

sulaukus 12 mėn. amžiaus buvo blogos (VCP, protinės raidos atsilikimas) (PTTV – 90 proc.) [127]. Miller ir bendraautoriai nenustatė, kad difuzinį smegenų pažeidimą patyrusių naujagimių protinės raidos indeksas ir neuromotorinės būklė statistiškai reikšmingai skirtusi nuo naujagimių, kuriems buvo pamatinių ganglijų ir gumburų pažeidimas ($p > 0,1$) [169]. Blogų baigčių grupėje *smegenų žievės pažeidimų* (dažniausiai kaktinėse dalyse ir priešcentrinio vingio srityje) kartu su *pamatinių ganglijų ir gumburų pažeidimais* buvo 81 proc. atvejų, gerų baigčių grupėje – 21 proc. ($p = 0,01$). Šis pažeidimų derinys būdingas sunkiai AG [44]. Jyoti ir bendraautoriai nustatė, kad visų naujagimių, kuriems pažeistas *vidinės kapsulės užpakalinis pluoštas*, vėlyvosios baigtys buvo blogos [127]. Okeafor ir bendraautorių duomenimis, vidinės kapsulės pokyčiai pastebėti 93 proc. naujagimių, patyrusių pamatinių ganglijų ir gumburų bei skirtingos apimties baltosios medžiagos pažeidimus. 86 proc. jų baigtys buvo blogos – mirė ar diagnozuota VCP [182]. Tačiau Boichot ir bendraautoriai nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp vidinės kapsulės užpakalinių pluoštų pažeidimo ir blogų baigčių [44].

1.10.1.3 lentelėje pateikti MRT tikslumo rodikliai. Naujagimystės laikotarpiu MRT nustatyti pažeidimai numatant vėlyvasias baigtis 4 m. amžiaus vaikams turi didesnę neigiamą prognozinę vertę (jautrumas – 100 proc., specifiškumas – 44,4 proc., PTTV – 75 proc., PNTV – 100 proc.) [38]. Atliekant MRT 4 mėn. ir 4 m. amžiaus tiriamiesiems, sirgusiems HIE, buvo rasta leukomaliacijos, encefalomaliacijos ir smegenų atrofijos požymių. Visų jų baigtys sulaukus 4 m. amžiaus buvo blogos [38]. Rastas tik vienas tyrimas, kuriame buvo lyginami IUGT ir MRT, nustatant pokyčius smegenyse naujagimiams, kuriems įtariamas HI smegenų pažeidimas. Tyrėjų duomenimis, MRT ženkliai dažniau nustatytas HI žievės pažeidimas nei IUGT ($p < 0,001$), tačiau ir IUGT, ir MRT PNTV, numatant blogas baigtis 2 m. amžiaus tiriamiesiems, yra maža (58,8 proc.) [40].

Mūsų tyrimas parodė, kad daugelis tyrėjų naudingesniu tyrimu laiko MTR, o ne IUGT. Duomenų apie IUGT diagnostines ir prognozes galimybes bei IUGT ir MRT duomenų atitiktį nepakanka.

Tyrimų duomenys apie doplerografijos diagnostines galimybes, nustatant išnešiotų naujagimių hipoksinių išeminių galvos smegenų pažeidimus

I apžvalgą įtrauktų tyrimų duomenimis, perinatalinę hipoksiją patyrusiems naujagimiams, kuriems diagnozuota HIE, būna hemodinamikos pokyčių, kurie gali būti nustatomi doplerografija ir vertingi prognozuojant HIE sunkumą bei vėlyvasias baigtis. Rasta 10 tyrimų, analizavusių AG patyrusių išnešiotų naujagimių smegenų kraujotaką. Šėsiuose tyrimuose smegenų

kraujotaka tirta anksti – pirmą parą po gimimo [117, 132, 153, 154, 164, 194], viename – pirmą ir antrą parą [180], dviejuose tyrimuose – tris pirmąsias gyvenimo paras [89, 116].

Smegenų kraujotakos greičio parametrų Vs, Vd ir Vm kitimas po asfiksijos ir sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija, vėlyvosiomis baigtimis

Smegenų kraujotakos greitėjimas pirmas gyvenimo valandas po gimimo rodo normalią smegenų kraujotakos reakciją į postnatalinę aplinką [164]. Marco Pezzati ir bendraautoriai tyrė sveikų, stabilios būklės 24–41 sav. gestacinio amžiaus naujagimių priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotaką. Tyrėjai nustatė, kad kraujotakos greitis pirmas 2–8 val. statistiškai reikšmingai didėja, didėjant gestaciniam amžiui ir gimimo svoriui ($p < 0,0001$) [194]. Keletas tyrėjų nustatė, kad AG patyrusių naujagimių, sergančių HIE, priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos greitis yra mažesnis nei sveikų naujagimių [132, 154]. Ilves ir bendraautorių duomenimis, Vs ir Vd pokyčiai, registruoti *mažiau kaip 6 val.* po asfiksijos yra nespecifiniai, siekiant prognozuoti HIE sunkumą ar blogas vėlyvasias baigtis. 2–6 val. po gimimo ištyrę naujagimius, sirgusius vidutinio sunkumo ir sunkia HIE tyrėjai nenustatė reikšmingo skirtumo tarp Vs ir Vd pokyčių smegenų arterijose, reikšmingo skirtumo nebuvo tarp smegenų kraujotakos greičio pokyčių ir blogų vėlyvųjų baigčių (mirtis, sunkus neįgalumas) [116]. Doplerografijos tikslumo rodikliai pateikti 1.10.1.3 lentelėje.

Dalis tyrėjų teigia, kad smegenų kraujotakos tyrimas, atliktas 12–24 val. laikotarpiu po gimimo turi ženkliai didesnę prognozinę vertę [116, 117, 164]. Kraujotakos greitis skiriasi priklausomai nuo HIE sunkumo. Ilves ir bendraautorių tyrimo duomenimis, daugiau kaip 3 standartines derivacijas padidėjęs smegenų kraujotakos greitis 12 ± 2 val. po gimimo rodo ankstyvą sunkų smegenų kraujagyslių spazmą ir yra susijęs su sunkia HIE bei blogomis baigtimis [117]. Meek ir bendraautoriai nustatė, kad esant sunkiai HIE smegenų kraujotakos tūris pirmą parą po asfiksijos ženkliai didesnis nei esant vidutinio sunkumo HIE ($p=0,003$). Smegenų kraujo tūrio matavimas pirmą parą po asfiksijos yra jautrus rodiklis (jautrumas – 86 proc.), siekiant numatyti blogas vėlyvasias baigtis [164].

Priekinės, vidurinės ir pamatinės smegenų arterijos kraujotakos Vs, Vd ir Vm 12 ± 2 gyvenimo valandą buvo ženkliai didesni naujagimių, kurių baigtis buvo bloga (mirę ar sunki negalia) ($p < 0,005$), palyginti su kontrolės grupės [116]. Ilves ir bendraautorių nustatyti doplerografijos tikslumo rodikliai pateikti 1.10.1.3 lentelėje.

Dideli smegenų kraujotakos greičiai, registruojami gimusiems asfiksijos būklės naujagimiams *antrą gyvenimo parą* (24–48 val.) taip pat yra prognoziškai svarbūs, siekiant numatyti HIE sunkumą ir blogas baigtis. Ilves ir bendraautorių duomenimis, 24–36 val. po gimimo smegenų kraujotaka normalizavosi tiems naujagimiams, kuriems buvo lengva bei vidutinio sunkumo HIE ir normali ar lengvai sutrikusi psichomotorinė raida. Naujagimiams, sergantiems sunkia HIE, ir tiems, kurių vėlyvoji baigtis buvo bloga priekinės, vidurinės ir pamatinės smegenų arterijos kraujotakos Vs, Vd išliko statistiškai reikšmingai didesni, lyginant su lengva, vidutinio sunkumo HIE sergančiais ir kontrolės grupės naujagimiais ($p < 0,001$) [116]. 2008 m. Japonijoje atlikto tyrimo duomenimis, priekinės smegenų arterijos Vd nustatytas reikšmingai didesnis sunkią asfiksiją patyrusiems naujagimiams nei sveikiems ar patyrusiems vidutinę asfiksiją (19,8 ir 10,2 cm/s; $p < 0,05$). Tačiau tyrėjai nerado statistiškai reikšmingų Vs skirtumų tarp sunkią, vidutinę asfiksiją patyrusių ir sveikų naujagimių [180]. Sumio Fukuda ir bendraautoriai tyrė naujagimių, kurie patyrė AG, smegenų kraujotaką tris pirmąsias gyvenimo paras, matuodami jos greičio parametrus vidurinėje smegenų ir vidinėse miego arterijose. Jų duomenimis, naujagimiams, kurie patyrė perinatalinę asfiksiją, bet po gimimo nebuvo HIE požymių, o 1 m. amžiaus diagnozuotas cerebrinis paralyžius, pirmas paras po gimimo Vm buvo registruojamas ženkliai mažesnis nei HIE sirgusiems naujagimiams, kuriems cerebrinis paralyžius 1 m. amžiaus nediagnozuotas ($p < 0,05$). Tyrėjai nenustatė statistiškai reikšmingo Vm skirtumo tarp HIE sirgusių naujagimių, kuriems 1 m. VCP nebuvo ir kuriems buvo [89].

Smegenų arterijų RI kitimas po asfiksijos gimstant ir sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija, vėlyvosiomis baigtimis

Tyrimų duomenimis, RI yra svarbus smegenų kraujotakos parametras, vertinant smegenų perfuziją ir numatant HIE stadiją bei vėlyvasias psichomotorinės raidos baigtis [132, 153, 154, 180]. Jing Liu ir bendraautorių nuomone, pirmą parą mažas RI ($< 0,55$) ir smarkiai sulėtėjusi smegenų kraujotaka dažnesni sergant lengva HIE. Pirmą parą mažas RI ($< 0,55$) ir smarkiai pagreitėjusi smegenų kraujotaka dažniausiai registruojami patyrusiems vidutinio sunkumo ir sunkią HIE [153]. Ilves ir bendraautoriai nustatė, kad naujagimių, sergančių lengva ir vidutinio sunkumo HIE, kurių baigtis buvo gera, RI statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų naujagimių *2–6 val.* ir *12 val.* laikotarpiu po gimimo [116]. Tačiau, Kirimi ir Liu atliktų tyrimų duomenimis, HIE atvejais RI *12 val.* po gimimo ženkliai didesnis nei sveikų naujagimių ($p < 0,05$) [132, 154]. Priekinės, vidurinės ir pamatinės smegenų arterijos RI *24 val. po gimimo* sunkios HIE ar blogos vėlyvosios baigties

atvejais buvo registruotas reikšmingai mažesnis nei kontrolės grupėje ($p < 0,05$) [116]. Jongeling ir bendraautoriai analizavo RI vertę, numatant vėlyvasias baigtis ir nustatė, kad doplerografija registruoto mažo RI tikslumo rodikliai yra aukšti [122] (1.9.1.3 lentelė). Shigeru Nishimaki tyrimas taip pat rodo, kad 24–48 val. po gimimo priekinės smegenų arterijos RI patyrusiems vidutinę ir sunkią asfiksiją registruotas reikšmingai mažesnis negu kontrolės grupės naujagimiams (atitinkamai 0,52 ir 0,65; $p < 0,001$; 0,52 ir 0,7; $p < 0,001$) [180]. Mažas RI gali išlikti ilgesnį laiką, priklausomai nuo asfiksijos sunkumo [67], tačiau nerasta tyrimų duomenų, kaip ilgesnį laiką išsilaikantis mažas RI susijęs su HIE ir vėlyvosiomis baigtimis.

Apibendrinant literatūros apžvalgą, galima teigti, kad išnešiotų naujagimių HIE yra viena dažniausių sunkias pasekmes sukeliančių ligų, kurios ankstyva diagnostika ir abiliacija padėtų sumažinti vaikų neįgalumą.

Įvertinus literatūros šaltinių duomenis matyti, kad radiologinių tyrimų – ĮUGT ir doplerografijos – diagnostinės ir prognozinės galimybės nėra gerai ištirtos. Klinikiniame darbe dažniausiai taikomas radiologinis tyrimas yra ĮUG tyrimas. Apibendrinus literatūroje rastus duomenis apie ĮUG tyrimo galimybes, nustatant išnešiotų naujagimių HI galvos pažeidimus, galima daryti išvadą, kad nepakanka duomenų apie išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimo tipus, jų sąsajas su gaivinimo apimtimi, HIE stadija ir vėlyvosiomis psichomotorinės raidos baigtimis. Nerasta duomenų, kaip ĮUGT nustatyti HI pažeidimai siejasi su vaisiaus distreso požymiais, naujagimio kraujo šarmų ir rūgščių pusiausvyros rodmenimis.

Iki šiol atliktų mokslinių tyrimų duomenų nepakanka, kad būtų galima paaiškinti, kokie kraujotakos pokyčiai vyksta išnešiotų naujagimių smegenyse po AG, kaip kraujotakos parametrų pokyčiai koreliuoja su HIE sunkumu ir vėlyvosiomis baigtimis. Reikalingi papildomi tyrimai, kurie padėtų įvertinti doplerografijos diagnostinę ir prognozinę vertę, nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus, numatant vėlyvasias baigtis.

Nerasta Lietuvoje atliktų tyrimų, analizavusių ĮUGT ir doplerografijos diagnostinę ir prognozinę vertes, nors šie radiologiniai tyrimai Lietuvoje yra pagrindiniai, tiriant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus.

Nepaisant to, kad visuose 1990–2007 m. Amerikos ir Europos mokslinių draugijų ir komitetų priimtuose dokumentuose ĮUGT ir doplerografija taip pat yra pagrindiniai radiologiniai tyrimai, nustatant išnešiotiems naujagimiams galvos smegenų HI pažeidimus, duomenų apie jų diagnostinę vertę nepakanka. Nors daugelis tyrėjų naudingesniu laiko MTR, o ne ĮUGT, nepakanka duomenų apie ĮUGT diagnostines ir prognozes galimybes bei sąsają su MRT. Todėl ĮUGT ir doplerografijos galimybių, diagnozuojant HI galvos smegenų pažeidimus ir numatant vėlyvasias baigtis, nustatymas neabejotinai būtų naudingas ne tik Lietuvos, bet ir kitų šalių specialistams.

2. TIRTŲJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODIKA

Šis atvejo ir kontrolės tyrimas KMU/LSMU MA Neonatologijos klinikoje vykdytas nuo 2008 m. balandžio mėn. 15 d. iki 2011 m. birželio mėn. 30 d.

2.1. Tirtųjų kontingentas

Tirti naujagimiai, gulėję KMU Neonatologijos klinikoje 2008 m. balandžio mėn. iki 2010 m. birželio mėn. Atvejų grupę sudarė išnešioti (≥ 37 sav. gestacinio amžiaus) hipoksiją ar asfiksiją gimstant patyrę naujagimiai, kuriems buvo hipoksinių išeminių galvos smegenų pažeidimų rizika. Kontrolės grupę sudarė išnešioti (≥ 37 sav. gestacinio amžiaus) sveiki naujagimiai.

2.2. Įtraukimo į tyrimą kriterijai

Atvejų grupės naujagimių įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Išnešioti (≥ 37 sav. gestacinio amžiaus) naujagimiai, gimę hipoksijos ar asfiksijos būklės (reikėjo gaivinimo veiksmų; būklė pagal Apgar skalę po 5 min. nuo gimimo įvertinta ≤ 7 balais; virkštelės arterijos kraujo pH $< 7,2$ arba naujagimio kapiliarinio kraujo, tirta per pirmą valandą po gimimo, pH $< 7,3$).
2. Tėvai sutinka dalyvauti tyrime.

Kontrolės grupės naujagimių įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Išnešioti (≥ 37 sav. gestacinio amžiaus) naujagimiai, kuriems nereikėjo gaivinimo, būklė pagal Apgar skalę po 1 ir 5 min. įvertinta ≥ 8 balų.
2. Neserga jokia naujagimystės laikotarpiui būdinga patologija.
3. Tėvai sutinka dalyvauti tyrime.

2.3. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai

Atvejų grupės naujagimių neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Išnešioti (≥ 37 sav. gestacinio amžiaus) naujagimiai:
 - kuriems prenataliniu laikotarpiu diagnozuotos įgimtos sklaidos ar chromosomų anomalijos;
 - kuriems įtartos medžiagų apykaitos ligos;

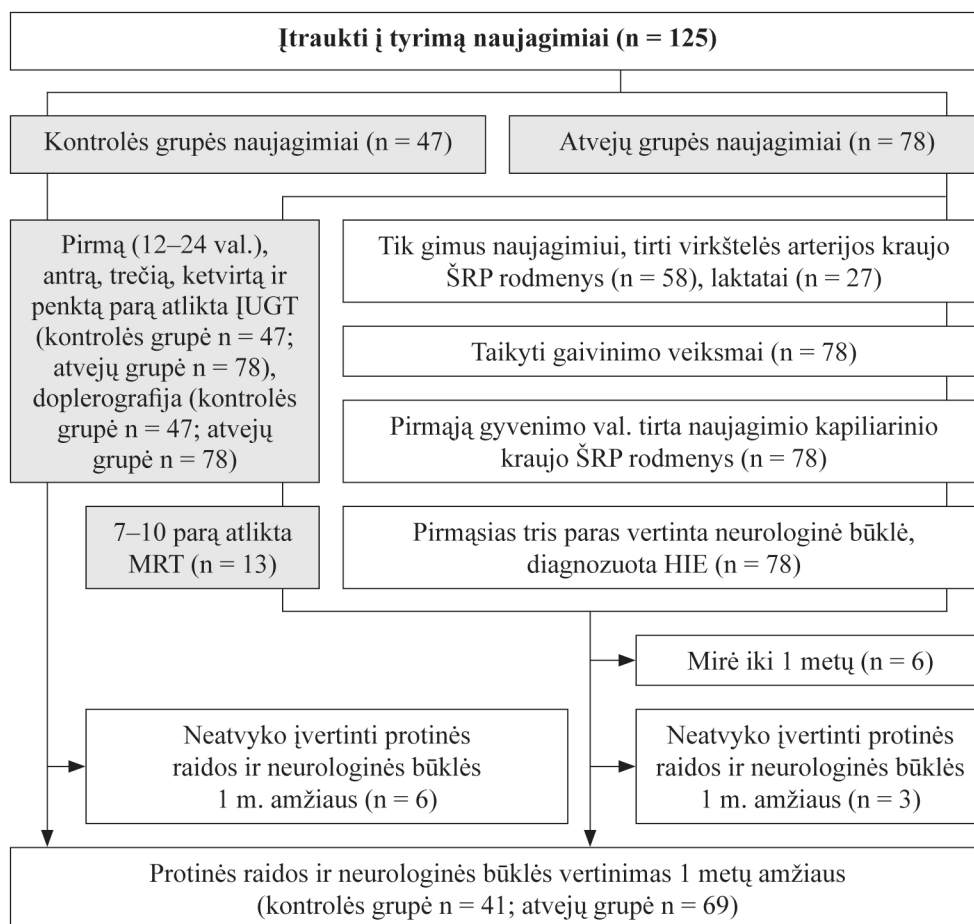
- pagimdyti Rh sensibilizuotų motinų, kuriems po gimimo diagnozuota hemolizinė liga;
 - sergantys įgimta smegenų infekcine liga ar sunkiu sepsiu su hemodinamikos sutrikimais.
2. Neišnešioti (≤ 36 sav. gestacijos) naujagimiai.
 3. Tėvai atsisako dalyvauti tyrime.

Kontrolės grupės naujagimių neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Išryškėjusi bet kokia naujagimystės laikotarpio patologija;
2. Tėvai atsisako dalyvauti tyrime.

2.4. Tyrimo metodika

2.4.1. Bendra tyrimo schema



2.4.1.1 pav. Tyrimo atlikimo schema

2.4.2. Išnešiotų naujagimių, kuriems įtariami hipoksiniai išeminiai galvos smegenų pažeidimai, radiologinių tyrimų (IUGT, DS, MRT) atlikimo metodika ir vertinimo kriterijai

Pirmam uždaviniui įvykdyti atvejų ir kontrolės grupės naujagimiams buvo atliekami galvos smegenų IUG tyrimas ir doplerografija. MRT buvo atliekama tiems atvejų grupės naujagimiams, kuriems nustatyta II ar III klinikinės stadijos HIE pagal vaikų neurologo rekomendacijas.

IUG tyrimas ir doplerografija buvo atliekami pirmą (12–24 val. po gimimo), antrą, trečią, ketvirtą ir penktą gyvenimo parą. Dalis atvejų grupės tiriamųjų buvo gimę kitose gydymo įstaigose ir atvežti gydyti į KMUK, todėl ne visais atvejais buvo sąlygos tyrimus atlikti per pirmąsias 12 val. Dėl šios priežasties pirmosios paros radiologinių tyrimų laikas pasirinktas 12–24 val. po gimimo.

IUG tyrimas buvo atliekamas skaitmeniniu ultragarsiniu aparatu *Xario SSA-660A (Toshiba)*, sektoriniu 5–9 mHz ir linijiniu 7–14 mHz jutikliais.

Smegenų struktūros vizualizuotos naudojant didžiojo ir mažojo momentų akustinius langus, taip pat papildomus smilkinkaulio ir speninio momentų. Smegenys vertintos vainikinėse (koronarinėse), strėlinėje (sagitalinėje), priestrėlinėse (parasagitalinėse) ir ašinėse (aksialinėse) plokštumose.

Smegenų struktūrų įprastinio ultragarsinio tyrimo vertinimo kriterijai

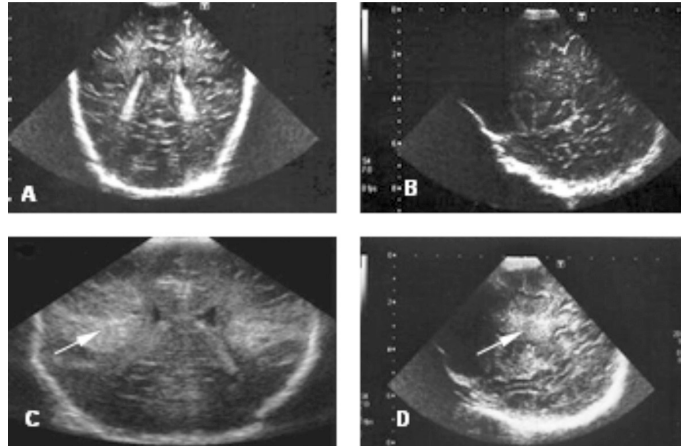
Įprastinio ultragarsinio tyrimo metu buvo vertinta:

- anatominės smegenų struktūros;
- smegenų brandumas;
- echogeniškumo tarp žievės ir baltosios medžiagos skirtumas (kortikomeduliarinė diferenciacija);
- žievės echogeniškumas;
- baltosios smegenų medžiagos echogeniškumas ir homogeniškumas;
- galinių smegenų pamato branduolių echogeniškumas ir homogeniškumas;
- skilvelių sistema: dydis, kontūras, likvoro echogeniškumas. Jei skilveliai išsiplėtę, atlikti jų matavimai;
- smegenų skysčio subarachnoidiniame tarpe echogeniškumas, subarachnoidinio tarpo plotis;
- vidurio linijos padėtis;
- užpakalinės kaukolės duobės struktūros, jų echogeniškumas ir homogeniškumas (smegenėlės, smegenų kojytės);
- patologiniai radiniai (kalcinatai, kraujosruvos).

Naujagimiams būdingi hipoksinio išeminio galvos smegenų pažeidimo ultragarsiniai požymiai suskirstyti į 5 grupes pagal atskiras smegenų struktūras.

1. *Smegenų pusrutulių parenchimos hipoksinio išeminio pažeidimo ultragarsiniai pokyčiai.*

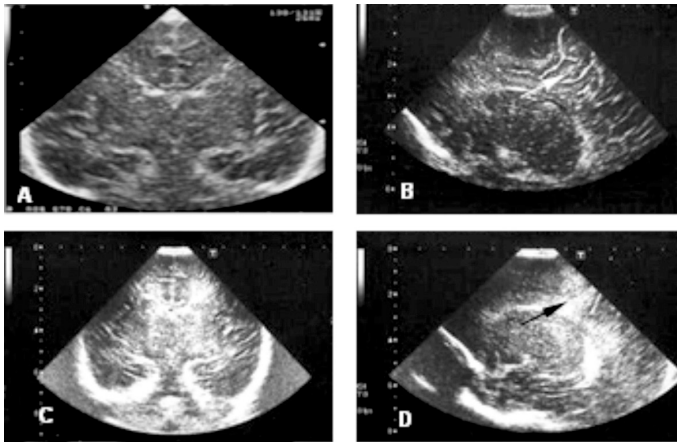
- a. *Kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas* (abipus padidėjęs parenchimos echotankis priestrėlinėse smegenų pusrutulių srityse, požievio srityje, paryškėjusi žievės ir parenchimos (*kortikomeduliarinė*) diferenciacija) (2.4.2.1 pav.).



2.4.2.1 pav. *Kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas.*

A – sveiko išnešiotą naujagimio parenchimos echotankis (vainikinė plokštuma); B – sveiko išnešiotą naujagimio normali kortikomeduliarinė diferenciacija (priestrėlinė plokštuma); C – AG patyrusio išnešiotą naujagimio kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas (vainikinė plokštuma), D – AG patyrusio išnešiotą naujagimio paryškėjusi kortikomeduliarinė diferenciacija (priestrėlinė plokštuma).

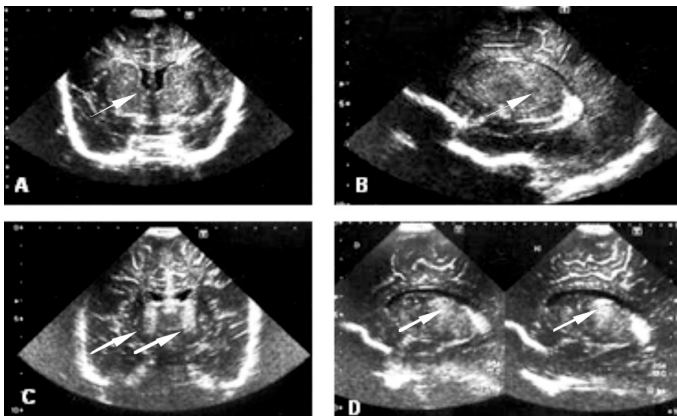
- b. *Smegenų pusrutulių parenchimos difuzinis hipoksinis išeminis pažeidimas – edema* (išnykusi žievės ir parenchimos diferenciacija, difuziškai padidėjęs parenchimos echotankis, nediferencijuojami vagos ir vingiai, suspausti šoniniai skilveliai išlieka ir praėjus daugiau kaip 24 val. po gimimo) (2.4.2.2 pav.).



2.4.2.2 pav. *Smegenų pusrutulių parenchimos difuzinis hipoksinis išeminis pažeidimas (edema)*

A – sveiko išnešio naujagimio parenchimos echotankis (vainikinė plokštuma); B – sveiko išnešio naujagimio normali žievės ir parenchimos diferenciacija (priestrėlinė plokštuma); C – AG patyrusio išnešio naujagimio parenchimos difuzinis HI pažeidimas (vainikinė plokštuma); D – AG patyrusio išnešio naujagimio išnykusi žievės ir parenchimos diferenciacija, suspausti šoniniai skilveliai (priestrėlinė plokštuma).

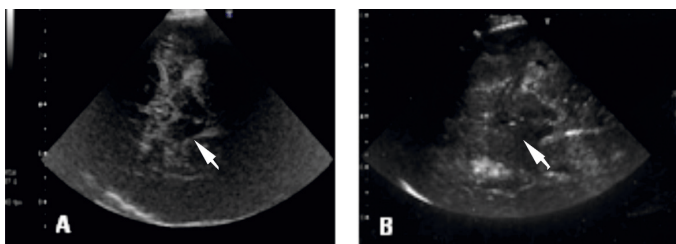
2. **Galinių smegenų pamato branduolių (gumburų ir pamatinių ganglijų) hipoksinis išeminis pažeidimas** (gumburų ir/ar pamatinių ganglijų echogeniškumas padidėjęs (echogeniškumas toks pat kaip kraujagyslinio rezginio), kontūrai taisyklingi, pažeidimas abipus simetriškas) (2.4.2.3 pav.).



2.4.2.3 pav. *Galinių smegenų pamato branduolių (gumburų ir pamatinių ganglijų) hipoksinis išeminis pažeidimas*

A, B – sveiko išnešio naujagimio gumburų ir pamatinių ganglijų echovaizdai (vainikinė ir priestrėlinė plokštumos); C, D – AG patyrusio išnešio naujagimio gumburų ir pamatinių ganglijų HI pažeidimas (vainikinė ir priestrėlinė plokštumos).

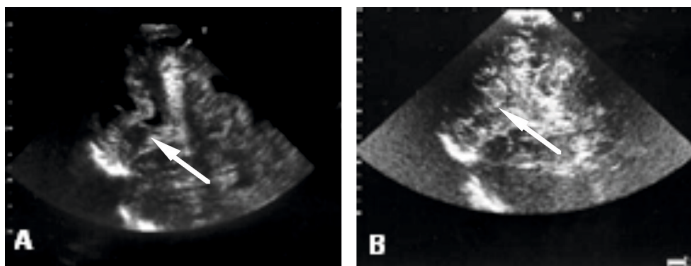
3. ***Vidurinių smegenų hipoksinis išeminis pažeidimas – smegenų kojų edema*** (smegenų kojų blogai diferencijuojamos, jų kontūras išplaukęs) (2.4.2.4 pav.).



2.4.2.4 pav. Vidurinių smegenų hipoksinis išeminis pažeidimas – smegenų kojų edema

A – sveiko išnešio naujagimio smegenų kojų echovaizdas (ašinė plokštuma, smilkaulio echolangas); B – AG patyrusio išnešio naujagimio smegenų kojų edema (ašinė plokštuma, smilkinkaulio echolangas).

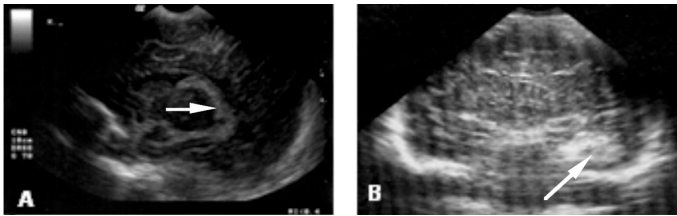
4. ***Smegenų kamieno hipoksinis išeminis pažeidimas – smegenėlių edema*** (smegenėlių echotankis padidėjęs, jų kontūras išplaukęs) (2.4.2.5 pav.).



2.4.2.5 pav. Smegenėlių edema

A – sveiko išnešio naujagimio smegenėlių echovaizdas (vainikinė plokštuma, speninės ataugos echolangas); B – AG patyrusio išnešio naujagimio smegenų kojų edema (vainikinė plokštuma, speninės ataugos echolangas).

5. ***Patologiniai radiniai: kraujosruvos į šoninius skilvelius*** (kraujagyslinis rezginys padidėjusio echogeniškumo, jo kontūras netolygus, su besiformuojančiomis cistomis), ***kraujosruvos į parenchimą*** – neaiškiais kontūrais padidėjusio echogeniškumo židiniai parenchimoje) (2.4.2.6 pav.).



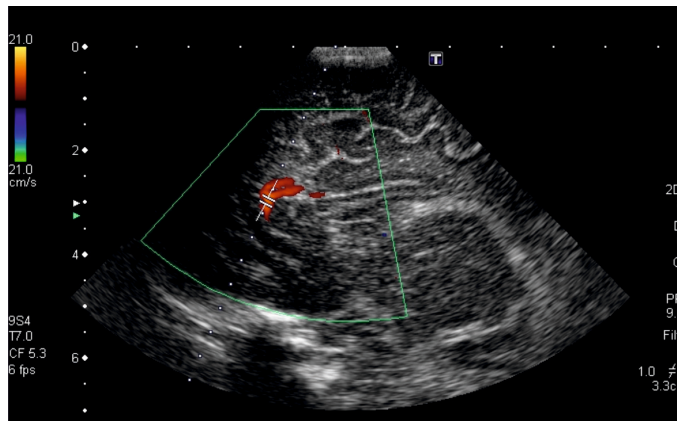
2.4.2.6 pav. Patologiniai radiniai

A – kraujosruva į šoninį skilvelį (priestrėlinė plokštuma); B – kraujosruva į parenchimą, pakaušinę dalį (priestrėlinė plokštuma).

UG tyrimu nustatyti pokyčiai, kurie neišnyko per dvi paras, laikyti HI pažeidimais. Jie suskirstyti į 5 grupes:

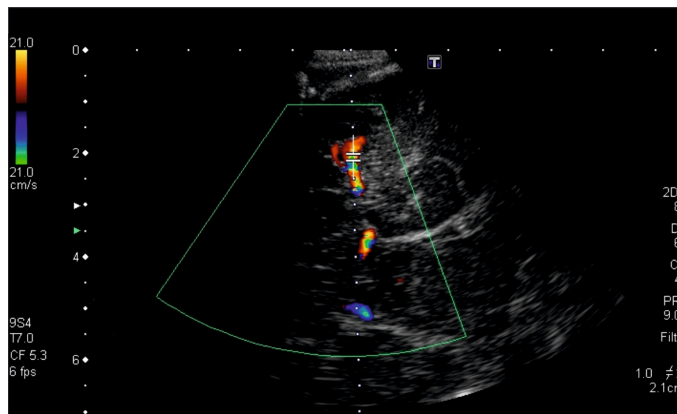
1. Kraujagyslių baseinų ribų (KBR) pažeidimas;
2. KBR ir gumburų ir/ar pamatinių ganglijų (KBR/G/BG) pažeidimas;
3. Smegenų edema ir gumburų ir/ar pamatinių ganglijų (E/G/BG) pažeidimas;
4. Smegenų edema ir gumburų ir/ar pamatinių ganglijų, smegenėlių ir kamieno (E/G/BG/S/K) pažeidimas;
5. Kraujosruvos į skilvelius ir/ar į parenchimą – kraujosruvos.

Doplerografija buvo atliekama skaitmeniniu ultragarsiniu aparatu *Xario SSA-660A (Toshiba)*, sektoriniu 5–9 MHz jutikliu tuo pačiu metu kaip ir UG tyrimas. Visiems tiriamiesiems smegenų kraujotakos greičio parametrai: maksimalus sistolės greitis (Vs), galinis diastolės greitis (Vd) ir rezistentiškumo indeksas (RI), buvo matuojami priekinėje smegenų arterijoje (kairėje ir dešinėje) ir vidurinėje smegenų arterijoje (kairėje ir dešinėje). Priekinė smegenų arterija abipus buvo vizualizuojama priestrėlinėse plokštumose nuskaitant per didįjį momenėlį. Kraujotakos greičio parametrai visiems tiriamiesiems buvo matuojami priekinės smegenų arterijos šakoje, esančioje priešais didžiosios smegenų jungties alkūnę (2.4.2.7 pav.).



2.4.2.7 pav. Prieikinės smegenų arterijos vizualizavimas

Vidurinė smegenų arterija abipus buvo vizualizuojama per dešinią ir kairią smilkinkaulius ašinėse plokštumose ties smegenų kojytėmis. Kraujotakos greičio parametrai visiems tiramiesiems buvo matuojami vidurinės smegenų arterijos proksimalinėje šakoje, šoninėje (Silvijaus) vagoje (2.4.2.8 pav.).



2.4.2.8 pav. Vidurinės smegenų arterijos vizualizavimas

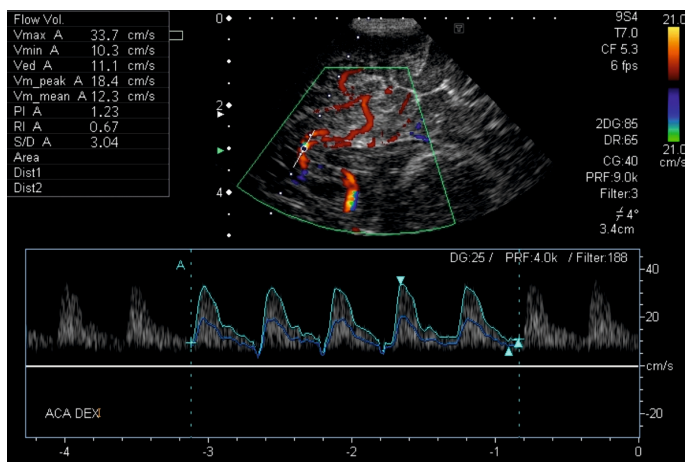
Insonacijos kampas buvo pasirenkamas kuo artimesnis 0° (ne daugiau kaip 15°). Spektrogramose matuoti 5 širdies ciklai. Doplerografijos ekspozicijos laikas kraujagyslėje neviršijo 60 sek., kad nebūtų peržengta saugi riba – 100 mW/cm^2 . Tyrimas buvo atliekamas ramybės būklės ar miegančiam naujagimiui.

Doplerografijos vertinimo kriterijai

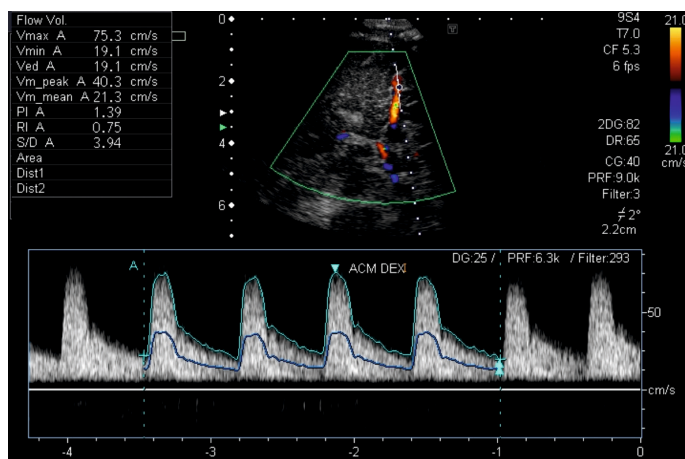
Doplerogramose vertinti smegenų kraujotakos greičio parametrai:

- maksimalus sistolės greitis (Vs);
- galinis diastolės greitis (Vd);
- rezistentiškumo indeksas (RI).

Šiuos parametrus ultragarsinis aparatas skaičiuoja automatiškai (2.4.2.9. ir 2.4.2.10 pav.).



2.4.2.9 pav. Smegenų kraujotakos greičio parametrų (Vs, Vd, RI) matavimas priekinėje smegenų arterijoje



2.4.2.10 pav. Smegenų kraujotakos greičio parametrų (Vs, Vd, RI) matavimas vidurinėje smegenų arterijoje

Literatūros duomenimis, sveikų išnešiotų naujagimių priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos greičio vidutiniai parametrai yra tokie: $V_s - 20-40$ cm/s, $V_d - 5-20$ cm/s, $RI - 0,6-0,8$ [100]. Kontrolės grupėje 1–5 parą šie parametrai kaip tik tokie ir buvo.

Atvejų grupės naujagimių V_s vidurkiai suskirstyti į tris grupes:

- $V_s - 20-40$ cm/s (norma);
- $V_s < 20$ cm/s (sulėtėjusi kraujotaka);
- $V_s > 40$ cm/s (pagreitėjusi kraujotaka).

Atvejų grupės naujagimių V_d vidurkiai suskirstyti į tris grupes:

- $V_d 5-20$ cm/s (norma);
- $V_d < 5$ cm/s (sulėtėjusi kraujotaka);
- $V_d > 20$ cm/s (pagreitėjusi kraujotaka).

Atvejų grupės naujagimių RI vidurkiai suskirstyti į keturias grupes:

- $RI - 0,6-0,8$ (normalus);
- $RI 0,56-0,59$ (sumažėjęs);
- $RI \leq 0,55$ (labai sumažėjęs);
- $RI > 0,8$ (padidėjęs).

MRT buvo atliekama 1.5 T stiprumo magnetinio lauko MRT aparatu *Siemens Magnetom Avanto* (*Siemens AG*). Taikytos standartinės, gamintojo rekomenduojamos tyrimo sekos. MRT metu naujagimis buvo slopinamas įprastine tvarka, dalyvaujant ir viso tyrimo metu prižiūrint Anesteziologijos klinikos personalui.

MRT vertinimo kriterijai:

- pakitęs signalas gumburo ir/ar pamatinių ganglijų srityje;
- pakitęs signalas kraujagyslių baseinų ribų srityse;
- pakitęs vidinės kapsulės užpakalinio pluošto signalas;
- kiti pažeidimai (kraujosruvos, cistos);
- pakitęs signalas kamieno srityje;
- pakitęs signalas smegenėlių srityje.

Visų tiriamųjų radiologinių tyrimų rodmenys buvo surašyti į mūsų sudarytus „Įprastinio ultragarsinio tyrimo protokolą“ (1 priedas) ir „Doplerografijos protokolą“ (2 priedas) bei „MRT protokolą“ (3 priedas). Gauti duomenys buvo perkelti į kompiuterines duomenų bazių laikmenas.

2.4.3. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsajos su laboratorinių tyrimų rodmenimis (virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų)

bei gaivinimo apimtimi nustatymo metodika ir vertinimo kriterijai

Antram uždaviniui įvykdyti nagrinėtos naujagimių ir jų motinų ligos istorijos pagal mūsų sudarytą „Ligos istorijos analizės protokolą“ (4 priedas), gauti duomenys perkelti į kompiuterines duomenų bazių laikmenas.

Nagrinėti šie klinikiniai duomenys:

- AG rizikos veiksniai;
- vaisiaus būklės vertinimo kriterijai (vaisiaus distreso požymiai (pakitęs bazinis dažnis, variabilinės deceleracijos, vėlyvosios deceleracijos), mekonijus vaisiaus vandenyse, virkštelės arterijos kraujo šarmų ir rūgščių pusiausvyros rodmenys – pH, BE, bikarbonatai ir laktatai);
- naujagimio būklės po gimimo įvertis pagal Apgar skalę, naujagimio kapiliarinio kraujo, tirtą pirmąją gyvenimo valandą, rūgščių ir šarmų pusiausvyros rodmenys (pH, BE, bikarbonatai). Laktatų kiekis kraujyje buvo tirtas tik keletui naujagimių, todėl šis rodiklis į tyrimą neįtrauktas;
- ką tik gimusio naujagimio gaivinimo veiksmai, jų apimtis.

Pagal KMU Akušerijos ir ginekologijos klinikoje patvirtintą gimdymo protokolą, esant nestabiliai vaisiaus būklei, tik gimusiam naujagimiui buvo imama kraujo iš virkštelės arterijos šarmų ir rūgščių pusiausvyrai bei laktatams ištirti. Pagal KMU Neonatologijos klinikoje 2005-09-16 patvirtintą Asfiksijos/hipoksijos/hipoksinės išeminės encefalopatijos diagnostikos ir gydymo protokolą Nr. P05NEOK007, visiems naujagimiams, kuriuos gimusius reikėjo gaivinti, per pirmą valandą po gimimo buvo atliekamas šarmų ir rūgščių pusiausvyros tyrimas.

Remiantis tarptautiniais susitarimais [52, 59, 107, 111, 156, 274], virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų bei laktatų ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE bei bikarbonatų rodmenys patologiniais (asfiksijos būklę atspindinčiais) laikyti, kai $\text{pH} < 7,0$ (sunki acidozė), $\text{BE} \leq -12 \text{ mmol/l}$, bikarbonatai $< 19 \text{ mmol/l}$, laktatai $> 6 \text{ mmol/l}$.

Visi atvejų grupės tiriamieji buvo gaivinti pagal Lietuvos Neonatologijos asociacijos 2007-03-23 patvirtintą „Naujagimio gaivinimo“ protokolą ir pagal KMU Neonatologijos klinikoje 2005-03-10 patvirtintą Naujagimio gaivinimo protokolą Nr. P05NEOK019.

Atvejų grupės naujagimiai buvo suskirstyti į 4 grupes pagal gaivinimo apimtį. Gaivinimo veiksmų reikėjo visiems tik gimusiems tiriamiesiems, jie buvo atliekami gimdymo palatoje arba operacinėje. Kadangi naujagimiai

gaivinti pagal 2005 m. gaivinimo rekomendacijas, gaivinimo trukmė ir gaivinimo veiksmų apimtis skyrėsi, priklausomai nuo poreikio:

- PGV grupės tiriamiesiems pradiniai gaivinimo veiksmai (PGV) buvo atliekami pirmąsias 30 naujagimio gyvenimo sekundžių ir kvėpavimas bei širdies veikla atsinaujino.
- PGV-DK grupės tiriamiesiems buvo taikoma 30 sek. PGV. Jei savaiminio kvėpavimo nebuvo ir/ar ŠSD išliko mažesnis nei 100 k./min., buvo atliekamas dirbtinis kvėpavimas (DK). Po to kvėpavimas ir ŠSD normalizavosi.
- PGV-DK-KP grupės tiriamiesiems 30 sek. taikyta PGV, nesant efekto, 30 sek. buvo atliekamas DK; ŠSD išlikus mažesniui nei 60 k./min., tęsiant DK, 30 sek. buvo atliekami krūtinkaulio paspaudimai (KP). Širdies veikla ir kvėpavimas atsinaujino.
- PGV-DK-KP-M grupės naujagimiams 30 sek. taikyta PGV; nesant efekto, 30 sek. buvo atliekamas DK; ŠSD išlikus mažesniui nei 60 k./min., 30 sek. buvo atliekami KP, tęsiant DK; ŠSD išlikus mažesniui nei 60 k./min., skirta adrenalino ar/ir fiziologinio tirpalo į virkštelės veną. Po šių veiksmų širdies veikla, retais atvejais, ir kvėpavimas, atsinaujino.

Išanalizuota penkias pirmąsias paras ĮUG tyrimu nustatytų HI pažeidimų ir doplerografija nustatytų smegenų kraujotakos greičio parametrų (Vs, Vd, RI) sąsaja su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų rodmenimis; naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų rodmenimis; gaivinimo apimtimi.

2.4.4. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos tarpusavio sąsajos bei sąsajos su klinikinėmis hipoksinės išeminės encefalopatijos stadijomis nustatymo metodika ir vertinimo kriterijai

Trečiam uždaviniui įvykdyti nagrinėtos naujagimių ligos istorijos pagal mūsų sudarytą „Ligos istorijos analizės protokolą“ (4 priedas). Pagal KMU Neonatologijos klinikoje 2005-09-16 patvirtintą Asfiksijos/hipoksijos/hipoksinės išeminės encefalopatijos diagnostikos ir gydymo protokolą Nr. P05NEOK007, visiems naujagimiams, kuriems po gimimo reikėjo gaivinimo veiksmų, pirmosiomis gyvenimo paromis vertinta neurologinė būklė, esant klinikiniam HIE požymiams, nustatoma HIE stadija.

Nagrinėtos naujagimių ligos istorijos ir tyrėjų dar kartą vertinti klinikiniai HI smegenų pažeidimo požymiai. HIE stadija buvo nustatoma remiantis modifikuota Sarnat ir Sarnat skale [223]:

- Lengva (I stadijos) HIE – pirmą parą po gimimo hipertonusas, sustiprėję sausgysliniai refleksai, silpnas čiulpimo refleksas.
- Vidutinio sunkumo (II stadijos) HIE – mieguistumas, hipotonija, sustiprėję sausgysliniai refleksai, silpnas čiulpimo refleksas, traukulinis aktyvumas; būklė trunka nuo dviejų iki 14 parų.
- Sunki (III stadijos) HIE – koma, traukuliai, atonija, išnykę sausgysliniai refleksai; pasireiškia nuo pirmųjų gyvenimo valandų ir gali tęstis savaites.

Gauti duomenys perkelti į kompiuterines duomenų bazių laikmenas.

Išanalizuota klinikinių HIE stadijų sąsaja su penkias pirmąsias gyvenimo paras ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais bei doplerografija nustatytais smegenų kraujotakos greičio parametrais (Vs, Vd, RI). Taip pat išanalizuotas ryšis tarp penkias pirmąsias gyvenimo paras ĮUG tyrimu nustatytų HI pažeidimų ir doplerografija nustatytų smegenų kraujotakos greičio parametrų (Vs, Vd, RI).

2.4.5. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos tikslumo rodiklių prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją ir optimalaus tyrimo laiko bei metodikų nustatymo metodika

Ketvirtam uždaviniui įvykdyti kasdien penkias pirmąsias gyvenimo paras atvejų grupės tiriamiesiems buvo atliekama galvos smegenų ĮUG tyrimas ir doplerografija.

Apskaičiuoti HI pažeidimų (KBR pažeidimas; KBR/G/PG pažeidimas; E/G/PG pažeidimas; E/G/PG/S/K) pažeidimas; kraujosruvos), kiekvieną parą ĮUG tyrimu nustatytų HI radinių bei doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų tikslumo rodikliai numatant HIE stadiją.

2.4.6. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsajos su vėlyvosiomis protinės ir neuromotorinės raidos baigtimis 1 metų amžiaus tiriamiesiems nustatymo metodika ir vertinimo kriterijai

Penktam uždaviniui įvykdyti vertinta neuromotorinė ir protinė raida 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamiesiems. Atvejų ir kontrolės grupės naujagimiai, sulaukę 12 ± 1 mėn. amžiaus, skambinant telefonu jų tėvams, buvo kviečiami atvykti į KMUK (nuo 2010-09 – į LSMU ligoninės KK) Nervų sistemos ligų ambulatorinį skyrių protinei raidai ir neuromotorinei būklei įvertinti.

Vaikų neurologas vertino neurologinę būklę, naudodamas standartizuotą neuromotorinio vertinimo skalę (5 priedas) [105].

Pagal neuromotorinio vertinimo skalę tiriamieji, įvertinus jų neuromotorinę raidą, buvo suskirstyti į 5 grupes: norma; neženkliai pakitę tonusas ar

refleksai; neženkliai pakitę tonusas ir refleksai; pakitę tonusas bei refleksai ir susilpnėjusi kūno bei galūnių jėga; spazminė kvadriparezė.

Vaikų psichologas vertino protinę raidą pagal Bayley kūdikių raidos vertinimo skalę (BSID-II), protinę skalę [37]. Skalę sudaro užduotys, padedančios įvertinti tiriamojo suvokimo gebėjimus, objektų pastovumo suvokimą, atmintį, išmokimą, problemų sprendimą, kalbos išraiškos ir suvokimo pradmenis, abstraktaus mąstymo formavimąsi, socialinius įgūdžius. Protinė raida laikyta normalia, kai protinės raidos indeksas (MDI) buvo > 85 ; lengvas protinės raidos atsilikimas, kai protinės raidos indeksas (MDI) – $70-85$ (-1 SN); ryškus protinės raidos atsilikimas, kai protinės raidos indeksas (MDI) < 70 (-2 SN) (6 priedas).

Gauti duomenys buvo perkelti į kompiuterines duomenų bazių laikmenas.

Ištirta penkias pirmąsias gyvenimo paras ĮUG tyrimu nustatytų HI pažeidimų sąsaja su 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamųjų neuromotorine ir protinės raida. Apskaičiuoti ĮUG tyrimu nustatytų HI pažeidimų tikslumo rodikliai numatant vėlyvąsias neuromotorinės ir protinės raidos baigtis. Išanalizuotas ryšys tarp penkias pirmąsias gyvenimo paras doplerografija nustatytų smegenų kraujotakos greičio parametrų (Vs, Vd ir RI) ir 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės ir protinės raidos.

2.5 Statistinė analizė

Mokslo literatūros duomenimis, naujagimių asfiksijos gimstant dažnumas svyruoja nuo 1 iki 9,4 atvejų 1000 išnešiotų gyvų gimusių naujagimių [86, 103, 172, 249], Lietuvoje 2007–2008 m. išnešiotų naujagimių asfiksijos gimstant dažnumas – 0,2 proc.

Tiriamosios imties tūris apskaičiuotas pagal formulę, esant 95 proc. patikimumui:

$$n = \frac{Z_p^2 v(1-v)}{\Delta^2}.$$

Nustatytas minimalus atvejų grupės imties tūris – 77 naujagimiai, į tyrimą įtraukti 78 naujagimiai. Visos imties tūris skaičiuotas esant patikimumui 95 proc., pasirinkus 80 proc. statistinę jėgą, kai atvejų ir kontrolės grupės santykis 1 : 0,6 [222].

Statistinė analizė atlikta naudojant kompiuterinį statistinių programų paketą „SPSS 13.0 for Windows“. Analizuojant duomenis, buvo skaičiuojamos aprašomosios statistikos, tikrinamos statistinės hipotezės apie skirtumus tarp vidurkių dažnumų. Tikrinant statistines hipotezes pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.

Remiantis parametriniu (Stjudento poriniu) ir neparametriniu (Vilkokso-no) kriterijais priklausomoms imtims, skirtumai tarp dešinės ir kairės priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos parametrų buvo artimi nuliui ir statistiškai nereikšmingi, todėl pasirinkti šių parametrų vidurkiai.

Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas vertintas chi kvadrato (χ^2) (tiksliai Fišerio arba Monte Karlo (mažoms imtims)) ir ranginės koreliacijos Kendalo kriterijumi. Siekiant nustatyti galvos smegenų kraujotakos parametrų (Vs, Vd, RI) sąsają su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatais bei laktatais ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatais, taikyta Pirsono, Spirmeno koreliacinė analizė ir tiesinės regresijos modelis. Siekiant nustatyti doplerografijos duomenų sąsają su gaivinimo apimtimi, klinikinėmis HIE stadijomis, neuromotorinės ir protinės raidos baigtimis 1 m. amžiaus tiriamiesiems, kontrolės ir atvejų grupės palygintos remiantis parametriniu Stjudento t ir neparametriniu Mano-Vitnio kriterijais. Atvejų tiriamosioms grupėms palyginti taikyta parametrinė ANOVA analizė ir neparametrinis Kruskalo-Voliso (χ^2 – chi kvadrato) kriterijus. Siekiant nustatyti, kurie vidurkiai tarpusavyje statistiškai reikšmingai skyrėsi, taikytas LSD daugkartinio lyginimo aposteriorinis kriterijus (*post hoc*). Taikytas randomizacijos (atsitiktinės atrankos) metodas: DK grupė randomizuota $n = 18$ PGV grupei; $n = 10$ DK-KP grupei ir $n = 20$ DK-KP-M grupei. Daugkartinį palyginimą išvados tikrintos, kai PGV-DK grupė $n = 54$ ir randomizuotam tiriamųjų skaičiui. Apskaičiuotas ĮUG tyrimo ir doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų jautrumas (tikimybė, kad sergančiam testas teigiamas) ir specifiškumas (tikimybė, kad sveikam testas neigiamas) bei teigiamojo ir neigiamojo testų vertės.

2.6 Etikos aspektai

Kauno regioninio Biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2008 m. vasario 19 d. (protokolo Nr. BE-2-12), sprendimu pritarta šio biomedicininio tyrimo vykdymui (7 priedas). Visų tiriamųjų atstovai (mama ir/ar tėtis) raštiškai patvirtino sutikimą dalyvauti tyrime, prieš tai susipažinę su tyrimo tikslu ir metodika (8 ir 9 priedai).

3. TYRIMO REZULTATAI

3.1. Tyrime dalyvavusių naujagimių charakteristika

Tiriamuoju laikotarpiu ištirti 125 išnešioti naujagimiai: 78 (62,4 proc.) atvejų grupės naujagimiai, gimę hipoksijos ar asfiksijos būklės, ir 47 (37,6 proc.) kontrolės grupės sveiki išnešioti naujagimiai. Tiriamuoju laikotarpiu tik 47 sveikų naujagimių tėvai sutiko dalyvauti tyrime. Pagrindinės atsisakymo dalyvauti tyrime priežastys buvo: galimas ultragarsinio tyrimo kenksmingumas ir nenoras, kad tik gimęs naujagimis būtų tyrinėjamas.

Visiems tiramiesiems buvo atlikta ĮUG tyrimas ir doplerografija 1-ą parą (12–24 val.), 2-ą, 3-ą, 4-ą ir 5-ą gyvenimo parą. Galvos smegenų MRT atlikta tik 13 (10,4 proc.) atvejų grupės naujagimių. 4 naujagimiai, sirgę II/III stadijos hipoksine išemine encefalopatija (HIE), mirė pirmą gyvenimo savaitę, 2 naujagimių tėvai atsisakė tyrimo, 14-ai MRT nebuvo atlikta dėl kitų aplinkybių. Kadangi tirtųjų MRT imtis buvo nepakankama, MRT vertės, nustatant HIE pažeidimus, nutarta neanalizuoti.

Tiriamuoju laikotarpiu mirė 6 atvejų grupės naujagimiai, iš kurių 5 (83,3 proc.) – nuo hipoksinio išeminio organų pažeidimo (3.1.1 lentelė). Vienas naujagimis mirė 7 mėn. amžiaus nuo neuroblastomos. 80 proc. mirusių dėl hipoksinio išeminio organų pažeidimo gimė skubios cezario pjūvio operacijos metu, visiems iki gimimo buvo nustatyti vaisiaus širdies dažnio ir ritmo pakitimai. 80 proc. mirusių dėl hipoksinio išeminio organų pažeidimo būklė pagal Apgar po 1 min. ir po 5 min. buvo įvertina 0 balų. Didelės apimties gaivinimas (PGV-DPV-KP-M) buvo taikytas 80 proc. mirusių dėl hipoksinio išeminio organų pažeidimo, visiems buvo diagnozuota III stadijos HIE. Virkštelės arterijos kraujo rūgščių šarmų pusiausvyros rodmenys buvo tirta tik 1 naujagimiui. Naujagimio kapiliarinio kraujo pH rodmenų vidurkis (standartinis nuokrypis) – 6,83(0,2), BE – –24,6(4,8) mmol/l, bikarbonatų – 7,6(2,8) mmol/l.

Protinės raidos ir neurologinės būklės įvertinti 12 ± 1 mėn. amžiaus atvyko 41 (87,2 proc.) kontrolės grupės ir 69 (88,5 proc.) atvejų grupės naujagimiai.

Atvejų ir kontrolės grupių naujagimių vidutinė gimimo masė buvo 3538 (510) g, (mažiausia – 2300 g, didžiausia – 5364 g, mediana – 3540 g), pagal lytį grupės nesiskyrė. Cezario pjūvio operacijos būdu buvo gimę 87,2 proc. kontrolės grupės tiriamųjų (didesnė dalis kontrolės grupės sudaryta iš gimusiųjų per cezario pjūvio operaciją naujagimių, nes jie stacionare išbuvo ilgiau dėl motinos būklės po operacijos, todėl penkias pirmąsias paras buvo galima atlikti ĮUGT ir doplerografiją; sveikų išnešiotų naujagimių, gimusių

natūraliais takais gulėjimo stacionare vidutinis laikotarpis – 2–3 paros). Visi kontrolės grupės naujagimiai ir 80 proc. atvejų grupės naujagimių gimė KMU Akušerijos ir ginekologijos klinikoje (3.1.1 lentelė).

3.1.1 lentelė. Tyrimo dalyvavusių naujagimių charakteristikos duomenys

Požymiai	Bendras naujagimių skaičius, n = 125	Atvejų grupė, n = 78	Kontrolės grupė, n = 47	χ^2 ; lls; p
Lytis, n (proc.) berniukai mergaitės	56 (44,8) 69 (55,2)	35 (44,9) 43 (55,1)	21 (44,7) 26 (55,3)	*p = 1,0
Kūno masė, g, n (proc.) < 4000 > 4000 V (SN)	106 (84,8) 19 (15,2) 3538 (510)	68 (87,2) 10 (12,8) 3553 (512)	38 (80,9) 9 (19,1) 3513 (511)	p = 0,3 **p = 0,5
Gestacinis amžius, sav. n (proc.) 37 38 39 40 41 V (SN)	8 (6,4) 16 (12,8) 26 (20,8) 48 (38,4) 27 (21,6) 39,6 (1,2)	4 (5,1) 7 (9,0) 15 (19,2) 34 (43,6) 18 (23,1) 40 (1,0)	4 (8,5) 9 (19,1) 11 (23,4) 14 (29,8) 9 (19,1) 39 (1,0)	$\chi^2 = 4,8$; lls = 4; p = 0,3 **p = 0,08
Gimimo būdas, n (proc.) natūraliais takais cezario pjūvio operacija vakuuminė ekstrakcija	45 (36,0) 73 (58,4) 7 (5,6)	39 (50,0) 32 (41,0) 7 (9,0)	6 (12,8) 41 (87,2) 0 (0)	$\chi^2 = 26,2$; lls = 2; p < 0,001
Gimdymo stacionaras, n (proc.) KMUK kiti stacionarai	109 (87,2) 16 (12,8)	62 (79,5) 16 (20,5)	47 (100) 0 (0)	$\chi^2 = 11,1$; lls = 2; *p < 0,001
Baigtys, n (proc.) išgyveno mirė iš viso mirė 1-ą parą mirė 1-ą savaitę mirė 1-ą mėnesį mirė 1-aisiais metais	119 (95,5) 6 (4,8) 1 (0,8) 3 (2,4) 1 (0,8) 1 (0,8)	72 (92,3) 6 (7,7) 1 (1,3) 3 (3,8) 1 (1,3) 1 (1,3)	47 (100) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	$\chi^2 = 3$, 8; lls = 1; *p = 0,05 $\chi^2 = 3,8$; lls = 4; +p = 0,06

V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis); χ^2 – chi kvadrato kriterijus; lls – laisvės laipsnis; *p – asimptominis reikšmingumo lygmuo; **p reikšmė, remiantis neparametriniu Mano-Vitnio kriterijumi dviem nepriklausomoms imtims; +p reikšmė, remiantis Monte Karlo metodu.

Atvejų grupėje vaisiaus širdies dažnio ir ritmo sutrikimų nustatyta reikšmingai daugiau nei kontrolės grupėje ($p < 0,001$). Atvejų grupės naujagimių būklė pagal Apgar skalę po 1 ir po 5 min. įvertinta reikšmingai mažesniais balais nei kontrolės grupės ($p < 0,001$) (3.1.2 lentelė).

3.1.2 lentelė. Vaisiaus distreso požymių ir būklės po gimimo pagal Apgar skalę įvertinimo balų pasiskirstymas grupėse

Požymiai	Bendras naujagimių skaičius, n = 125	Atvejų grupė, n = 78	Kontrolės grupė, n = 47	p reikšmė
Vaisiaus širdies dažnio ir ritmo pakitimai (bradikardija, variabilinės ir vėlyvosios deceleracijos), n (proc.)	60 (48,0)	53 (67,9)	7 (14,9)	* $p < 0,001$
Mekonijus vaisiaus vandenyse, n (proc.)	46 (36,8)	46 (59,0)	0 (0)	* $p < 0,001$
Būklės pagal Apgar skalę įvertinimas po 1 min. (balai) V (SN) min max mediana	6 (3) 0 10 6	4 (2) 0 7 4	9 (1) 8 10 9	** $p < 0,001$
Būklės pagal Apgar skalę įvertinimas po 5 min. (balai) V (SN) min max mediana	7 (2) 0 10 8	6 (2) 0 7 7	9 (1) 8 10 9	** $p < 0,001$
Būklės pagal Apgar skalę įvertinimas po 10 min. (balai) V (SN) min max mediana	6 (2) 1 9 7	6 (2) 1 9 7	–	–
Gaivinimo apimtis, n (proc.) PGV PGV-DK PGV-DK-KP PGV-DK-KP-M	–	9 (11, 6) 54 (69,2) 5 (6,4) 10 (12,8)	–	–

V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis); *p – asimptominis reikšmingumo lygmuo; **p reikšmė, remiantis neparametriniu Mano-Vitnio testu dviem nepriklausomoms imtims

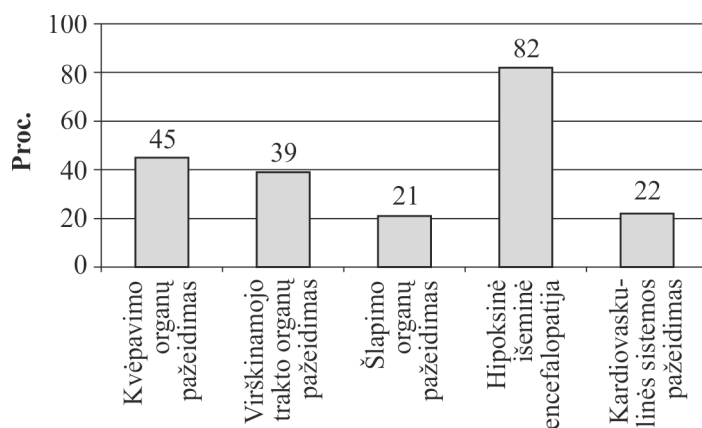
Atvejų grupės tiriamųjų virkštelės arterijos kraujo bei 1-ą gyvenimo valandą tirtu naujagimių kapiliarinio kraujo rūgščių ir šarmų pusiausvyros tyrimo rodmenys pateikti 3.1.3 lentelėje.

3.1.3 lentelė. *Atvejų grupės naujagimių virkštelės arterijos kraujo bei pirmą gyvenimo valandą tirtu naujagimio kapiliarinio kraujo rūgščių ir šarmų pusiausvyros tyrimo rodmenys*

Rodmenys	Virkštelės arterijos kraujas	Naujagimio kapiliarinis kraujas
pH		
V (SN)	7,1 (0,1)	7,1 (0,2)
min	6,68	6,56
max	7,29	7,38
BE (mmol/l)		
V (SN)	-12,6 (6,0)	-13,8 (6,0)
min	-1,7	-1,3
max	-35,4	-30,0
Bikarbonatai (mmol/l)		
V (SN)	16,0 (3,5)	14,8 (4,5)
min	4,7	4,1
max	24,0	26,4
Laktatai (mmol/l)		
V (SN)	10,7 (4,8)	–
min	4,1	
max	21,0	

V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis)

Atvejų grupės tiriamųjų dauginio organų pažeidimo dažnumas matyti 3.1.1 paveiksle. Klinikinių galvos smegenų HI pažeidimo požymių pastebėta 64 naujagimiams. Kvėpavimo organų pažeidimas nustatytas 35 naujagimiams, virškinamojo trakto – 30, širdies ir kraujagyslių sistemos – 17, šlapimo organų – 16 naujagimių.



3.1.1 pav. Organų hipoksinio išeminio pažeidimo dažnumas atvejų grupėje

Organų dauginio HI pažeidimo požymių pasiskirstymas pateiktas 3.1.4 lentelėje. Didžiausią dalį sudarė sergantys I stadijos HIE. Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas dažniausiai pasireiškė hipotenzija, kvėpavimo organų pažeidimas – deguonies poreikiu, virškinamojo trakto – padidėjusiu kepenų fermentų kiekiu, šlapimo organų – 130 $\mu\text{mol/l}$ viršijančiu kreatinino kiekiu.

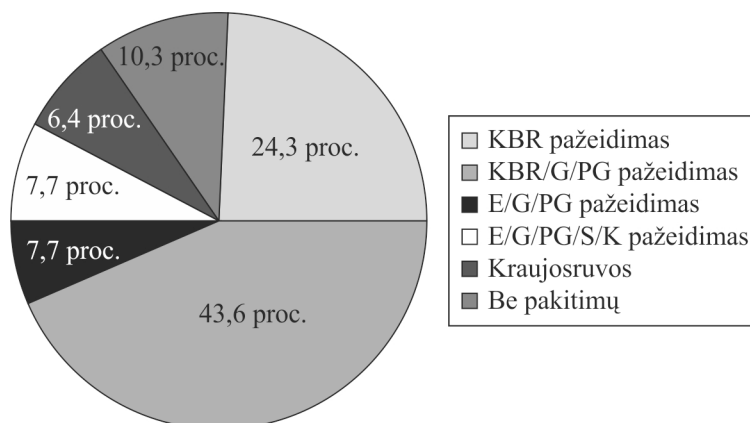
3.1.4 lentelė. Organų dauginio hipoksinio išeminio pažeidimo požymiai atvejų grupėje

Požymiai	Atvejų grupė, n (proc.)
Hipoksinis išeminis galvos smegenų pažeidimas	
nenustatyta	14 (18,0)
HIE I st.	31 (39,7)
HIE II st.	27 (34,6)
HIE III st.	6 (7,7)
Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas	
nenustatyta	61 (78,2)
bradikardija	8 (10,3)
hipotenzija	17 (21,8)
aritmija	1 (1,3)
Kvėpavimo organų pažeidimas	
nenustatyta	43 (55,1)
deguonies poreikis	41 (52,6)
kraujavimas iš plaučių	2 (2,6)
rentgeniniai mekonijaus aspiracijos požymiai	23 (29,5)
Virškinamojo trakto pažeidimas	
nenustatyta	48 (61,5)
peristaltikos nebuvimas	5 (6,4)
padidėję kepenų fermentų rodmenys	33 (42,3)

3.1.4 lentelė tęsinys

Požymiai	Atvejų grupė, n (proc.)
Šlapimo organų pažeidimas	
nenustatyta	62 (79,5)
oligurija	10 (12,8)
anurija	5 (6,4)
kreatinino kiekis > 130 $\mu\text{mol/l}$	12 (15,4)

Kontrolės grupės naujagimiams įprastiniu ultragarsiniu tyrimu pažeidimų galvos smegenyse nenustatyta. Atvejų grupėje HI pokyčių rasta 56,4 proc. tiriamųjų. Jų dažnumas matyti 3.1.2 paveiksle.



3.1.2 pav. *Ultragarsiniu tyrimu nustatytų galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų procentinis pasiskirstymas atvejų grupėje*

Tiriamųjų kraujotakos parametrai kairiajame ir dešiniajame priekinės (ACA) bei vidurinės smegenų arterijos (ACM) baseinuose reikšmingai skyrėsi: Vs dešinės ir kairės pusės ACA reikšmingai skyrėsi 1-ą parą (0,57 (2,77), $p = 0,02$; 95 proc. PI $-1,07-(-0,08)$) – kairėje buvo didesnis, o ACM – reikšmingai skyrėsi 2-ą parą (1,7 (7,9), $p = 0,02$; 95 proc. PI $-3,1-(-0,29)$) – kairėje buvo mažesnis. Vd dešinės ir kairės pusės ACA reikšmingai skyrėsi 3-ą ir 5-ą parą (0,76 (3,1), $p < 0,05$; 95 proc. PI 0,2–1,3 ir 0,44 (2,2) $p < 0,05$; 95 proc. PI $-0,86-(-0,02)$). 3-ą parą kairėje buvo didesnis, 5-ą – mažesnis.

ACA ir ACM baseinuose Vs ir Vd reikšmingai skyrėsi visas penkias paras ($p < 0,05$), RI – 1-ą, 2-ą ir 5-ą paromis ($p < 0,05$): ACM buvo reikšmingai didesni nei ACA (3.1.5 lentelė).

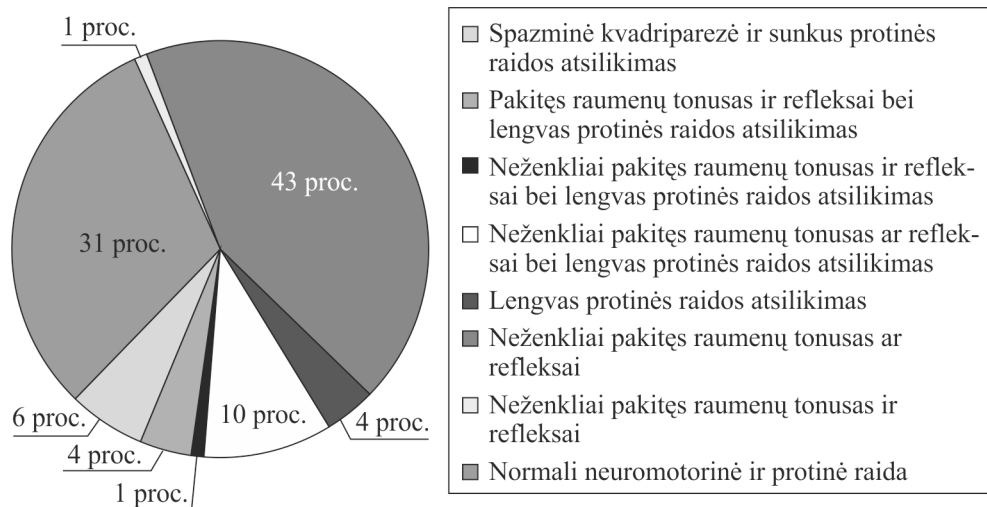
3.1.5 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos parametrų skirtumai

ACM/ACA	V (SN)	p reikšmė	95 proc. PI
Vs1/Vs1	15,1 (8,9)	< 0,001	13,5–16,7
Vs2/Vs2	17,45 (9,1)	< 0,001	15,8–19,1
Vs3/Vs3	19,0 (10,2)	< 0,001	17,2–20,9
Vs4/Vs4	20,6 (9,7)	< 0,001	18,8–22,3
Vs5/Vs5	21,1 (11,2)	< 0,001	19,0–23,3
Vd1/Vd1	4,1 (3,8)	< 0,001	–4,8–(–3,4)
Vd2/Vd2	5,8 (4,2)	< 0,001	–6,5–(–5,1)
Vd3/Vd3	6,0 (5,0)	< 0,001	–6,8–(–5,1)
Vd4/Vd4	6,2 (6,1)	< 0,001	–7,3–(–5,0)
Vd5/Vd5	6,0 (4,7)	< 0,001	–6,9–(–5,1)
RI1/RI1	0,02 (0,06)	< 0,001	–0,03–(–0,01)
RI2/RI2	0,012 (0,06)	< 0,05	–0,2–(–0,002)
RI5/RI5	0,16 (0,05)	0,001	–0,03–(–0,007)

V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis).

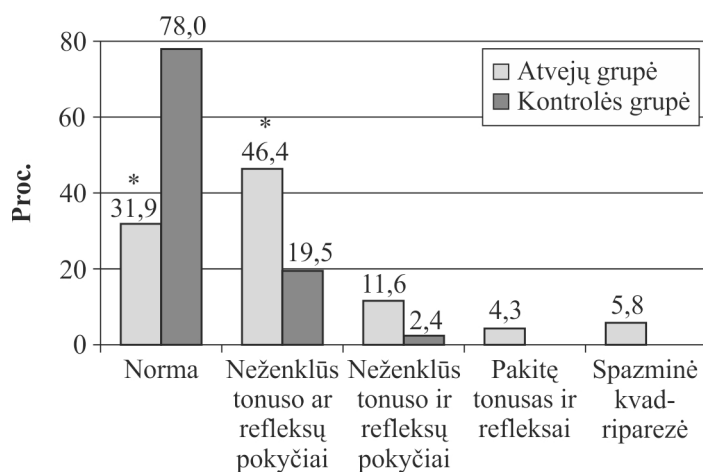
Iš 12 ± 1 mėn. amžiaus ištirtų kontrolės grupės tiriamųjų 10 (21,2 proc.) nustatyta neženklių neuromotorinės ir protinės raidos sutrikimų: 2,1 proc. – neženkliai pakitęs raumenų tonusas ar refleksai ir lengvas protinės raidos sutrikimas, 17 proc. – neženkliai pakitęs raumenų tonusas ar refleksai, 2,1 proc. – neženkliai pakitę ir raumenų tonusas, ir refleksai.

Atvejų grupėje neuromotorinės ir protinės raidos sutrikimų buvo nustatyta 47 (61,8 proc.) 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamiesiems. Sutrikimų pasiskirstymas pateiktas 3.1.3 paveiksle.



3.1.3 pav. 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės ir protinės raidos sutrikimų procentinis pasiskirstymas atvejų grupėje

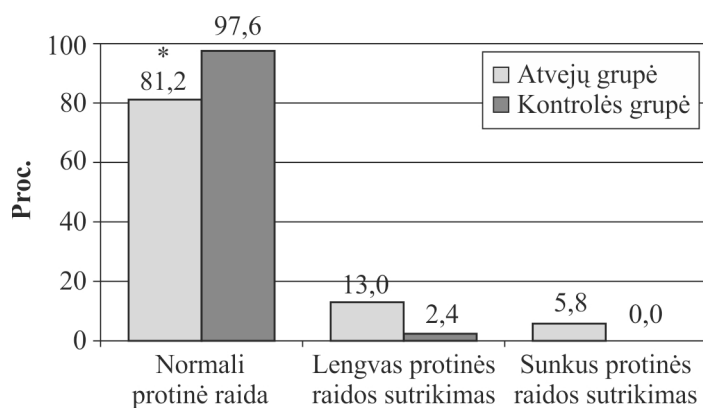
12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės būklės procentinis pasiskirstymas atvejų ir kontrolės grupėse matyti 3.1.4 paveiksle. Atvejų grupėje buvo reikšmingai mažiau ($p < 0,001$) tiriamųjų, kuriems neuromotorinės raidos sutrikimų nenustatyta ir reikšmingai daugiau ($p < 0,01$) tiriamųjų, kuriems nustatyta neženklių tonuso ar refleksų pokyčių, lyginant su kontrolės grupe.



3.1.4 pav. 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės būklės procentinis pasiskirstymas atvejų ir kontrolės grupėse

$\chi^2 = 23,1$; lls = 4; $p < 0,001$; * $p < 0,01$, atsižvelgiant į grupes.

Išvertinus 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamųjų protinę raidą, nustatyta, kad atvejų grupėje normalios protinės raidos tiriamųjų buvo reikšmingai mažiau ($p < 0,05$) (3.1.5 pav.).



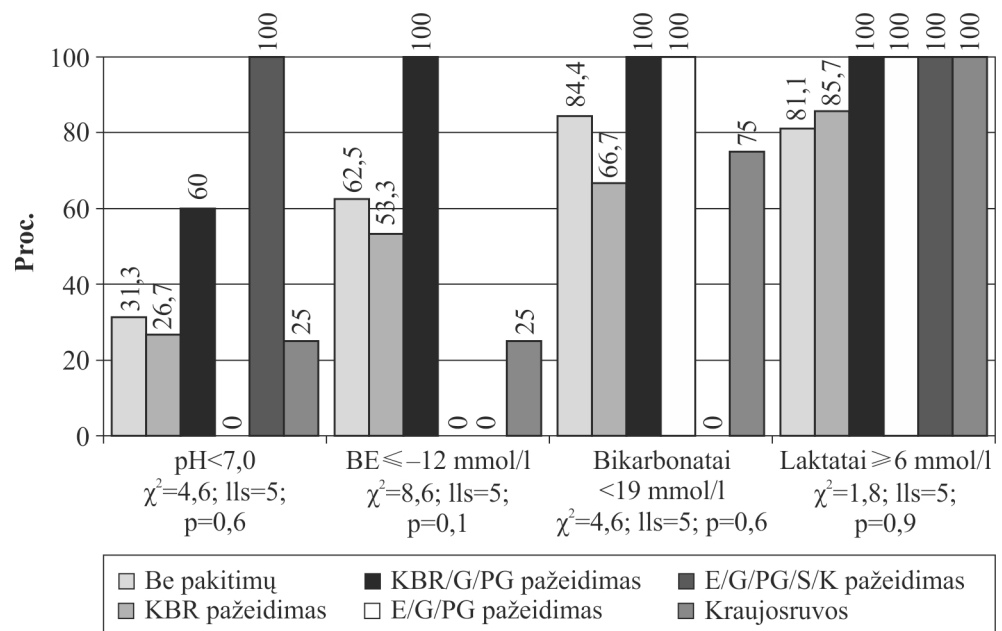
3.1.5 pav. 12 ± 1 mėn. amžiaus tiriamųjų protinės būklės procentinis pasiskirstymas atvejų ir kontrolės grupėse

$\chi^2 = 6,4$; lls = 2; $p = 0,04$; * $p = 0,01$, atsižvelgiant į grupes

3.2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsaja su laboratorinių tyrimų (virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų bei naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų) rodmenimis ir gaivinimo apimtimi

3.2.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenimis

Išanalizuota, kaip virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų patologiniai rodmenys siejasi su įvairiais HI pažeidimais, nustatytais įprastiniu ultragarsiniu tyrimu. Reikšmingo ryšio tarp virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų patologiškų rodmenų ir IUG tyrimu nustatytų HI pažeidimų nebuvo ($r = 0,06$, $p = 0,6$; $r = 0,1$, $p = 0,4$; $r = 0,1$, $p = 0,4$; $r = 0,2$, $p = 0,2$, remiantis Kendalo koreliacine analize) (3.2.1.1 pav.).



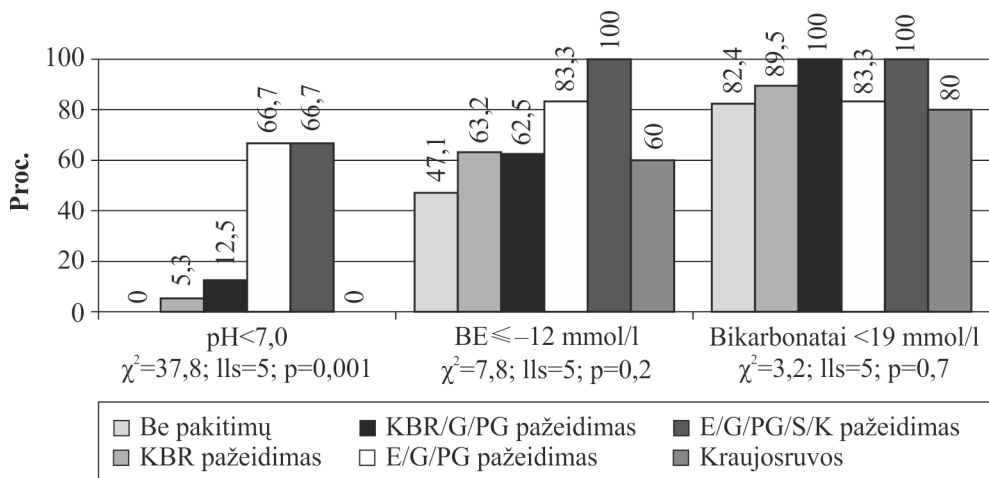
3.2.1.1 pav. Virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų patologiškų rodmenų ryšys su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniiais išeminiais pažeidimais

*p – remiantis Monte Karlo metodu.

3.2.2. Ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų rodmenimis

Išanalizuota, kaip naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų patologiniai rodmenys siejasi su įvairiais HI pažeidimais, nustatytais įprastiniu

ultragarsiniu tyrimu. ĮUG tyrimu nustatyti HI pažeidimai buvo statistiškai reikšmingai susiję su naujagimio kapiliarinio kraujo pH ir BE (atitinkamai $r = 0,4$; $p < 0,001$ ir $r = -0,2$; $p = 0,02$) ir nesusiję su naujagimio kapiliarinio kraujo bikarbonatų rodmenimis ($r = -0,1$; $p = 0,3$, remiantis Kendalo koreliacine analize) (3.2.2.1 pav.).

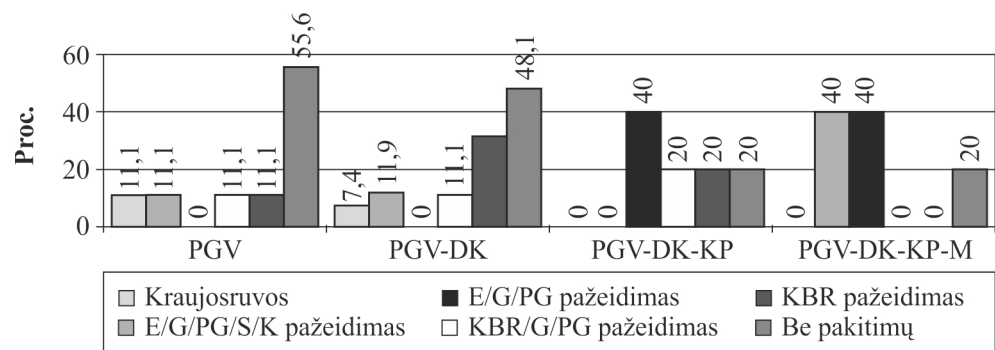


3.2.2.1 pav. Naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų pataloginių rodmenų ryšys su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniiais išeminiais pažeidimais

*p – remiantis Monte Karlo metodu.

3.2.3. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su gaivinimo apimtimi

ĮUG tyrimu nustatyti galvos smegenų HI pokyčiai buvo reikšmingai susiję su gaivinimo apimtimi ($r = 0,3$; $p = 0,008$, remiantis Kendalo koreliacine analize) (3.2.3.1 pav.). Iš tiriamųjų, kuriems reikėjo tik PGV, pokyčių neurosonogramose nebuvo 55,6 proc., o daliai kitų nustatyta kraujosruvų, KBR, KBR/G/BG pažeidimų, kurie persistavo keletą dienų. DK grupėje ĮUG tyrimu pokyčių smegenyse nenustatyta 48,1 proc. tiriamųjų. Iš tiriamųjų, kuriems reikėjo KD su KP ir kuriems taikytas didelės apimties gaivinimas (DK-KP-M), HI pažeidimų ĮUG tyrimu buvo nustatyta 80 proc.



3.2.3.1 pav. *Ultragarsiniu tyrimu nustatytų galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų ryšys su gaivinimo apimtimi*

$\chi^2 = 51,3$; IIs = 15; $p < 0,001$, remiantis Monte Karlo metodu.

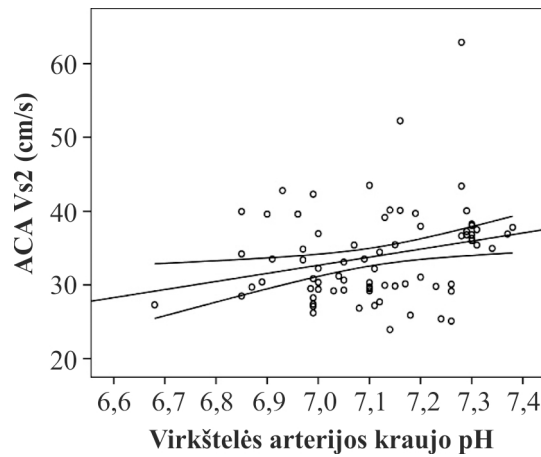
3.2.4. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenimis

Priekinės smegenų arterijos kraujotakos parametrų (V_s , V_d , RI) 1–5-ą gyvenimo parą sąsaja su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenimis

Išanalizuota, kaip kinta galvos smegenų kraujotakos parametrų (V_s , V_d , RI) vidurkiai pirmosiomis gyvenimo paromis, priklausomai nuo virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenų kitimo.

Priekinės smegenų arterijos kraujotaka V_s 1–5-ą gyvenimo parą

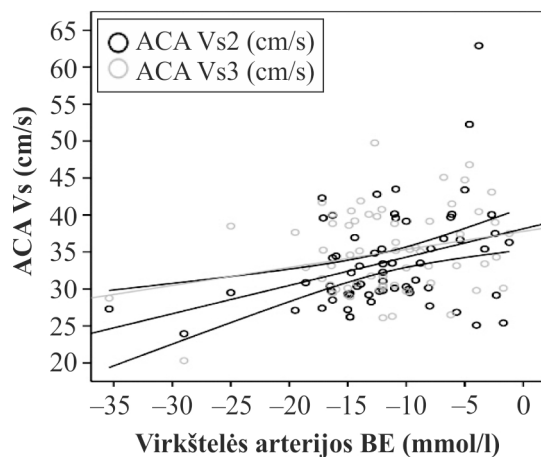
Nustatyta, kad, mažėjant virkštelės arterijos pH, ACA V_s reikšmingai mažėjo 2-ą parą ($r = 0,3$, $p = 0,03$) (3.2.4.1 pav.).



3.2.4.1 pav. Priekinės smegenų arterijos kraujotakos *Vs* rodmenų 2-ą parą (ACA *Vs*2) ryšys su virkštelės arterijos kraujo pH rodmenimis atvejų grupėje

$r = 0,3$, $p = 0,03$. Gauta tiesinė lygtis: $y = -44,039 + 10,958 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo pH, y – ACA *Vs*2 (cm)

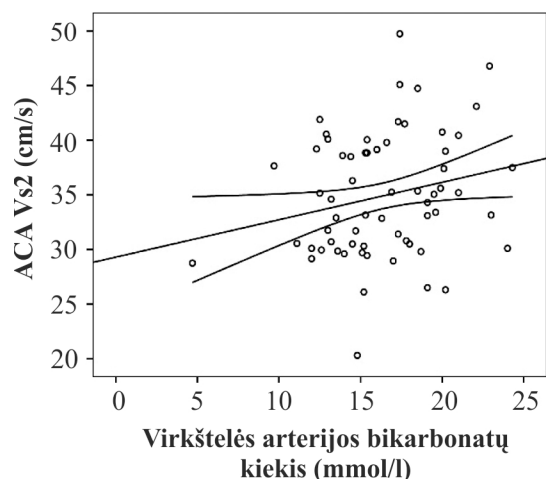
Mažėjant bazių kiekiui (BE) virkštelės arterijos kraujyje, ACA *Vs* reikšmingai mažėjo 2-ą ($r = -0,4$, $p = 0,004$) ir 3-ą ($r = -0,3$, $p = 0,03$) parą (3.2.4.2 pav.).



3.2.4.2 pav. Priekinėse smegenų arterijos kraujotakos *Vs* rodmenų 2-ą (ACA *Vs*2) ir 3-ą (ACA *Vs*3) parą ryšys su virkštelės arterijos kraujo BE rodmenimis atvejų grupėje

$r = -0,4$, $p = 0,004$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 38,135 - 0,383 \times x$,
kur x – kraujo arterijos BE (mmol/l), y – ACA *Vs*2 (cm)
 $r = -0,3$, $p = 0,03$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 37,785 - 0,244 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo BE (mmol/l), y – ACA *Vs*3 (cm)

Mažėjant bikarbonatų kiekiui virkštelės arterijos kraujyje, ACA Vs reikšmingai mažėjo 2-ą parą ($r = 0,4$, $p = 0,003$) (3.2.4.3 pav.)



3.2.4.3 pav. Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs rodmenų 2-ą parą (ACA Vs2) ryšys su virkštelės arterijos kraujo bikarbonatų rodmenimis atvejų grupėje

$r = 0,4$, $p = 0,003$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 22,442 + 10,682 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo bikarbonatų kiekis (mmol/l), y – ACA Vs2 (cm)

Reikšmingo ryšio tarp virkštelės arterijos kraujo laktatų rodmenų ir ACA Vs vidurkių 1–5-ą parą (ACA Vs1–5) nenustatyta.

Išanalizavus priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkius virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų pataloginių rodmenų grupėse, nustatyta, kad 2-ą parą jie buvo reikšmingai mažesni ($p = 0,02$), kai BE kiekis virkštelės arterijos kraujyje ≤ -12 mmol/l, o bikarbonatų < 19 mmol/l (3.2.4.1 lentelė).

3.2.4.1 lentelė. Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų pataloginius rodmenis atvejų grupėje

Virkštelės arterijos kraujas	ACA Vs V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	31,59 (6,44)	34,22 (6,68)	35,55 (5,5)	35,97 (6,02)	38,26 (5,48)
≥ 7	31,88 (7,75)	32,92 (5,5)	34,76 (5,76)	36,5 (5,52)	39,44 (9,15)
p reikšmė	0,9	0,4	0,6	0,7	0,5
BE (mmol/l)					
≤ -12	30,86 (6,14)	31,66 (4,52)	34,35 (5,86)	35,39 (4,91)	38,18 (7,06)
> -12	33,24 (7,92)	35,91 (8,1)	35,56 (5,46)	36,53 (7,27)	39,0 (6,77)
p reikšmė	0,2	0,02	0,4	0,5	0,6

3.2.4.1 lentelės tęsinys

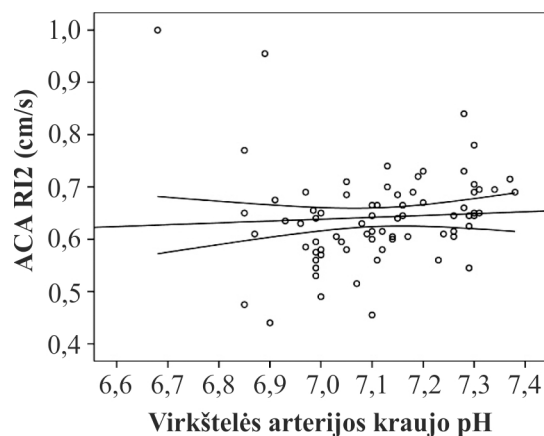
Virkštelės arterijos kraujas	ACA Vs V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	31,34 (6,76)	32,44 (5,21)	34,6 (5,79)	35,13 (4,97)	37,85 (6,7)
≥ 19	33,63 (7,75)	36,79 (9,14)	35,75 (5,41)	38,12 (8,26)	40,53 (7,22)
p reikšmė	0,3	0,02	0,5	0,2	0,2
Laktatai (mmol/l)					
< 6	34,25 (7,95)	34,88 (6,67)	38,8 (6,53)	37,63 (7,11)	44,61 (8,78)
≥ 6	31,2 (7,11)	31,65 (5,42)	34,21 (5,59)	35,35 (6,14)	38,8 (8,37)
p reikšmė	0,4	0,3	0,1	0,5	0,2

Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd 1–5-ą gyvenimo parą

Statistiškai reikšmingų ryšių tarp priekinės smegenų arterijos Vd rodmenų 1–5-ą parą ir virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų nenustatyta. Vd vidurkiausiai virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų patologiinių rodmenų grupėse taip pat reikšmingai nesiskyrė (10 priedas).

Priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

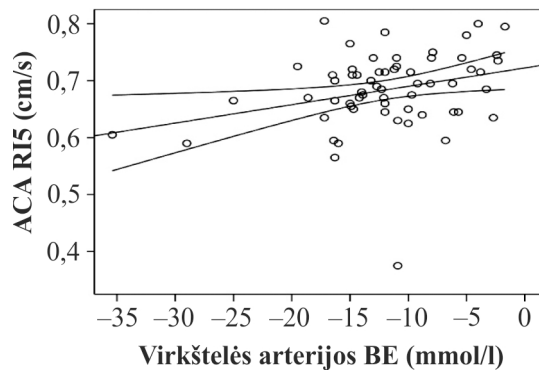
Nustatyta, kad, mažėjant virkštelės arterijos kraujo pH, ACA RI reikšmingai mažėja 2-ą parą ($r = 0,3$, $p = 0,008$) (3.2.4.4 pav.).



3.2.4.4 pav. Priekinės smegenų arterijos RI rodmenų 2-ą parą (ACA RI2) ryšys su virkštelės arterijos kraujo pH rodmenimis atvejų grupėje

$r = 0,3$, $p = 0,008$.

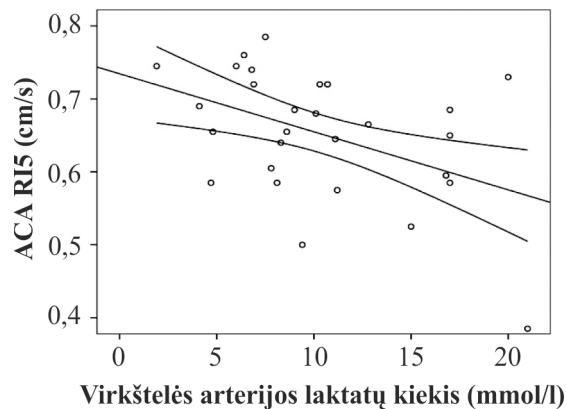
Nustatyta, kad, mažėjant BE virkštelės arterijos kraujyje, ACA RI reikšmingai mažėja 5-ą parą ($r = -0,3$, $p = 0,009$) (3.2.4.5 pav.)



3.2.4.5 pav. Priekinės smegenų arterijos RI rodmenų 5-ą parą (ACA RI5) ryšys su virkštelės arterijos kraujo BE rodmenimis atvejų grupėje

$r = -0,3$, $p = 0,009$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 0,711 - 0,004 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo BE (mmol/l), y – ACA RI5 (cm/s)

Tarp ACA RI 1–5-ą parą ir virkštelės arterijos kraujo bikarbonatų rodmenų reikšmingo ryšio nenustatyta. Didėjant laktatų kiekiui virkštelės arterijos kraujyje, RI reikšmingai mažėja 5-ą parą ($r = -0,4$, $p = 0,02$) (3.2.4.6 pav.)



3.2.4.6 pav. Priekinės smegenų arterijos RI rodmenų 5-ą parą (ACA RI5) ryšys su virkštelės arterijos kraujo laktatų rodmenimis atvejų grupėje

$r = -0,4$, $p = 0,02$. Gauta tiesinė lygtis $y = 0,734 - 0,008 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo laktatų kiekis (mmol/l), y – ACARI5 (cm/s)

Išanalizavus priekinės smegenų arterijos RI vidurkius 1–5-ą parą virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų pataloginių rodmenų grupėse, reikšmingų skirtumų nenustatyta (11 priedas).

Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos parametrų (Vs, Vd, RI) 1–5-ą gyvenimo parą ryšys su virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenimis

Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vs 1–5-ą gyvenimo parą

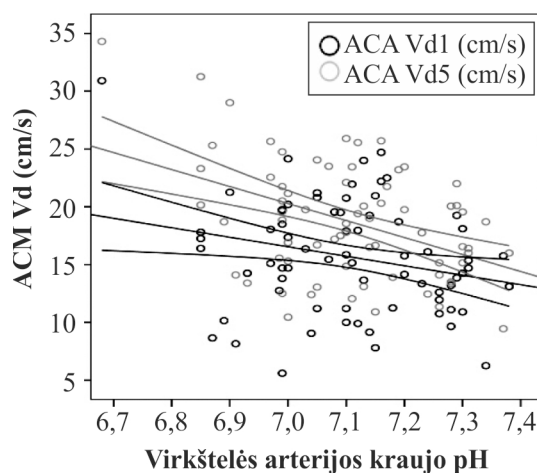
Reikšmingų ryšių tarp ACM Vs 1–5-ą parą ir virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų rodmenų nenustatyta, išskyrus silpną neigiamą koreliaciją su pH 1-ą ir 5-ą parą ($r = -0,2$; $p \leq 0,05$). Išanalizavus vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkių virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų pataloginių rodmenų grupėse (3.2.4.2 lentelė), nustatyta, kad tais atvejais, kai pH nesiekė 7,0, ACM Vs 5-ą parą buvo reikšmingai mažesnis ($p = 0,009$).

3.2.4.2 lentelė. *Atvejų grupės naujagimių vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų pataloginius rodmenis*

Virkštelės arterijos kraujas	ACM Vs V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	46,52 (9,25)	50,94 (8,5)	54,09 (10,27)	56,05 (10,39)	58,6 (10,34)
≥ 7	50,51 (11,45)	44,45 (10,61)	58,52 (12,09)	61,00 (11,48)	66,64 (12,71)
p reikšmė	0,1	0,2	0,1	0,09	0,009
BE (mmol/l)					
≤ -12	48,34 (9,68)	51,49 (9,91)	56,63 (12,43)	58,86 (11,94)	63,09 (12,23)
> -12	48,38 (10,87)	53,14 (8,48)	54,72 (9,33)	55,42 (10,18)	58,56 (11,03)
p reikšmė	0,99	0,5	0,5	0,2	0,1
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	49,1 (10,56)	52,45 (9,85)	55,99 (11,62)	58,24 (11,8)	61,71 (11,77)
≥ 19	46,35 (8,9)	51,72 (7,6)	55,09 (9,7)	54,63 (9,18)	59,03 (12,14)
p reikšmė	0,3	0,8	0,8	0,3	0,4
Laktatai (mmol/l)					
< 6	52,63 (18,06)	52,79 (12,81)	58,15 (11,11)	59,91 (10,62)	60,26 (8,68)
≥ 6	46,49 (9,66)	49,71 (9,76)	54,16 (10,82)	57,68 (11,11)	62,7 (12,39)
p reikšmė	0,3	0,6	0,5	0,7	0,7

Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd 1–5-ą gyvenimo parą

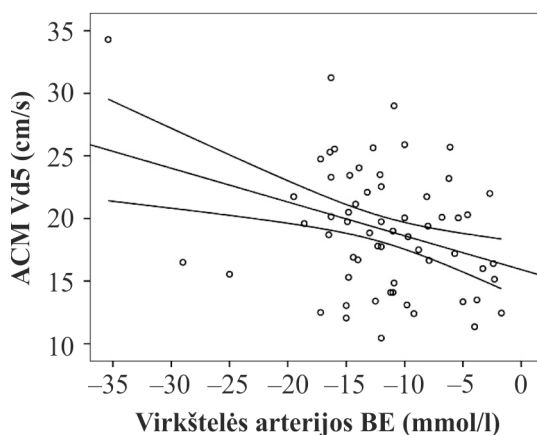
Nustatyta, kad, mažėjant virkštelės arterijos kraujo pH, ACM Vd reikšmingai didėjo 1-ą ($r = -0,3$, $p = 0,03$) ir 5-ą parą ($r = -0,4$, $p < 0,001$) (3.2.4.7 pav.).



3.2.4.7 pav. Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 1-ą (ACM Vd1) ir 5-ą parą (ACM Vd5) ryšys su virkštelės arterijos kraujo pH rodmenimis

$r = -0,3$, $p = 0,03$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 73,669 - 8,147 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo pH, y – ACM Vd1 (cm/s)
 $r = -0,4$, $p < 0,001$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 123,171 - 14,699 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo pH, y – ACM Vd5 (cm/s)

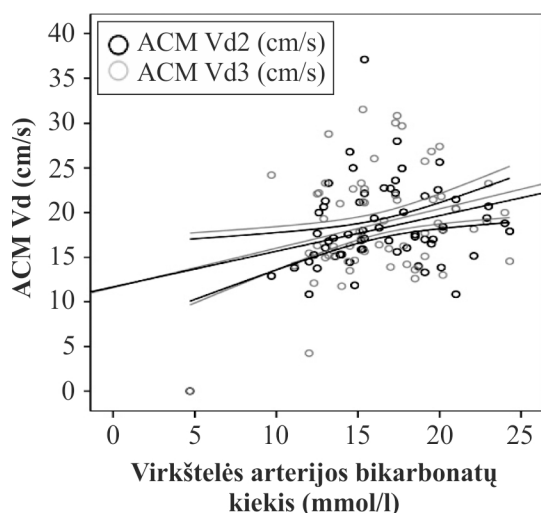
Mažėjant BE kiekiui, ACM Vd reikšmingai didėjo 5-ą parą ($r = 0,3$, $p = 0,009$) (3.2.4.8 pav.).



3.2.4.8 pav. Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 5-ą parą (ACM Vd5) ryšys su virkštelės arterijos kraujo BE rodmenimis atvejų grupėje

$r = 0,3$, $p = 0,009$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 15,919 + 0,27 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo BE (mmol/l), y – ACM Vd5 (cm/s)

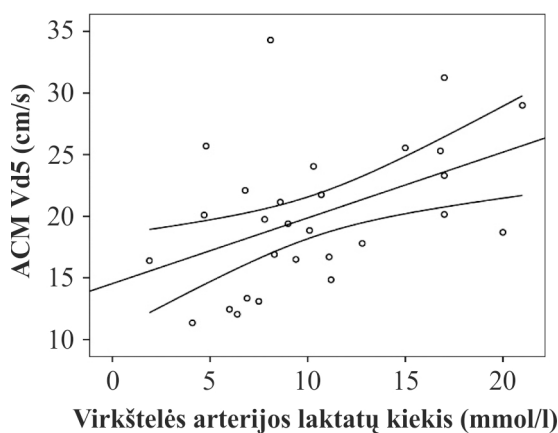
Mažėjant bikarbonatų kiekiui, ACM Vd reikšmingai mažėjo 2-ą ($r = 0,3$, $p = 0,02$) ir 3-ą ($r = 0,3$, $p = 0,03$) parą (3.2.4.9 pav.).



3.2.4.9 pav. Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 2-ą (ACM Vd2) ir 3-ą (ACM Vd3) parą ryšys su virkštelės arterijos kraujotakos bikarbonatų rodmenimis atvejų grupėje

$r = 0,3$, $p = 0,02$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 11,677 + 0,399 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos bikarbonatų kiekis (mmol/l), y – ACM Vd2 (cm/s)
 $r = 0,3$, $p = 0,03$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 11,608 + 0,441 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos bikarbonatų kiekis (mmol/l), y – ACM Vd3 (cm/s)

Didėjant laktatų kiekiui, ACM Vd reikšmingai didėjo 5-ą parą ($r = 0,5$, $p = 0,01$) (3.2.4.10 pav.).



3.2.4.10 pav. Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 5-ą parą (ACM Vd5) ryšys su virkštelės arterijos kraujotakos laktatų rodmenimis atvejų grupėje

$r = 0,5$, $p = 0,01$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 14,539 + 0,533 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujotakos laktatų kiekis (mmol/l), y – ACM Vd5 (cm/s)

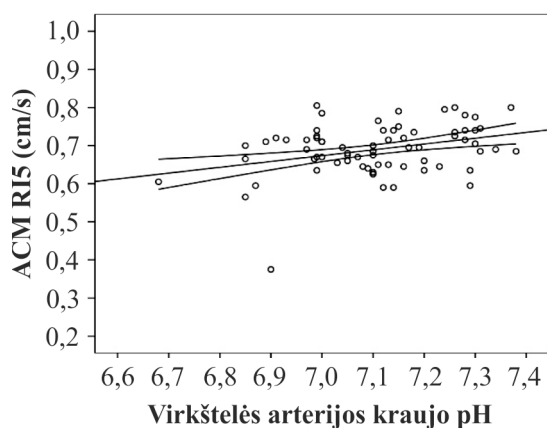
Išanalizavus vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd vidurkius virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenų grupėse, nustatyta, kad tais atvejais, kai pH nesiekė 7,0, ACM Vd vidurkis 5-ą parą buvo reikšmingai mažesnis ($p = 0,003$) (3.2.4.3 lentelė).

3.2.4.3 lentelė. Atvejų grupės naujagimių vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd vidurčiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų patologinius rodmenis

Virkštelės arterijos kraujas	ACM Vd V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	15,65 (4,57)	17,41 (3,83)	18,37 (4,97)	18,44 (4,69)	17,68 (4,23)
≥ 7	15,98 (5,75)	19,3 (7,26)	18,91 (7,36)	19,06 (5,85)	21,73 (6,03)
p reikšmė	0,8	0,3	0,7	0,6	0,003
BE (mmol/l)					
≤ -12	15,9 (5,1)	18,28 (6,19)	18,85 (6,86)	19,24 (5,33)	20,12 (5,31)
> -12	16,43 (4,69)	18,12 (3,51)	18,78 (4,61)	18,08 (5,04)	17,97 (4,52)
p reikšmė	0,7	0,9	0,9	0,4	0,1
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	16,34 (5,07)	18,23 (5,56)	18,35 (6,39)	18,93 (5,49)	19,39 (5,18)
≥ 19	15,6 (4,43)	18,14 (3,7)	20,1 (4,1)	18,1 (4,3)	18,41 (4,68)
p reikšmė	0,6	0,9	0,3	0,6	0,7
Laktatai (mmol/l)					
< 6	17,51 (5,92)	18,24 (4,83)	19,5 (7,77)	21,66 (8,03)	18,39 (6,05)
≥ 6	15,93 (5,22)	17,6 (6,56)	18,31 (6,66)	19,12 (5,4)	20,35 (5,84)
p reikšmė	0,6	0,9	0,7	0,4	0,5

Vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

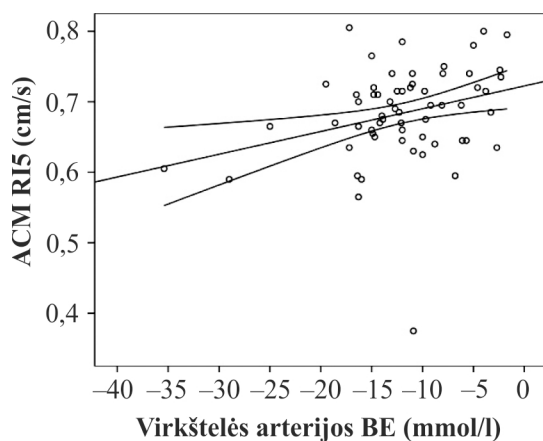
Nustatyta, kad, mažėjant virkštelės arterijos kraujo pH, ACM RI reikšmingai mažėjo 5-ą parą ($r = 0,3$, $p = 0,005$) (3.2.4.11 pav.).



3.2.4.11 pav. Vidurinės smegenų arterijos RI rodmenų 5-ą parą (ACM RI5) ryšys su virkštelės arterijos kraujo pH rodmenimis atvejų grupėje

$r = 0,3$, $p = 0,005$. Gauta tiesinė lygtis: $y = -0,395 + 0,153 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo pH, y – ACM RI5 (cm/s)

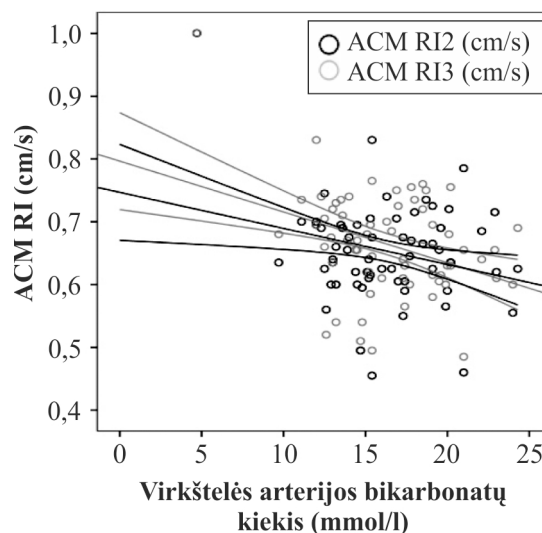
Mažėjant BE, ACM RI reikšmingai mažėja 5-ą parą ($r = -0,3$, $p = 0,02$) (3.2.4.12 pav.).



3.2.4.12 pav. Vidurinės smegenų arterijos RI rodmenų 5-ą parą (ACM RI5) ryšys su virkštelės arterijos kraujo BE rodmenimis atvejų grupėje

$r = -0,3$, $p = 0,02$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 0,722 - 0,003 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo BE (mmol/l), y – ACM RI5 (cm/s)

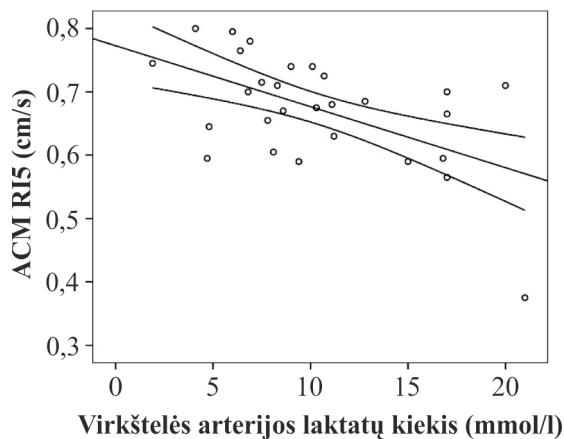
Mažėjant bikarbonatų kiekiui, ACM RI reikšmingai didėja 2-ą ($r = -0,3$, $p = 0,04$) ir 3-ą ($r = -0,4$, $p = 0,005$) parą (3.2.4.13 pav.).



3.2.4.13 pav. Vidurinės smegenų arterijos RI rodmenų 2-ą (ACM RI2) ir 3-ą (ACM RI3) parą ryšys su virkštelės arterijos kraujo bikarbonatų rodmenimis atvejų grupėje

$r = -0,3$, $p = 0,04$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 0,747 - 0,006 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo bikarbonatų kiekis (mmol/l), y – ACM RI2 (cm/s)
 $r = -0,4$, $p = 0,005$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 0,796 - 0,008 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo bikarbonatų kiekis (mmol/l), y – ACM RI3 (cm/s)

Didėjant virkštelės arterijos kraujo laktatų kiekiui, ACM RI reikšmingai mažėjo 5-ą parą ($r = -0,5$, $p = 0,003$) (3.2.4.14 pav.)



3.2.4.14 pav. Vidurinės smegenų arterijos RI rodmenų 5-ą parą (ACM RI5) ryšys su virkštelės arterijos kraujo laktatų rodmenimis atvejų grupėje

$r = -0,5$, $p = 0,003$. Gauta tiesinė lygtis $y = 0,773 - 0,001 \times x$,
kur x – virkštelės arterijos kraujo laktatų kiekis (mmol/l), y – ACM RI5 (cm/s)

Išanalizavus vidurinės smegenų arterijos RI vidurkius virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų pataloginių rodmenų grupėse (3.2.4.4 lentelė), nustatyta, kad, esant pakitusiam bikarbonatų kiekiui, ACM RI 3-ą parą buvo reikšmingai didesnis ($p = 0,03$).

3.2.4.4 lentelė. *Atvejų grupės naujagimių vidurinės smegenų arterijos RI vidurčiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų pataloginius rodmenis*

Virkštelės arterijos kraujas	ACM RI V (SN)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	0,67 (0,07)	0,660,06	0,66 (0,07)	0,67 (0,06)	0,7 (0,06)
≥ 7	0,67 (0,09)	0,65 (0,12)	0,68 (0,11)	0,68 (0,09)	0,67 (0,09)
p reikšmė	0,9	0,9	0,4	0,6	0,1
BE (mmol/l)					
≤ -12	0,66 (0,08)	0,65 (0,09)	0,67 (0,1)	0,67 (0,07)	0,68 (0,05)
> -12	0,66 (0,07)	0,65 (0,07)	0,66 (0,07)	0,67 (0,07)	0,69 (0,08)
p reikšmė	0,9	0,8	0,5	0,9	0,6
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	0,66 (0,07)	0,66 (0,08)	0,68 (0,09)	0,67 (0,07)	0,68 (0,06)
≥ 19	0,66 (0,078)	0,64 (0,08)	0,63 (0,06)	0,67 (0,07)	0,68 (0,09)
p reikšmė	0,9	0,6	0,03	0,8	0,9
Laktatai (mmol/l)					
< 6	0,66 (0,09)	0,65 (0,06)	0,67 (0,1)	0,64 (0,09)	0,7 (0,09)
≥ 6	0,65 (0,08)	0,65 (0,11)	0,66 (0,11)	0,66 (0,08)	0,67 (0,09)
p reikšmė	0,8	1,0	0,9	0,6	0,6

3.2.5. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų rodmenimis

Priekinės smegenų arterijos (ACA) kraujotakos parametrų (Vs, Vd, RI) 1–5-ą gyvenimo parą ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų rodmenimis

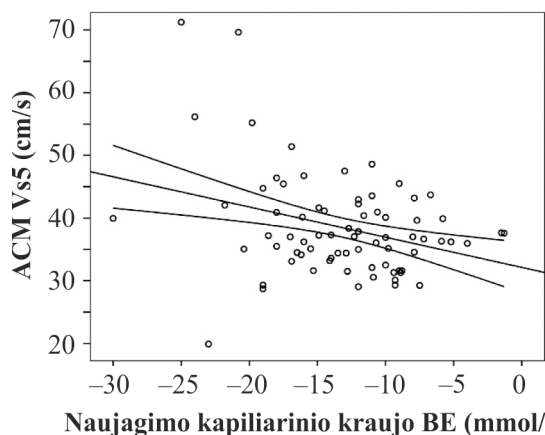
Analizuota, kaip kinta priekinės smegenų arterijos kraujotakos parametrų (Vs, Vd, RI) rodmenys pirmosiomis gyvenimo paromis, priklausomai nuo

naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenų kitimo.

Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs 1–5-ą gyvenimo parą

Reikšmingo ryšio tarp priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs penkias pirmąsias paras (ACA Vs1–5) ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH nei bikarbonatų rodmenų nenustatyta.

Kapiliariniame kraujyje mažėjant BE, ACA Vs reikšmingai didėjo 5-ą parą ($r = 0,3$, $p = 0,006$) (3.2.5.1 pav.).



3.2.5.1 pav. *Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs rodmenų 5-ą parą (ACA Vs5) ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenimis atvejų grupėje*

$r = 0,3$, $p = 0,006$. Gauta tiesinė lygtis: $y = 32,121 + 0,482 \times x$,
kur x – kapiliarinio kraujo BE (mmol/l), y – ACA Vs5 (cm/s)

Išanalizavus priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkius naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų patologinių rodmenų grupėse, nustatyta, kad ACA Vs būna reikšmingai didesnis ($p = 0,004$) 2-ą parą, kai $\text{pH} < 7,0$, o 2-ą ($p = 0,01$), 3-ą ($p = 0,04$) ir 4-ą parą ($p = 0,02$) – kai $\text{BE} \leq -12$ mmol/l. Bikarbonatų patologiniai rodmenys su ACA Vs 1–5 parą nebuvo susiję (3.2.5.1 lentelė).

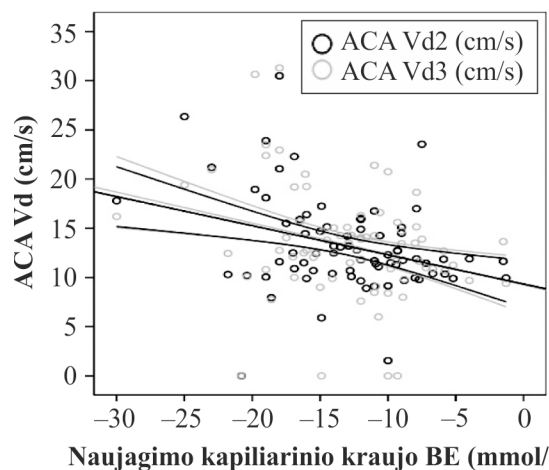
3.2.5.1 lentelė. Atvejų grupės naujagimių priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų patologinius rodmenis

Naujagimio kapiliarinis kraujas	ACA Vs V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	33,4 (15,57)	40,59 (15,06)	39,95 (5,91)	38,22 (10,45)	45,41 (17,51)
≥ 7	31,86 (7,05)	33,08 (6,59)	35,07 (7,49)	35,61 (6,26)	37,75 (6,47)
p reikšmė	0,2	0,004	0,06	0,5	0,2
BE (mmol/l)					
≤ -12	33,32 (9,42)	35,71 (10,17)	36,97 (8,24)	37,39 (7,25)	39,81 (9,78)
> -12	30,21 (6,11)	31,21 (4,71)	33,38 (5,72)	33,65 (5,01)	36,62 (5,07)
p reikšmė	0,1	0,01	0,04	0,02	0,07
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	32,09 (8,52)	33,85 (8,36)	35,21 (6,67)	35,8 (6,53)	38,68 (8,66)
≥ 19	31,65 (7,63)	34,03 (10,8)	37,1 (11,73)	35,95 (7,6)	36,99 (4,43)
p reikšmė	0,7	0,5	0,9	0,8	0,8

Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd 1–5-ą gyvenimo parą

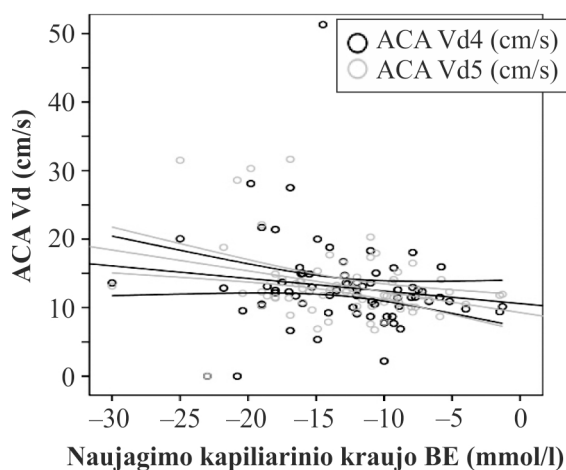
Reikšmingo ryšio tarp priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd penkias pirmąsias paras (ACA Vd1–5) ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH rodmenų nenustatyta.

Kapiliariniame kraujyje mažėjant BE kiekiui, didesnis ACA Vd registruotas 2-ą ($r = 0,3$; $p = 0,02$), 3-ą ($r = 0,3$; $p = 0,01$), 4-ą ($r = 0,2$; $p = 0,49$) ir 5-ą ($r = 0,3$; $p = 0,01$) parą (3.2.5.2 ir 3.2.5.3 pav.).



3.2.5.2 pav. Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 2-ą (ACA Vd2) ir 3-ą (ACA Vd3) parą ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenimis atvejų grupėje

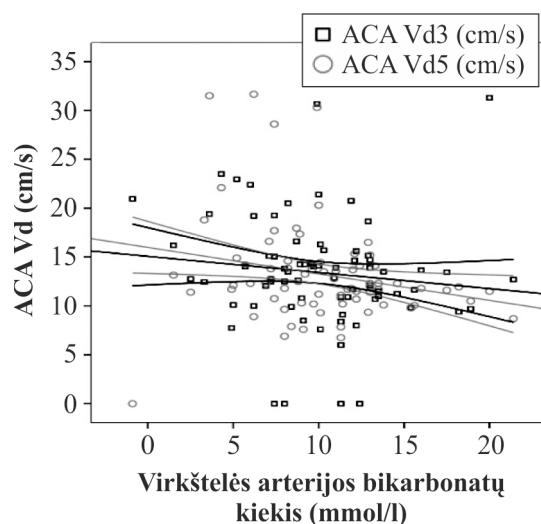
ACA Vd2: $r = 0,3$; $p = 0,02$; ACA Cd3: $r = 0,3$; $p = 0,01$



3.2.5.3 pav. Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 4-ą (ACA Vd4) ir 5-ą (ACA Vd5) parą ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenimis

ACA Vd4: $r = 0,2$; $p = 0,049$; ACA Vd5: $r = 0,3$; $p = 0,01$

Mažėjant bikarbonatų kiekiui, ACA Vd reikšmingai didėja 3-ą ($r = -0,2$; $p = 0,03$) ir 5-ą ($r = -0,3$; $p = 0,01$) parą (3.2.5.4 pav.).



3.2.5.4 pav. Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 3-ą (ACA Vd3) ir 5-ą (ACA Vd5) parą ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo bikarbonatų rodmenimis

ACAVd3: $r = -0,2$; $p = 0,03$; ACAVd5: $r = -0,3$; $p = 0,01$

Išanalizavus priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd vidurkius naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų pataloginių rodmenų grupėse, nustatyta, kad jie reikšmingai ($p \leq 0,04$) didesni 2-ą ir 3-ą parą, kai $pH < 7,0$, 2–5-ą parą, kai $BE \leq -12$ mmol/l, ir 5-ą parą, kai bikarbonatų kiekis < 19 mmol/l (3.2.5.2 lentelė).

3.2.5.2 lentelė. Atvejų grupės naujagimių priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų pataloginius rodmenis

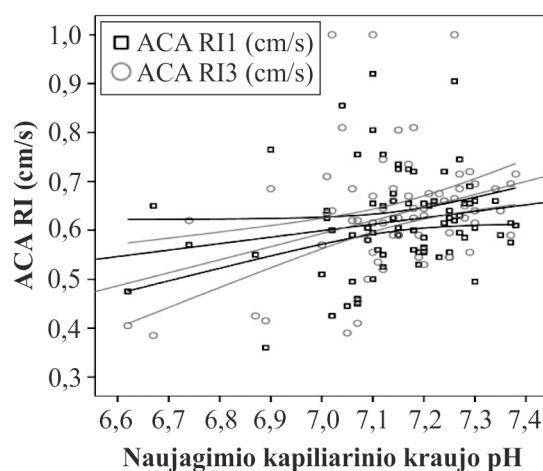
Naujagimio kapiliarinis kraujas	ACA Vd V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	12,51 (8,43)	17,58 (8,65)	20,39 (6,11)	14,51 (9,43)	17,81 (11,44)
≥ 7	12,21 (4,96)	12,63 (4,37)	12,72 (5,3)	12,81 (6,37)	12,94 (4,29)
p reikšmė	0,5	0,03	0,004	0,3	0,1
BE (mmol/l)					
≤ -12	12,96 (6,19)	14,1 (5,87)	14,47 (6,14)	14,2 (7,99)	14,44 (6,47)
> -12	11,15 (3,75)	11,78 (3,5)	11,79 (4,75)	11,21 (3,34)	11,95 (3,06)
p reikšmė	0,1	0,02	0,04	0,02	0,03

3.2.5.2 lentelės tęsinys

Naujagimio kapiliarinis kraujas	ACA Vd V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	12,24 (5,53)	13,11 (5,0)	13,37 (5,63)	13,2 (6,92)	13,74 (5,69)
≥ 19	12,27 (4,77)	13,45 (6,27)	13,19 (6,58)	11,35 (3,8)	10,91 (1,21)
p reikšmė	0,9	0,5	0,2	0,09	0,04

Priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

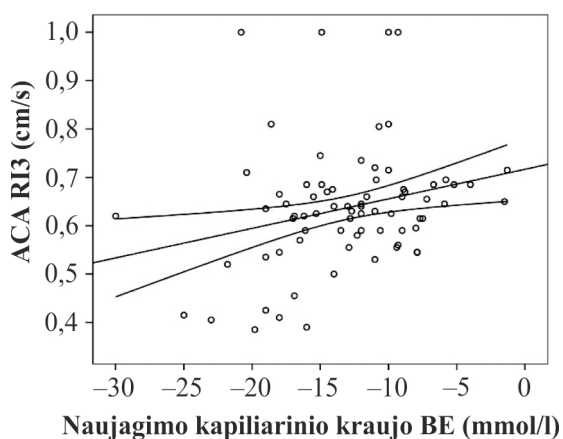
Mažėjant naujagimio kapiliarinio kraujo pH, ACA RI reikšmingai mažėjo 1-ą ($r = 0,3$, $p = 0,02$) ir 3-ą ($r = 0,3$, $p = 0,02$) parą (3.2.5.5 pav.).



3.2.5.5 pav. Priekinės smegenų arterijos RI rodmenų 1-ą (ACA RI1) ir 3-ą (ACA RI3) parą ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo pH rodmenimis

ACA RI1: $r = 0,3$; $p = 0,02$; Gauta tiesinė lygtis: $y = -0,943 + 0,219 \times x$, kur x – virkštelės arterijos kraujo pH, y – ACA RI1 (cm/s); ACA RI3: $r = 0,3$; $p = 0,02$

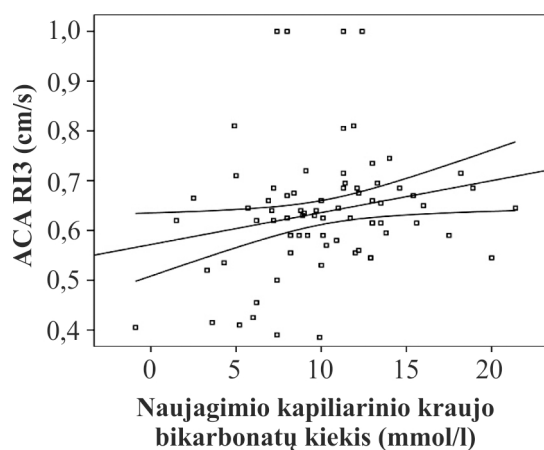
Kapiliariniame kraujyje mažėjant BE kiekiui, nustatytas reikšmingai ($r = -0,3$, $p = 0,01$) mažesnis ACA RI 3-ą parą (3.2.5.6 pav.).



3.2.5.6 pav. Priekinės smegenų arterijos RI rodmenų 3-ą parą (ACA RI3) ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenimis

$$r = -0,3; p = 0,01$$

Mažėjant bikarbonatų kiekiui, ACA RI buvo reikšmingai mažesnis 3-ą parą ($r = 0,2$, $p = 0,04$) (3.2.5.7 pav.).



3.2.5.7 pav. Priekinės smegenų arterijos RI rodmenų 3-ą parą (ACA RI3) ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo bikarbonatų rodmenimis

Išanalizavus priekinės smegenų arterijos RI vidurkius naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų pataloginių rodmenų grupėse, nustatyta, kad ACA RI vidurčiai pH pataloginių rodmenų grupėje buvo reikšmingai mažesni 2-ą ir 3-ą parą ($p < 0,05$), BE – 3-ą parą, bikarbonatų – 5-ą parą (3.2.5.3 lentelė).

3.2.5.3 lentelė. Atvejų grupės naujagimių priekinės smegenų arterijos RI vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų patologinius rodmenis

Naujagimio kapiliarinis kraujas	ACA RI V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	0,57 (0,28)	0,48 (0,24)	0,49 (0,13)	0,65 (0,21)	0,65 (0,18)
≥ 7	0,62 (0,1)	0,62 (0,09)	0,65 (0,13)	0,66 (0,08)	0,66 (0,08)
p reikšmė	0,6	0,01	0,02	0,7	0,3
BE (mmol/l)					
≤ -12	0,60 (0,16)	0,60 (0,14)	0,61 (0,13)	0,65 (0,11)	0,65 (0,10)
> -12	0,64 (0,08)	0,62 (0,09)	0,67 (0,11)	0,67 (0,07)	0,67 (0,07)
p reikšmė	0,2	0,5	0,03	0,3	0,1
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	0,62 (0,14)	0,61 (0,13)	0,63 (0,13)	0,66 (0,10)	0,65 (0,09)
≥ 19	0,62 (0,08)	0,61 (0,07)	0,65 (0,06)	0,69 (0,05)	0,70 (0,04)
p reikšmė	1,0	1,0	0,3	0,1	< 0,05

Galvos vidurinės smegenų arterijos kraujotakos parametrų (Vs, Vd, RI) 1–5-ą gyvenimo parą sąsaja su naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatais

Analizuota, kaip kinta vidurinės smegenų arterijos kraujotakos parametrai (Vs, Vd, RI) pirmosiomis gyvenimo paromis, priklausomai nuo naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų rodmenų kitimo.

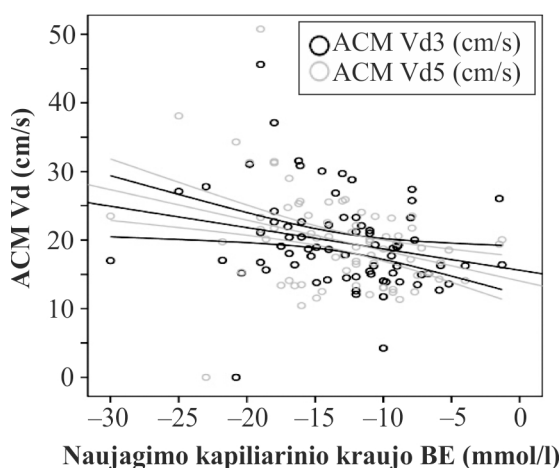
Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vs 1–5-ą gyvenimo parą

Reikšmingo ryšio tarp vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vs 1–5-ą parą (ACM Vs1–5) ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų rodmenų nenustatyta.

Išanalizavus vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkius naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų patologinių rodmenų grupėse, nustatyta, kad jie reikšmingai nesiskyrė (12 priedas).

Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd 1–5-ą gyvenimo parą

Reikšmingo ryšio tarp vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd penkias pirmąsias paras (ACM Vd1–5) ir naujagimio kapiliarinio kraujo pH bei bikarbonatų rodmenų nenustatyta. Reikšmingas teigiamas ryšys nustatytas tarp vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd (ACMVd) ir naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenų 3-ą ($r = 0,2$ $p = 0,04$) ir 5-ą ($r = 0,4$; $p = 0,002$) parą (3.2.5.8 pav.).



3.2.5.8 pav. Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd rodmenų 3-ą (ACM Vd3) ir 5-ą (ACM Vd5) parą ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenimis

ACM Vd3: $r = 0,2$; $p = 0,04$; Gauta tiesinė lygtis: $y = 15,596 + 0,307 \times x$,
kur x – BE naujagimio kapiliariniame kraujyje (mmol/l), y – ACM Vd3 (cm/s)

ACM Vd5: $r = 0,4$; $p = 0,002$; Gauta tiesinė lygtis: $y = 13,675 + 0,478 \times x$,
kur x – BE naujagimio kapiliariniame kraujyje (mmol/l), y – ACM Vd5 (cm/s)

Išanalizavus vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd vidurkius naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų pataloginių rodmenų grupėse, nustatyta, kad ACM Vd buvo reikšmingai didesnis 3-ą, 4-ą ir 5-ą parą ($p < 0,05$) esant pataloginiam BE (3.2.5.4 lentelė).

3.2.5.4 lentelė. Atvejų grupės naujagimių vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų pataloginius rodmenis

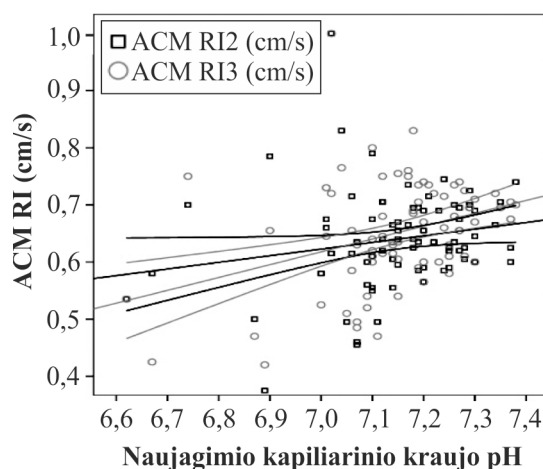
Naujagimio kapiliarinis kraujas	ACM Vd V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	16,42 (10,85)	22,07 (12,44)	23,36 (6,09)	18,70 (11,95)	22,78 (12,85)
≥ 7	16,82 (5,91)	19,14 (6,24)	19,27 (6,91)	19,45 (6,46)	19,68 (6,49)
p reikšmė	0,7	0,2	1,0	0,9	0,2
BE (mmol/l)					
≤ -12	17,03 (7,81)	20,37 (8,38)	21,27 (7,74)	20,68 (8,26)	21,68 (8,58)
> -12	16,38 (4,16)	18,10 (4,37)	17,28 (4,73)	17,60 (3,98)	17,60 (3,80)
p reikšmė	0,6	0,1	0,008	0,04	0,007

3.2.5.4 lentelės tęsinys

Naujagimio kapiliarinis kraujas	ACM Vd V (SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	16,63 (6,61)	19,57 (7,21)	19,72 (6,86)	19,52 (6,88)	20,26 (7,39)
≥ 19	17,71 (6,71)	18,61 (6,38)	18,82 (7,49)	18,55 (7,61)	17,92 (6,06)
p reikšmė	0,9	0,4	0,3	0,3	0,2

Vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

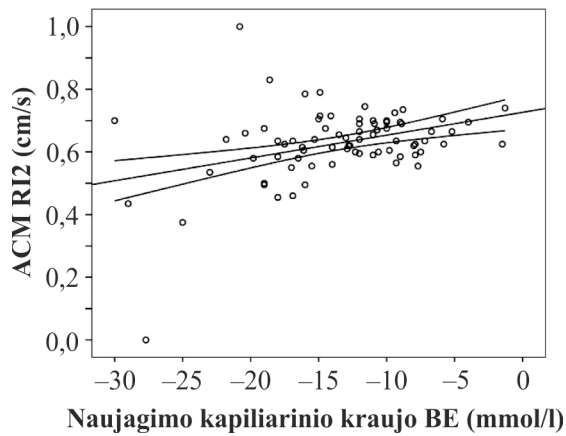
Nustatytas reikšmingas teigiamas ryšys tarp naujagimio kapiliarinio kraujo pH rodmenų ir vidurinės smegenų arterijos RI (ACMRI) 2-ą ($r = 0,3$, $p = 0,01$) ir 3-ą ($r = 0,3$, $p = 0,003$) parą (3.2.5.9 pav.).



3.2.5.9 pav. Vidurinės smegenų arterijos RI rodmenų 2-ą (ACM RI2) ir 3-ą parą (ACM RI3) ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo pH rodmenimis

ACM RI2: $r = 0,3$; $p = 0,01$; ACM RI3: $r = 0,3$; $p = 0,003$; Gauta tiesinė lygtis: $y = -0,955 + 0,225 \times x$, kur x – naujagimio kapiliarinio kraujo pH, y – ACM RI3 (cm/s)

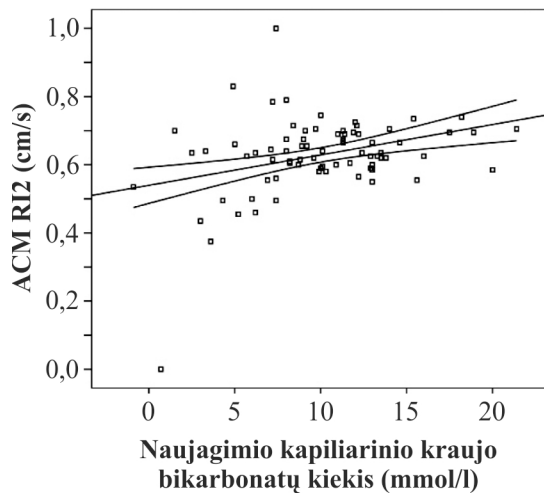
Nustatytas reikšmingas neigiamas ($r = -0,3$, $p = 0,02$) ryšys tarp naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenų ir vidurinės smegenų arterijos RI 2-ą parą. Mažėjant BE kiekiui, ACM RI buvo reikšmingai mažesnis 2-ą parą (3.2.5.10 pav.).



3.2.5.10 pav. Vidurinės smegenų arterijos RI rodmenų 2-ą parą (ACM RI2) ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo BE rodmenimis

$$r = -0,3, p = 0,02$$

Nustatytas reikšmingas ($r = 0,2$, $p = 0,04$) teigiamas ryšys tarp naujagimio kapiliarinio kraujo bikarbonatų rodmenų ir ACM RI (ACM RI) 2-ą parą. Mažėjant bikarbonatų kiekiui, ACM RI buvo reikšmingai mažesnis 2-ą parą (3.2.5.11 pav.).



3.2.5.11 pav. Vidurinės smegenų arterijos RI rodmenų 2-ą parą (ACM RI2) ryšys su naujagimio kapiliarinio kraujo bikarbonatų rodmenimis

$$r = 0,2, p = 0,04$$

Išanalizavus vidurinės smegenų arterijos RI vidurkius naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų pataloginių rodmenų grupėse (3.2.5.6 lentelė), nustatyta, kad ACM RI reikšmingai mažesnis ($p < 0,05$) 2-ą ir 3-ą

parą buvo pH patologinių rodmenų grupėje, 3-ą parą – BE, bei 4-ą parą – bikarbonatų grupėje (3.2.5.5 lentelė).

3.2.5.5 lentelė. *Atvejų grupės naujagimių vidurinės smegenų arterijos RI vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų patologinius rodmenis*

Naujagimio kapiliarinis kraujas	ACM RI V (SN)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
< 7	0,60 (0,28)	0,49 (0,24)	0,54 (0,13)	0,66 (0,21)	0,66 (0,17)
≥ 7	0,65 (0,08)	0,64 (0,08)	0,66 (0,09)	0,67 (0,07)	0,68 (0,07)
p reikšmė	0,8	0,02	0,04	1,0	0,2
BE (mmol/l)					
≤ -12	0,64 (0,14)	0,61 (0,14)	0,63 (0,11)	0,66 (0,11)	0,67 (0,10)
> -12	0,65 (0,06)	0,65 (0,05)	0,68 (0,06)	0,68 (0,05)	0,70 (0,05)
p reikšmė	0,7	0,06	0,04	0,2	0,06
Bikarbonatai (mmol/l)					
< 19	0,64 (0,12)	0,62 (0,13)	0,65 (0,10)	0,66 (0,09)	0,67 (0,09)
≥ 19	0,65 (0,06)	0,67 (0,06)	0,68 (0,06)	0,71 (0,06)	0,72 (0,05)
p reikšmė	1,0	0,07	0,4	0,04	0,06

3.2.6. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su gaivinimo apimtimi

Priekinės smegenų arterijos Vs 1–5-ą gyvenimo parą

ACA Vs vidurkiai penkiomis pirmosiomis gyvenimo paromis tarp PGV ir kontrolės grupių reikšmingai nesiskyrė. Iš kontrolės grupės analizei sudarius atsitiktinę naujagimių imtį, taip pat reikšmingų skirtumų nenustatyta. PGV-DK grupės naujagimių ACA Vs reikšmingai mažesnis nei kontrolės grupės buvo 2-ą ir 3-ą parą ($p \leq 0,05$). Sudarius atsitiktines imtis iš kontrolės ir PGV-DK grupių tiriamųjų, reikšmingas skirtumas nustatytas tik 3-ą parą ($p \leq 0,05$). Palyginti su kontrolės grupe, PGV-DK-KP grupės ACA Vs buvo reikšmingai didesnis 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 5-ą parą, o PGV-DK-KP-M grupės – 2-ą parą ($p \leq 0,05$), bet analizei sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės, reikšmingų ACA Vs vidurkių skirtumų nenustatyta.

Išanalizavus priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkių skirtumus tarp atvejų grupių, nustatyta, kad PGV-DK grupės ACA Vs buvo reikšmingai didesnis nei PGV grupės 2-ą parą, o PGV-DK-KP ir PGV-DK-KP-M grupių – reikšmingai didesnis nei PGV-DK grupės 2-ą ir 3-ą parą (p

$\leq 0,05$). Reikšmingi ACA Vs vidurkių skirtumai išliko ($p \leq 0,05$) ir sudarius atsitiktinę imtį iš PGV-DK grupės tiriamųjų (3.2.6.1 lentelė).

3.2.6.1 lentelė. Priekinės smegenų arterijos Vs vidurčiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į gaivinimo apimtį

ACA Vs (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47/*n = 14)	Atvejų gr. (n = 78)	
		PGV gr. (n = 9)	PGV-DK gr. (n = 54/*n = 11)
ACA Vs1	31,01 (4,58) *** /31,49 (5,1)	33,54 (7,01) /33,54 (7,01)	31,31 (7,34) ^b /32,49 (8,99)
ACA Vs2	34,75 (4,88) **,***,**** /35,54 (5,59)	35,68 (5,4) ^a /35,68 (5,4) ^a	32,30 (6,72) **,a,b /30,85 (5,28) ^{a,b}
ACA Vs3	36,79 (5,71) **,*** /37,55 (7,61) **	37,04 (10,76) / 37,04 (10,76)	34,08 (5,34) **,b /30,91 (3,28) **,b
ACA Vs4	37,19 (5,51) /37,55 (6,70)	36,22 (7,83) /36,21 (7,83)	35,35 (5,98) ^b /33,79 (6,41)
ACA Vs5	38,83 (5,50) *** /39,61	37,99 (4,86) ^a /37,99 (4,86)	37,46 (6,66) ^b /39,54 (11,54)
		PGV-DK-KP gr. (n = 5)	PGV-DK-KP-M gr. (n = 10)
ACA Vs1	31,01 (4,58) *** /31,49 (5,1)	38,16 (7,42) ***,b /38,16 (7,42)	31,61 (14,09) /31,61 (14,09)
ACA Vs2	34,75 (4,88) **,***,**** /35,54 (5,59)	44,15 (11,68) ***,b /44,15 (11,68) ^b	36,01 (15,55) **** /36,01 (15,55) ^b
ACA Vs3	36,79 (5,71) **,*** /37,55 (7,61) **	47,16 (13,63) ***,b /47,16 (13,63) ^b	35,88 (3,89) /35,88 (3,89) ^b
ACA Vs4	37,19 (5,51) /37,55 (6,70)	43,38 (7,43) ^b /43,38 (7,43)	33,23 (7,23) / 33,23 (7,23)
ACA Vs5	38,83 (5,50) *** /39,61	46,14 (5,63) ***,a,b /46,14 (5,63)	41,24 (18,01) /41,24 (18,01)

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš kontrolės grupės atrinkta 14 tiriamųjų, iš atvejų PGV-DK grupės – 11 tiriamųjų. **,***,**** $p \leq 0,05$ lyginant kontrolės ir atvejų grupes; ^{a,b} $p \leq 0,05$ lyginant atvejų grupes

Priekinės smegenų arterijos Vd 1–5-ą gyvenimo parą

PGV grupės tiriamųjų ACA Vd vidurčiai buvo reikšmingai didesni nei kontrolės grupės 2-ą parą. Sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės tiriamųjų, reikšmingų ACA Vd tarp grupių skirtumų nenustatyta. PGV-DK grupės ACA Vd vidurčiai buvo reikšmingai didesni nei kontrolės grupės 3-ą parą ($p \leq 0,05$), bet sudarius atsitiktines imtis iš abiejų grupių tiriamųjų skirtumų nenustatyta. PGV-DK-KP ir PGV-DK-KP-M grupių ACA Vd vidurčiai buvo reikšmingai didesni nei kontrolės grupės 2-ą ir 3-ą parą ($p \leq 0,05$). Sudarius

atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės, reikšmingas skirtumas liko tik 2-ą parą ($p \leq 0,05$).

Išanalizavus ACA Vd vidurkių skirtumus tarp atvejų grupių, nustatyta, kad PGV-DK-KP ir PGV-DK-KP-M grupių ACA Vd buvo reikšmingai didesni nei PGV-DK grupės 2-ą ir 3-ą parą ($p \leq 0,05$). Tokie jie išliko ir po atsitiktinės imties iš PGV-DK grupės analizės ($p \leq 0,05$) (3.2.6.2 lentelė).

3.2.6.2 lentelė. Priekinės smegenų arterijos Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į gaivinimo apimtį

ACA Vd (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47/*n = 14)	Atvejų gr. (n = 78)	
		PGV gr. (n = 9)	PGV-DK gr. (n = 54/*n = 11)
ACA Vd1	10,28 (1,90) /10,48 (1,96)	13,38 (4,20) /13,38 (4,20)	11,75 (4,98) /12,55 (7,86)
ACA Vd2	11,14 (2,16) ^{*,***,****} /11,75 (2,13) ^{***,****}	14,28 (3,73) [*] /14,28 (3,73)	11,75 (3,52) ^{b,c} /10,22 (6,03) ^{b,c}
ACA Vd3	11,25 (2,38) ^{*,***,****} /11,65 (2,63)	13,62 (7,79) /13,62 (7,79)	12,23 (4,36) ^{**,b} /10,47 (6,01) ^b
ACA Vd4	11,56 (2,31) /11,28 (2,93)	12,64 (4,08) /12,64 (4,08)	12,73 (6,85) /10,31 (7,50)
ACA Vd5	11,73 (2,32) /11,69 (1,14)	13,89 (4,52) /13,89 (4,52)	12,80 (4,42) /14,00 (8,20)
		PGV-DK-KP gr. (n = 5)	PGV-DK-KP-M gr. (n = 10)
ACA Vd1	10,28 (1,90) /10,48 (1,96)	14,18 (4,10) / 14,18 (4,10)	13,14 (8,93) /13,14 (8,93)
ACA Vd2	11,14 (2,16) ^{*,***,****} /11,75 (2,13) ^{***,****}	18,63 (7,40) ^{***,b} /18,63 (7,04) ^{***b}	17,95 (8,79) ^{***,b,c} / 17,95 (8,79) ^{***b,c}
ACA Vd3	11,25 (2,38) ^{*,***,****} /11,65 (2,63)	20,62 (9,64) ^{***,b} /20,62 (9,64) ^b	16,91 (4,84) ^{***,b} /16,91 (4,84) ^b
ACA Vd4	11,56 (2,31) /11,28 (2,93)	17,54 (7,08) /17,54 (7,08)	11,58 (6,90) /11,58 (6,90)
ACA Vd5	11,73 (2,32) /11,69 (1,14)	16,05 (8,06) / 16,05 (8,06)	15,41 (10,23) /15,41 (10,23)

n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš kontrolės grupės atrinkta 14 tiriamųjų, iš atvejų PGV-DK grupės – 11 tiriamųjų; ^{,***,****} $p \leq 0,05$ lyginant kontrolės ir atvejų grupes; ^{b,c} $p \leq 0,05$ lyginant atvejų grupes

Priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

Išanalizavus atvejų ir kontrolės grupių priekinės smegenų arterijos RI vidurkius, nustatyta, kad PGV grupės ACA RI vidurkiai buvo reikšmingai mažesni nei kontrolės grupės 1-ą ir 2-ą parą ($p \leq 0,05$). Sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės tiriamųjų, ACA RI reikšmingai skyrėsi tik 2-ą parą ($p \leq 0,05$). PGV-DK grupės ACA RI vidurkiai buvo reikšmingai mažesni 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 5-ą parą ($p \leq 0,05$). Sudarius atsitiktines imtis iš kontrolės ir PGV-DK grupių tiriamųjų, reikšmingo skirtumo neliko. PGV-DK-KP grupės ACA RI vidurkiai buvo reikšmingai mažesni 2-ą ir 3-ą parą ($p \leq 0,05$), o PGV-DK-KP-M grupės – 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 5-ą parą ($p \leq 0,05$). Sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės tiriamųjų, reikšmingi skirtumai tarp PGV-DK-KP ir kontrolės bei PGV-DK-KP-M ir kontrolės grupių ACA RI vidurkių nustatyti tik 2-ą parą ($p \leq 0,05$).

Išanalizavus ACA RI vidurkių skirtumus tarp atvejų grupių, nustatyta, kad PGV-DK ir PGV-DK-KP-M grupių ACA RI buvo reikšmingai mažesni nei PGV grupės 2-ą parą ($p \leq 0,05$). Sudarius atsitiktinę imtį iš PGV-DK grupės, reikšmingi skirtumai išliko ($p \leq 0,05$). PGV-DK-KP-M grupės ACA RI 2-ą gyvenimo parą buvo labai mažas ($< 0,55$) ir reikšmingai ($p < 0,05$) skyrėsi nuo kontrolės grupės bei PGV ir PGV-DK grupių ($p < 0,05$) (3.2.6.3 lentelė).

3.2.6.3 lentelė. *Priekinės smegenų arterijos RI vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į gaivinimo apimtį*

ACA RI 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47/*n = 14)	Atvejų gr. (n = 78)	
		PGV gr. (n = 9)	PGV-DK gr. (n = 54/*n = 11)
ACA RI1	0,67 (0,04) **,**** /0,67 (0,03)	0,61 (0,07) * /0,61 (0,07)	0,63 (0,10) ** /0,63 (0,14)
ACA RI2	0,68(0,04) **,****,**** /0,67 (0,03) **,****,****	0,60 (0,07) *,a /0,60 (0,07) *,a	0,63 (0,10) **,b /0,68 (0,17) b
ACA RI3	0,69 (0,05) **,****,**** /0,69 (0,04)	0,66 (0,18) /0,66 (0,18)	0,65 (0,11) ** /0,67 (0,18)
ACA RI4	0,69 (0,04) /0,70 (0,05)	0,65 (0,07) /0,65 (0,07)	0,67 (0,09) /0,71 (0,15)
ACA RI5	0,70 (0,04) **,**** /0,70 (0,03)	0,65 (0,1) /0,65 (0,1)	0,66 (0,08) ** /0,66 (0,11)

3.2.6.3 lentelės tęsinys

ACA RI 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47/*n = 14)	Atvejų gr. (n = 78)	
		PGV-DK-KP gr. (n = 5)	PGV-DK-KP-M gr. (n = 10)
ACA RI1	0,67 (0,04) **,**** /0,67 (0,03)	0,63 (0,08) /0,63 (0,08)	0,54 (0,27) **** /0,54 (0,27)
ACA RI2	0,68(0,04) **,**** /0,67 (0,03) **,****	0,59 (0,07) *** /0,59 (0,07) ***	0,44 (0,20) ****,a,b /0,44 (0,20) ****,a,b
ACA RI3	0,69 (0,05) **,**** /0,69 (0,04)	0,58 (0,12) *** /0,58 (0,12)	0,53 (0,13) **** /0,53 (0,13)
ACA RI4	0,69 (0,04) /0,70 (0,05)	0,60 (0,12) /0,60 (0,12)	0,67 (0,18) /0,67 (0,18)
ACA RI5	0,70 (0,04) **,**** /0,70 (0,03)	0,66 (0,12) /0,66 (0,12)	0,66 (0,16) **** /0,66 (0,16)

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš kontrolės grupės atrinkta 14 tiriamųjų, iš atvejų PGV-DK grupės – 11 tiriamųjų; **,****,**** p < 0,05 lyginant kontrolės ir atvejų grupes; ^{a,b}p < 0,05 lyginant atvejų grupes

Vidurinės smegenų arterijos Vs 1–5-ą gyvenimo parą

Išanalizavus atvejų ir kontrolės grupių Vs vidurkių skirtumus, nustatyta, kad PGV ir PGV-DK-KP grupių ACM Vs vidurkiai buvo reikšmingai didesni nei kontrolės grupės 1-ą parą ($p \leq 0,05$), tačiau, sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės tiriamųjų, reikšmingo skirtumo negauta. PGV grupės ACM Vs buvo reikšmingai didesnis nei kontrolės grupės 2-ą parą ($p \leq 0,05$). Sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės tiriamųjų, reikšmingo skirtumo nebuvo. Reikšmingų ACM Vs skirtumų tarp kontrolės ir kitų atvejų grupių nenustatyta. Sudarius atsitiktines imtis iš kontrolės ir PGV-DK grupių tiriamųjų, reikšmingų ACM Vs skirtumų taip pat nenustatyta. PGV-DK grupės tiriamųjų ACM Vs buvo reikšmingai mažesnis nei PGV, tačiau, sudarius atsitiktinę imtį iš PGV-DK grupės, reikšmingo skirtumo neliko (3.2.6.4 lentelė).

3.2.6.4 lentelė. Vidurinės smegenų arterijos Vs vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į gaivinimo apimtį

ACM Vs (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47/*n = 14)	Atvejų gr. (n = 78)	
		PGV gr. (n = 9)	PGV-DK gr. (n = 54/*n = 11)
ACM Vs1	43,67 (6,28) ^{*,***} /43,38 (5,04)	56,96 (16,15) [*] /56,96 (16,15)	46,78 (9,47) /47,45 (12,56)
ACM Vs2	49,48 (8,52) [*] /48,82 (8,01)	60,27 (11,69) ^{*,a} /60,27 (11,69)	51,25 (9,23) ^a /48,81 (7,39)
ACM Vs3	53,23 (8,86) /51,70 (7,5)	60,54 (16,21) /60,54 (16,21)	55,46 (10,89) /50,86 (8,14)
ACM Vs4	55,15 (9,61) /54,90 (7,92)	65,63 (12,47) /65,63 (12,47)	57,04 (10,35) /53,66 (8,78)
ACM Vs5	56,67 (9,42) /56,78 (6,44)	66,83 (15,61) /66,83 (15,61)	60,32 (11,89) /59,63 (15,44)
		PGV-DK-KP gr. (n = 5)	PGV-DK-KP-M gr. (n = 10)
ACM Vs1	43,67 (6,28) ^{*,***} /43,38 (5,04)	61,62 (18,86) ^{***} /61,62 (18,86)	45,07 (21,64) /45,07 (21,64)
ACM Vs2	49,48 (8,52) [*] /48,82 (8,01)	61,10 (16,75) /61,10 (16,75)	51,69 (22,93) /51,694 (22,93)
ACM Vs3	53,23 (8,86) /51,70 (7,5)	62,23 (18,92) /62,23 (18,92)	50,21 (14,76) /50,21 (14,76)
ACM Vs4	55,15 (9,61) /54,90 (7,92)	59,11 (22,86) /59,11 (22,86)	51,51 (12,51) /51,51 (12,51)
ACM Vs5	56,67 (9,42) /56,78 (6,44)	66,03 (15,22) /66,03 (15,22)	57,92 (20,92) /57,92 (20,92)

n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš kontrolės grupės atrinkta 14 tiriamųjų, iš atvejų PGV-DK grupės – 11 tiriamųjų; ^{,***} p ≤ 0,05 lyginant kontrolės ir atvejų grupes; ^a p < 0,05 lyginant atvejų grupes

Vidurinės smegenų arterijos Vd 1–5-ą gyvenimo parą

PGV ir PGV-DK grupėse ACM Vd vidurkiai registruoti reikšmingai didesni nei kontrolės grupėje 1-ą ir 2-ą gyvenimo parą (p ≤ 0,05). Sudarius atsitiktines imtis iš kontrolės ir PGV-DK grupių, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Palyginti su kontrolės grupe, ACM Vd PGV-DK-KP grupėje buvo reikšmingai didesnis 1-ą parą, PGV-DK-KP-M grupėje – 2-ą parą (p ≤ 0,05). Sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės tiriamųjų, reikšmingų skirtumų nebuvo. Reikšmingų ACM Vd skirtumų tarp kontrolės ir kitų atvejų grupių nenustatyta. Sudarius atsitiktines imtis iš kontrolės ir PGV-DK grupių tiriamųjų, reikšmingų skirtumų taip pat nenustatyta. PGV-DK-KP-M grupėje ACM Vd buvo reikšmingai didesnis nei PGV-DK grupėje

2-ą parą, tačiau, sudarius atsitiktinę imtį iš PGV-DK grupės, reikšmingo skirtumo negauta (3.2.6.5 lentelė).

3.2.6.5 lentelė. Vidurinės smegenų arterijos Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į gaivinimo apimtį

ACM Vd (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47/*n = 14)	Atvejų gr. (n = 78)	
		PGV gr. (n = 9)	PGV-DK gr. (n = 54/*n = 11)
ACM Vd1	13,69 (2,96) ^{*,**,*} /13,67 (2,71)	19,47 (9,01) [*] /19,47 (9,01)	16,12 (4,96) ^{**} /17,15 (6,49)
ACM Vd2	16,08 (3,30) ^{*,**,*} /16,68 (3,19)	23,89 (9,63) [*] /23,89 (9,63)	17,76 (4,74) ^{*,a} /16,09 (6,06)
ACM Vd3	16,73 (3,15) /15,73 (2,55)	21,67 (10,60) /21,67 (10,60)	18,61 (5,72) /16,81 (6,69)
ACM Vd4	17,23 (3,39) /16,86 (3,31)	21,65 (10,13) /21,65 (10,13)	18,89 (4,72) /16,53 (6,15)
ACM Vd5	16,60 (3,10) /16,62 (2,44)	23,08 (11,88) /23,08 (11,88)	19,05 (4,95) /18,86 (7,54)
		PGV-DK-KP gr. (n = 5)	PGV-DK-KP-M gr. (n = 10)
ACM Vd1	13,69 (2,96) ^{*,**,*} /13,67 (2,71)	20,78 (8,11) ^{***} 20,78 (8,12)	16,09 (10,90) /16,09 (10,90)
ACM Vd2	16,08 (3,30) ^{*,**,*} /16,68 (3,19)	23,10 (8,96) 23,10 (8,96)	23,54 (11,77) ^{****,a} /23,54 (11,77)
ACM Vd3	16,73 (3,15) /15,73 (2,55)	23,87 (9,66) /23,87 (9,66)	21,85 (7,09) /21,85 (7,09)
ACM Vd4	17,23 (3,39) /16,86 (3,31)	22,60 (12,85) /22,60 (12,85)	17,83 (12,05) /17,83 (12,05)
ACM Vd5	16,60 (3,10) /16,62 (2,44)	22,96 (8,58) /22,96 (8,58)	20,83 (12,59) /20,83 (12,59)

n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš kontrolės grupės atrinkta 14 tiriamųjų, iš atvejų PGV-DK grupės – 11 tiriamųjų; ^{,**,*} p ≤ 0,05 lyginant kontrolės ir atvejų grupes; ^a p < 0,03 lyginant atvejų grupes

Vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

2-ą gyvenimą parą kontrolės grupės ACM RI vidurkiai reikšmingai skyrėsi nuo PGV, PGV-DK ir PGV-DK-KP-M grupių (p ≤ 0,05), tačiau, sudarius atsitiktines imtis iš kontrolės ir PGV-DK grupių tiriamųjų, reikšmingų skirtumų neliko. 3-ą parą PGV-DK-KP-M grupės ACM RI vidurkis buvo reikšmingai mažesnis nei kontrolės grupės (p ≤ 0,05). Sudarius atsitiktinę imtį iš kontrolės grupės tiriamųjų, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Reikšmingų ACM RI vidurkių skirtumų tarp kontrolės ir kitų atvejų

grupių negauta. Sudarius atsitiktines imtis iš kontrolės grupės ir PGV-DK grupių, reikšmingų skirtumų taip pat nenustatyta. PGV-DK-KP-M grupės ACM RI vidurkiai 2-ą ir 3-ą parą buvo reikšmingai mažesni nei PGV-DK grupės, tačiau, sudarius atsitiktinę imtį iš PGV-DK grupės tiriamųjų, reikšmingų skirtumų neliko (3.2.6.6 lentelė).

3.2.6.6 lentelė. Vidurinės smegenų arterijos RI vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į gaivinimo apimtį

ACM RI 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47/*n = 14)	Atvejų gr. (n = 78)	
		PGV gr. (n = 9)	PGV-DK gr. (n = 54/*n = 11)
ACM RI1	0,69 (0,05) /0,69 (0,04)	0,67 (0,08) /0,67 (0,08)	0,65 (0,08) /0,64 (0,09)
ACM RI2	0,68 (0,04) **,**** /0,66 (0,03)	0,62 (0,08) * /0,62 (0,08)	0,65 (0,09) **,a /0,67 (0,14)
ACM RI3	0,68 (0,04) **** /0,69 (0,05)	0,65 (0,11) /0,65 (0,11)	0,66 (0,09) a /0,66 (0,14)
ACM RI4	0,69 (0,04) /0,70 (0,04)	0,68 (0,1) /0,68 (0,1)	0,67 (0,07) /0,69 (0,1)
ACM RI5	0,71 (0,04) /0,71 (0,04)	0,67 (0,1) /0,67 (0,1)	0,68 (0,12) /0,68 (0,12)
		PGV-DK-KP gr. (n = 5)	PGV-DK-KP-M gr. (n = 10)
ACM RI1	0,69 (0,05) /0,69 (0,04)	0,66 (0,09) /0,66 (0,09)	0,58 (0,27) /0,58 (0,27)
ACM RI2	0,68 (0,04) **,**** /0,66 (0,03)	0,63 (0,05) /0,63 (0,05)	0,47 (0,22) **,a /0,47 (0,22)
ACM RI3	0,68 (0,04) **** /0,69 (0,05)	0,61 (0,12) /0,61 (0,12)	0,56 (0,10) **,a /0,56 (0,10)
ACM RI4	0,69 (0,04) /0,70 (0,04)	0,63 (0,13) /0,63 (0,13)	0,67 (0,18) /0,67 (0,18)
ACM RI5	0,71 (0,04) /0,71 (0,04)	0,67 (0,08) /0,67 (0,08)	0,68 (0,16) /0,68 (0,16)

*, **, **** p ≤ 0,05 lyginant kontrolės ir atvejų grupes; a p < 0,03 lyginant atvejų grupes

3.3. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų tarpusavio sąsaja bei sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija

3.3.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų tarpusavio sąsaja

Analizuota įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų HI pažeidimų sąsaja su priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos parametrais (V_s , V_d , RI).

Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos V_s sąsaja su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniais išeminiais pažeidimais

$V_s < 20 \text{ cm/s}$

Mažesnis nei 20 cm/s ACA V_s su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs tik 1-ą parą (Kendalio koreliacijos koeficientas $r = 0,3$; $p = 0,025$). 1-ą parą toks kraujotakos maksimalus sistolės greitis (išemija) reikšmingai dažniau registruotas tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytas E/G/PG/S/K pažeidimas.

Mažesnis nei 20 cm/s ACM V_s 1–5-ą parą su ĮUG nustatytais HI pažeidimais reikšmingai susijęs nebuvo (13 priedas).

$V_s > 40 \text{ cm/s}$

Didesnis nei 40 cm/s ACA V_s su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs 1-ą ir 2-ą parą ($r = 0,3$; $p = 0,002$ ir $r = 0,2$; $p = 0,02$). 1-ą ir 2-ą parą toks kraujotakos maksimalus sistolės greitis (hiperemija) reikšmingai dažniau registruotas tiriamiesiems, kuriems nustatyti E/G/PG ir E/G/PG/S/K pažeidimai.

Didesnis nei 40 cm/s ACM V_s 1–5-ą parą su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingai susijęs nebuvo (3.3.1.1 lentelė).

3.3.1.1 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos $V_s > 40$ cm/s 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytus hipoksinius išeminius pažeidimus

ACA V_s / ACM V_s >40 cm/s	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	Be pakitimų proc. (n)	KBR pažeidimas proc. (n)	KBR/G/PG pažeidimas proc. (n)	
1 para	8,8(3)/ 82,4(28)	16,7(3)/ 61,1(11)	25,0(2)/ 87,5(7)	$\chi^2=16,6$; lls=5; p=0,001/ $\chi^2=6,9$; lls=5; p=0,2
2 para	11,8(4)/ 100 (34)	10,5(2)/ 78,9(15)	25,0(2)/ 87,5(7)	$\chi^2=22,7$; lls=5; p=0,02/ $\chi^2=10,2$; lls=5; p=0,07
3 para	23,5(8)/ 94,1(32)	16,7(3)/ 89,5(17)	25,0(2)/ 87,5(7)	$\chi^2=1,4$; lls=5; p=0,4/ $\chi^2=3,8$; lls=5; p=0,6
4 para	17,6(6)/ 100(34)	21,1(4)/ 84,2(16)	25,0(2)/ 87,5(7)	$\chi^2=4,7$; lls=5; p=0,1/ $\chi^2=6,9$; lls=5; p=0,2
5 para	29,4(10)/ 100(34)	26,3(5)/ 94,7(18)	37,5(3)/ 87,5(7)	$\chi^2=7,7$; lls=5; p=0,1/ $\chi^2=10$; lls=5; p=0,08
	E/G/PG pažeidimas proc. (n)	E/G/PG/S/K pažeidimas proc. (n)	Kraujosruvos proc. (n)	
1 para	80,0(4)*/ 100(5)	50,0(2)*/ 80(4)	40,0(2)/ 100(5)	$\chi^2=16,6$; lls=5; p=0,001/ $\chi^2=6,9$; lls=5; p=0,2
2 para	100,0(5)*/ 100(5)	25,0(1)*/ 100(4)	20,0(1)/ 100(5)	$\chi^2=22,7$; lls=5; p=0,02/ $\chi^2=10,2$; lls=5; p=0,07
3 para	40,0(2)/ 80(4)	33,3(1)/ 66,7(2)	20,0(1)/ 100(5)	$\chi^2=1,4$; lls=5; p=0,4/ $\chi^2=3,8$; lls=5; p=0,6
4 para	40,0(2)/ 80(4)	66,7(2)/ 100(3)	20,0(1)/ 80(4)	$\chi^2=4,7$; lls=5; p=0,1/ $\chi^2=6,9$; lls=5; p=0,2
5 para	66,7(4)/ 100(6)	100,0(2)/ 66,7(2)	25,0(1)/ 100(4)	$\chi^2=7,7$; lls=5; p=0,1/ $\chi^2=10$; lls=5; p=0,08

*Remiantis Monte Karlo metodu

Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos V_d ryšys su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniiais išeminiais pažeidimais

$V_d > 20$ cm/s

Didesnis nei 20 cm/s ACA V_d su IUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs 1-ą ($r = 0,3$; $p = 0,03$), 2-ą ($r = 0,4$; $p < 0,001$), 3-ą ($r = 0,3$; $p = 0,006$), 4-ą ($r = 0,3$; $p = 0,009$) ir 5-ą ($r = 0,4$; $p = 0,001$) parą. 1–5-ą parą toks kraujotakos galinis diastolės greitis (hipere-

mija) reikšmingai dažniau registruotas naujagimiams, kuriems nustatyti E/G/PG ir E/G/PG/S/K pažeidimai.

Didesnis nei 20 cm/s ACM Vd 3–5-ą parą su ĮUG tyrimu nustatytais pažeidimais reikšmingai susijęs nebuvo (3.3.1.2 lentelė).

3.3.1.2 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos Vd > 20 cm/s 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytus hipoksinius išeminius pažeidimus

ACA Vd/ ACM Vd >20 cm/s	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	Be pakitimų proc. (n)	KBR pažeidimas proc. (n)	KBR/G/PG pažeidimas proc. (n)	
1 para	3,1(1)/26,5(9)	0/5,6(1)	14,3(1)/37,5(3)	$\chi^2=21,8$; lls=5; p=0,04/ $\chi^2=12,2$; lls=5; p=0,09
2 para	0/35,3(12)	0/26,3(5)	16,7(1)/28,6(2)	$\chi^2=48,6$; lls=5; p<0,001/ $\chi^2=16,6$; lls=5; p=0,07
3 para	2,9(1)/38,2(13)	11,8(2)/44,4(8)	16,7(1)/28,6(2)	$\chi^2=21,5$; lls=5; p=0,02/ $\chi^2=9,2$; lls=5; p=0,5
4 para	2,9(1)/41,2(14)	0/36,8(7)	0/37,5(3)	$\chi^2=42,9$; lls=5; p=0,008/ $\chi^2=4,7$; lls=5; p=0,5
5 para	0/38,2(13)	5,3(1)/47,4(9)	12,5(1)/50,0(4)	$\chi^2=34,7$; lls=5; p=0,001/ $\chi^2=6,5$; lls=5; p=0,3
	E/G/PG pažeidimas proc. (n)	E/G/PG/S/K pažeidimas proc. (n)	Kraujosruvos proc. (n)	
1 para	60,0(3)*/ 60,0(3)	25,0(1)*/ 75,0(3)	0/20,0(1)	$\chi^2=21,8$; lls=5; p=0,04/ $\chi^2=12,2$; lls=5; p=0,09
2 para	80,0(4)*/ 100,0(5)	75,0(3)*/ 100,0(4)	0/20,0(1)	$\chi^2=48,6$; lls=5; p<0,001/ $\chi^2=16,6$; lls=5; p=0,07
3 para	60,0(3)*/ 60,0(3)	66,7(2)*/ 100,0(3)	0/0	$\chi^2=21,5$; lls=5; p=0,02/ $\chi^2=9,2$; lls=5; p=0,5
4 para	60,0(3)*/ 60,0(3)	100,0(2)*/ 100,0(2)	0/20,0(1)	$\chi^2=42,9$; lls=5; p=0,008/ $\chi^2=4,7$; lls=5; p=0,5
5 para	50,0(3)*/ 83,3(5)	100,0(2)*/ 100,0(2)	0/50,0(2)	$\chi^2=34,7$; lls=5; p=0,001/ $\chi^2=6,5$; lls=5; p=0,3

*Remiantis Monte Karlo metodu

Vd < 5 cm/s

Mažesnis nei 5 cm/s ACA Vd su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs 2-ą (r = 0,3; p = 0,02) ir 4-ą (r = 0,3; p = 0,02) parą. 2-ą ir 4-ą parą toks kraujotakos galinis diastolės greitis

(išemija) reikšmingai dažniau registruotas naujagimiams, kuriems nustatytas E/G/PG/S/K pažeidimas.

Mažesnis nei 5 cm/s ACM Vd su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs tik 1-ą ($r = 0,3$; $p = 0,03$) parą: reikšmingai dažniau registruotas naujagimiams, turėjusiems E/G/PG/S/K pažeidimą (3.3.1.3 lentelė).

3.3.1.3 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos Vd < 5 cm/s 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į ultragarsiniu tyrimu nustatytus hipoksinis išeminius pažeidimus

ACA Vd/ ACM Vd <5 cm/s	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	Be pakitimų proc. (n)	KBR pažeidimas proc. (n)	KBR/G/PG pažeidimas proc. (n)	
1 para	6,1(2)/0	5,6(1)/0	14,3(1)/0	$\chi^2=7,7$; lls=5; p=0,2/ $\chi^2=36,6$; lls=5; p=0,02
2 para	0/0	0/0	28,6(2)/16,7	$\chi^2=22,3$; lls=5; p=0,05/ $\chi^2=22,2$; lls=5; p=0,09
3 para	0/0	11,8(2)/9,1(1)	28,6(2)/16,7(1)	$\chi^2=9,7$; lls=5; p=0,3/ $\chi^2=4,0$; lls=4; p=0,4
4 para	0/0	0/0	25,0(2)/0	$\chi^2=32,4$; lls=5; p=0,05/ $\chi^2=44$; lls=5; p=0,1
5 para	0/0	0/0	0/0	$\chi^2=67,0$; lls=5; p=0,08/ $\chi^2=39$; lls=5; p=0,08
	E/G/PG pažeidimas proc. (n)	E/G/PG/S/K pažeidimas proc. (n)	Kraujosruvos proc. (n)	
1 para	0/0	40,0(2)/66,7(2)*	0/0	$\chi^2=7,7$; lls=5; p=0,2/ $\chi^2=36,6$; lls=5; p=0,02
2 para	0/0	50,0(1)*100,0(1)	0/0	$\chi^2=22,3$; lls=5; p=0,05/ $\chi^2=22,2$; lls=5; p=0,09
3 para	0/0	0/0	0/0	$\chi^2=9,7$; lls=5; p=0,3/ $\chi^2=4,0$; lls=4; p=0,4
4 para	0/0	100,0(1)*100,0(1)	0/0	$\chi^2=32,4$; lls=5; p=0,05/ $\chi^2=44$; lls=5; p=0,1
5 para	0/0	100,0(1)/100,0(1)	0/0	$\chi^2=67,0$; lls=5; p=0,08/ $\chi^2=39$; lls=5; p=0,08

*Remiantis Monte Karlo metodu

Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI ryšys su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniiais išeminiais pažeidimais

$$RI \leq 0,55$$

0,55 lygus ar mažesnis ACA RI su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs 1-ą ($r = 0,3$; $p = 0,04$), 2-ą ($r = 0,3$; $p = 0,01$), 3-ą ($r = 0,3$; $p = 0,02$), 4-ą ($r = 0,3$; $p = 0,003$) ir 5-ą ($r = 0,4$; $p = 0,003$) parą. Toks smarkiai sumažėjęs rezistentiškumo indeksas 1–5-ą parą reikšmingai dažniau nustatytas esant KBR/G/PG, E/G/PG ir E/G/PG/S/K pažeidimams.

0,55 lygus ar mažesnis ACM RI 1–5-ą parą su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs 1-ą ($r = 0,2$; $p = 0,04$), 2-ą ($r = 0,3$; $p = 0,003$), 3-ą ($r = 0,4$; $p < 0,001$), 4-ą ($r = 0,3$; $p = 0,01$) ir 5-ą ($r = 0,3$; $p = 0,003$) parą. Nustatyta, kad 1–5-ą toks rezistentiškumo indeksas reikšmingai dažniau buvo esant E/G/PG ir E/G/PG/S/K pažeidimams, o 1–4-ą parą – KBR/G/PG pažeidimui (3.3.1.4 lentelė).

3.3.1.4 lentelė. *Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI ≤ 0,55 1 –5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytus hipoksinius išeminius pažeidimus*

ACA RI/ ACM RI ≤0,55	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	Be pakitimų proc. (n)	KBR pažeidimas proc. (n)	KBR/G/PG pažeidimas proc. (n)	
1 para	20,8(5)/10,0(3)	0/11,8(2)	50,0(3)*/ 20,0(1)*	$\chi^2=17,1$; lls=5; $p=0,03$ / $\chi^2=18,5$; lls=5; $p=0,03$
2 para	18,5(5)/6,3(2)	15,4(2)/0	33,3(2)*/ 25,0(1)*	$\chi^2=27,9$; lls=5; $p=0,01$ / $\chi^2=38,5$; lls=5; $p=0,002$
3 para	14,3(4)/3,1(1)	9,1(1)/11,8(2)	40,0(2)*/ 42,9(3)*	$\chi^2=22,2$; lls=5; $p=0,02$ / $\chi^2=32,2$; lls=5; $p=0,003$
4 para	0/3,1(1)	6,7(1)/0	20,0(1)*/ 16,7(1)*	$\chi^2=27,9$; lls=5; $p=0,01$ / $\chi^2=32,6$; lls=5; $p=0,02$
5 para	0/0	6,3(1)/0	16,7(1)*/ 0	$\chi^2=29,0$; lls=5; $p=0,007$ / $\chi^2=42,6$; lls=5; $p=0,004$

3.3.1.4 lentelės tęsinys

ACA RI/ ACM RI ≤0,55	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	E/G/PG pažeidimas proc. (n)	E/G/PG/S/K pažeidimas proc. (n)	Kraujo- sruvos proc. (n)	
1 para	80,0(4)*/ 50,0(2)*	75,0(3)*/ 80,0(4)*	20,0(1)/0	$\chi^2=17,1$; lls=5; p=0,03/ $\chi^2=18,5$; lls=5; p=0,03
2 para	100,0(5)*/ 66,7(2)*	100,0(5)*/ 100,0(5)*	0/0	$\chi^2=27,9$; lls=5; p=0,01/ $\chi^2=38,5$; lls=5; p=0,002
3 para	80,0(4)*/ 75,0(3)*	100,0(3)*/ 100,0(3)*	0/0	$\chi^2=22,2$; lls=5; p=0,02/ $\chi^2=32,2$; lls=5; p=0,003
4 para	40,0(2)*/ 50,0(2)*	100,0(2)*/ 100,0(2)*	0/0	$\chi^2=27,9$; lls=5; p=0,01/ $\chi^2=32,6$; lls=5; p=0,02
5 para	50,0(1)*/ 33,3(2)*	100,0(2)*/ 100,0(2)*	0/0	$\chi^2=29,0$; lls=5; p=0,007/ $\chi^2=42,6$; lls=5; p=0,004

*Remiantis Monte Karlo metodu

RI 0,56–0,59

0,56–0,59 ACA RI su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs tik 5-ą ($r = 0,3$; $p = 0,01$) parą. Toks rezistentiškumo indeksas reikšmingai dažniau registruotas esant E/G/PG pažeidimui. 0,56–0,59 ACM RI su UG tyrimu nustatytais HI pažeidimais reikšmingu teigiamu ryšiu buvo susijęs tik 2-ą ($r = 0,4$; $p = 0,003$) parą (3.3.1.5 lentelė).

3.3.1.5 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI 0,56–0,59 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytus hipoksinius išeminius pažeidimus

ACA RI/ ACM RI 0,56–0,59	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	Be pakitimų proc. (n)	KBR pažeidimas proc. (n)	KBR/G/PG pažeidimas proc. (n)	
1 para	13,6(3)/10,0(3)	31,3(5)/0	25,0(1)/33,3(2)	$\chi^2=4,2$; lls=5; p=0,5/ $\chi^2=7,8$; lls=5; p=0,5
2 para	21,4(6)/0	26,7(4)/12,5(2)	0/50,0(3)	$\chi^2=2,8$; lls=3; p=0,1/ $\chi^2=21,9$; lls=4; p=0,06
3 para	11,1(3)/6,1(2)	28,6(4)/6,3(1)	25(1)/0	$\chi^2=3,3$; lls=4; p=0,5/ $\chi^2=6,7$; lls=4; p=0,4
4 para	12,1(4)/6,1(2)	17,6(3)/0	20,0(1)/16,7(1)	$\chi^2=1,8$; lls=4; p=0,8/ $\chi^2=6,5$; lls=4; p=0,4
5 para	6,5(2)/0	6,3(1)/5,9(1)	28,6(2)/25,0(2)	$\chi^2=15,8$; lls=4; p=0,01/ $\chi^2=9,5$; lls=4; p=0,2

3.3.1.5 lentelės tęsinys

ACA RI/ ACM RI 0,56–0,59	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	E/G/PG pažeidimas proc. (n)	E/G/PG/S/K pažeidimas proc. (n)	Kraujosruvos proc. (n)	
1 para	0/0	50,0(n=1)/ 0	0/0	$\chi^2=4,2$; lls=5; p=0,5/ $\chi^2=7,8$; lls=5; p=0,5
2 para	0/66,7(2)	0/0	0/0	$\chi^2=2,8$; lls=3; p=0,1/ $\chi^2=21,9$; lls=4; p=0,06
3 para	0/50,0(1)	–/0	0/0	$\chi^2=3,3$; lls=4; p=0,5/ $\chi^2=6,7$; lls=4; p=0,4
4 para	0/33,3(1)	0/0	0/0	$\chi^2=1,8$; lls=4; p=0,8/ $\chi^2=6,5$; lls=4; p=0,4
5 para	75(3)*0	–/0	25,0(1)/0	$\chi^2=15,8$; lls=4; p=0,01/ $\chi^2=9,5$; lls=4; p=0,2

*Remiantis Monte Karlo metodu

$$RI > 0,8$$

Didesnis nei 0,8 ACA ir ACM RI reikšmingu teigiamu ryšiu su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais buvo susijęs tik 4-ą (atitinkamai $r = 0,3$; $p = 0,03$ ir $r = 0,2$; $p = 0,05$) parą (3.3.1.6 lentelė).

3.3.1.6 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų $RI > 0,8$ 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytus hipoksinius išeminius pažeidimus

ACA RI/ ACM RI >0,8	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	Be pakitimų proc. (n)	KBR pažeidimas proc. (n)	KBR/G/PG pažeidimas proc. (n)	
1 para	9,5(2)/3,6(1)	8,3(1)/0	25,0(1)/0	$\chi^2=4,5$; lls=5; p=0,4/ $\chi^2=13,5$; lls=5; p=0,3
2 para	0/3,2(1)	8,3(1)/0	33,3(2)/25,0(1)	$\chi^2=8,8$; lls=3; p=0,3/ $\chi^2=6,0$; lls=4; p=0,4
3 para	7,7(2)/0	23,1(3)/6,3(1)	40,0(2)/20,0(1)	$\chi^2=5,3$; lls=4; p=0,5/ $\chi^2=5,8$; lls=4; p=0,2
4 para	0/0	6,7(1)/0	33,3(2)/16,7(1)	$\chi^2=23,1$; lls=5; p=0,1/ $\chi^2=35,9$; lls=5; p=0,08
5 para	3,3(1)/3,0(1)	6,3(1)/5,9(1)	0/0	$\chi^2=18,4$; lls=5; p=0,2/ $\chi^2=21,6$; lls=5; p=0,3

3.3.1.6 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI > 0,8 I–5-q

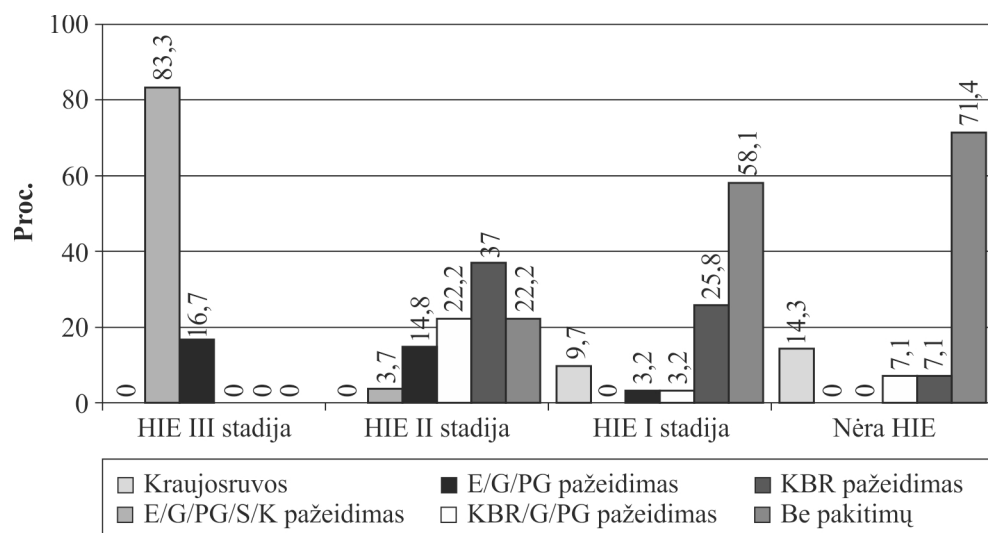
ACA RI/ ACM RI >0,8	Atvejų gr. (n=78)			p reikšmė χ^2 ; lls; *p reikšmė
	E/G/PG pažeidimas proc. (n)	E/G/PG/S/K pažeidimas proc. (n)	Kraujosruvos proc. (n)	
1 para	0/0	50,0(1)/50,0(1)	0/0	$\chi^2=4,5$; lls=5; p=0,4/ $\chi^2=13,5$; lls=5; p=0,3
2 para	0/0	0/0	0/0	$\chi^2=8,8$; lls=3; p=0,3/ $\chi^2=6,0$; lls=4; p=0,4
3 para	0/0	0/0	0/0	$\chi^2=5,3$; lls=4; p=0,5/ $\chi^2=5,8$; lls=4; p=0,2
4 para	0/0	100,0(1)/100,0(1)	0/0	$\chi^2=23,1$; lls=5; p=0,1/ $\chi^2=35,9$; lls=5; p=0,08
5 para	0/0	100,0(1)/100,0(1)	0/0	$\chi^2=18,4$; lls=5; p=0,2/ $\chi^2=21,6$; lls=5; p=0,3

*Remiantis Monte Karlo metodu

3.3.2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija

Analizuota galvos smegenų įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų pokyčių sąsaja su HIE stadija. Tarp ultragarsinių pokyčių ir HIE stadijos nustatytas reikšmingas teigiamas ryšys ($r = 0,4$; $p < 0,001$). Nesant HIE klininių požymių, 71,4 proc. atvejų grupės naujagimių įprastiniu ultragarsiniu tyrimu pokyčių nenustatyta, 14,3 proc. nustatytos II° intraskilvelinės kraujosruvos, dviem naujagimiams (14,2 proc.) 2-ą ir 3-ą gyvenimo parą pastebėti KBR ir KBR/G/PG pažeidimai, kurie vėliau išnyko.

Įvairių grupių HI pažeidimų sąsaja su HIE stadija matyti 3.3.2.1 pav.



3.3.2.1 pav. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų ryšys su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija

$\chi^2 = 77,3$; IIs = 15; $p = 0,001$ (Remiantis Monte Karlo metodu)

3.3.3. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija

Priekinės smegenų arterijos Vs 1–5-ą gyvenimo parą

Reikšmingų ACA Vs vidurkių skirtumų 1–5-ą gyvenimo parą tarp kontrolės ir atvejų grupės nenustatyta.

Penkias pirmąsias gyvenimo paras tiriamųjų, kuriems HIE nenustatyta, ACA Vs reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolės grupės. Sirgusių I stadijos HIE ACA Vs 3-ą ir 4-ą parą buvo reikšmingai mažesnis nei kontrolės grupėje ($p < 0,05$). Kitų atvejų grupių ir kontrolės grupės naujagimių ACA Vs penkias pirmąsias gyvenimo paras nesiskyrė.

3-ą parą sirgusių I stadijos HIE ACA Vs buvo reikšmingai mažesnis nei tiriamųjų, kuriems HIE nenustatyta ($p < 0,05$). Sirgusių II stadijos HIE ACA Vs buvo reikšmingai didesnis nei sirgusių I stadijos HIE 4-ą parą ($p < 0,05$). Tarp kitų atvejų grupių reikšmingų ACA Vs vidurkių skirtumų nenustatyta (3.3.3.1 lentelė).

3.3.3.1 lentelė. Priekinės smegenų arterijos Vs 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

ACA Vs (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47)	Atvejų gr. (n = 78)	
		HIE nenustatyta (n = 14)	HIE I stadija (n = 31)
ACA Vs1	31,01 (4,58)	32,03 (8,36)	
		31,67 (6,50)	30,29 (5,76)
ACA Vs2	34,75 (4,88)	33,87 (8,63)	
		32,50 (5,2)	32,40 (5,06)
ACA Vs3	36,79 (5,71) *	35,47 (7,46)	
		37,29 (5,17) ^a	33,11 (5,80) ^{*, a}
ACA Vs4	37,19 (5,51) *	37,19 (5,51)	
		37,51 (5,45) ^a	33,42 (4,54) ^{*, a, b}
ACA Vs5	38,83 (5,50)	38,47 (8,25)	
		38,91 (4,75)	35,79 (4,24)
		HIE II stadija (n = 27)	HIE III stadija (n = 6)
ACA Vs1	31,01 (4,58)	32,03 (8,36)	
		34,98 (8,90)	27,58 (17,62)
ACA Vs2	34,75 (4,88)	33,87 (8,63)	
		36,59 (10,31)	31,76 (21,57)
ACA Vs3	36,79 (5,71) *	35,47 (7,46)	
		37,25 (9,62)	35,1 (0,14)
ACA Vs4	37,19 (5,51) *	37,19 (5,51)	
		37,59 (7,71) ^b	37,35 (18,74)
ACA Vs5	38,83 (5,50)	38,47 (8,25)	
		40,79 (10,69)	42,48 (19,70)

* $p < 0,05$ lyginant kontrolės ir atvejų grupes; ^{a, b} $p < 0,05$ lyginant atvejų grupes (remiantis parametrine ANOVA analize, LSD daugkartinio lyginimo aposterioriniu kriterijumi ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Priekinės smegenų arterijos Vd 1–5-ą gyvenimo parą

Kontrolės grupės ir atvejų grupių naujagimių ACA Vd vidurkiai tris pirmąsias gyvenimo paras reikšmingai skyrėsi ($p < 0,05$).

Naujagimių, sergančių II ir III stadijų HIE, ACA Vd 3-ą gyvenimo parą buvo reikšmingai didesnis nei kontrolės grupės. III stadijos HIE sergančių naujagimių ACA Vd 3-ą parą buvo reikšmingai didesnis nei tų, kurie HIE nesirgo ir sirgo I stadijos HIE ($p \leq 0,05$) (3.3.3.2 lentelė).

3.3.3.2 lentelė. Priekinės smegenų arterijos Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

ACA Vd (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47)	Atvejų gr. (n = 78)	
		HIE nenustatyta (n = 14)	HIE I stadija (n = 31)
ACA Vd1	10,28 (1,90) ⁺	12,24 (5,41) ⁺	
		11,37 (3,52)	11,47 (3,38)
ACA Vd2	11,14 (2,16) ⁺	13,154 (5,14) ⁺	
		12,25 (2,45)	12,41 (2,82)
ACA Vd3	11,25 (2,38) ^{+, **, ***}	13,34 (5,72) ⁺	
		12,97 (2,86) ^a	12,60 (4,50) ^b
ACA Vd4	11,56 (2,31)	12,95 (6,60)	
		12,82 (2,75)	12,84 (7,63)
ACA Vd5	11,73 (2,32)	13,410 (5,43)	
		12,44 (2,97)	12,10 (2,65)
		HIE II stadija (n = 27)	HIE III stadija (n = 6)
ACA Vd1	10,28 (1,90) ⁺	12,24 (5,41) ⁺	
		13,87 (6,60)	10,52 (10,63)
ACA Vd2	11,14 (2,16) ⁺	13,154 (5,14) ⁺	
		13,13,98 (6,81)	16,50 (11,01)
ACA Vd3	11,25 (2,38) ^{+, **, ***}	13,34 (5,72) ⁺	
		13,89 (7,74) ^{**}	20,08 (1,24) ^{***, a, b}
ACA Vd4	11,56 (2,31)	12,95 (6,60)	
		13,08 (6,04)	13,75 (19,45)
ACA Vd5	11,73 (2,32)	13,410 (5,43)	
		14,74 (6,44)	18,78 (16,63)

⁺p < 0,05, lyginant kontrolės ir atvejų grupes (remiantis parametriniu Stjudento t ir neparametriniu Mano-Vitnio kriterijumi dviem nepriklausomoms imtims); ^{*, **, ***}p ≤ 0,05 lyginant kontrolės ir atvejų grupes; ^{a, b}p ≤ 0,05 lyginant atvejų grupes (remiantis parametrine ANOVA analize, LSD daugkartinio lyginimo aposterioriniu kriterijumi ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi).

Priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

Kontrolės ir atvejų grupių tiriamųjų ACA RI vidurkiai reikšmingai skyrėsi 2-ą ir 3-ą parą.

Atvejų grupės naujagimiams, kuriems HIE požymių nebuvo, reikšmingai mažesnis RI nei kontrolinės grupėje registruotas tik 2-ą gyvenimo parą (p ≤ 0,05). Sirgusiems I stadijos HIE tris pirmąsias gyvenimo paras, sirgusiems

II stadijos HIE – penkias pirmąsias paras registruotas reikšmingai mažesnis ACA RI nei kontrolės grupėje ($p \leq 0,05$), bet jis viršijo 0,55. III stadijos HIE grupės ACA RI buvo reikšmingai mažesnis nei kontrolės grupėje tris pirmąsias paras ($p \leq 0,05$) ir nesiekė 0,55. III stadijos HIE grupės ACA RI 2-ą ir 3-ą parą buvo reikšmingai mažesnis nei kitų atvejų grupėse ($p \leq 0,05$). 4-ą ir 5-ą parą šios grupės tiriamųjų ACA RI nesiskyrė nuo kontrolės grupių ir HIE nesirgusių bei sirgusių I stadijos HIE (3.3.3.3 lentelė).

3.3.3.3 lentelė. Priekinės smegenų arterijos RI vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

ACA RI (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Kontrolės gr. (n=47)	Atvejų gr. (n=78)	
		HIE nenustatyta (n=14)	HIE I stadija (n=31)
ACA RI1	0,67(0,04) **, ***	0,62(0,13)	
		0,64(0,06)	0,62(0,08) **
ACA RI2	0,68(0,04) +, *, **, ***, ****	0,61(0,12) +	
		0,62(0,06) *, a	0,62(0,06) **, b
ACA RI3	0,69(0,05) +, *, **, ***, ****	0,64(0,13) +	
		0,65(0,05) *, a	0,64(0,11) **, b
ACA RI4	0,69(0,04)	0,66(0,10)	
		0,66(0,04)	0,66(0,05)
ACA RI5	0,70(0,04)	0,66(0,09)	
		0,68(0,05)	0,66(0,07)
		HIE II stadija (n=27)	HIE III stadija (n=6)
ACA RI1	0,67(0,04) **, ***	0,62(0,13)	
		0,61(0,13) ***	0,53(0,37)
ACA RI2	0,68(0,04) +, *, **, ***, ****	0,61(0,12) +	
		0,62(0,14) ***, c	0,36(0,24) ****, a, b, c
ACA RI3	0,69(0,05) +, *, **, ***, ****	0,64(0,13) +	
		0,64(0,16) ***, c	0,43(0,04) ****, a, b, c
ACA RI4	0,69(0,04)	0,66(0,10)	
		0,66(0,13)	0,73(0,39)
ACA RI5	0,70(0,04)	0,66(0,09)	
		0,64(0,09)	0,65(0,32)

+ $p < 0,05$, lyginant kontrolės ir atvejų grupę (remiantis parametrinio Stjudento t ir neparametrinio Mano-Vitnio testu dviem nepriklausomoms imtims); *, **, ***, **** $p \leq 0,05$ lyginant kontrolės ir atvejų grupes; a, b, c $p \leq 0,05$ lyginant atvejų grupes (remiantis parametrine ANOVA analize, LSD daugkartinio lyginimo aposterioriniu kriterijumi ir neparametrinio Kruskalo-Voliso kriterijumi).

Vidurinės smegenų arterijos Vs 1–5-q gyvenimo parą

Penkias pirmąsias gyvenimo paras reikšmingų ACM Vs vidurkių skirtumų tarp atvejų ir kontrolės grupių nenustatyta. Reikšmingai ACM Vs nesišyrė ir tarp atvejų grupių (3.3.3.4 lentelė).

3.3.3.4 lentelė. *Vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurčiai 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją*

ACM Vs (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47)	Atvejų gr. (n = 78)	
		HIE nenustatyta (n = 14)	HIE I stadija (n = 31)
ACM Vs1	43,67 (6,28)	48,63 (13,39)	
		48,60 (10,41)	48,75 (9,61)
ACM Vs2	49,48 (8,52)	53,0 (12,33)	
		52,20 (7,71)	53,31 (8,97)
ACM Vs3	53,23 (8,86)	56,11 (12,55)	
		57,91 (11,43)	55,28 (12,22)
ACM Vs4	55,15 (9,61)	57,77 (12,06)	
		61,60 (7,67)	55,97 (11,06)
ACM Vs5	56,67 (9,42)	61,27 (13,53)	
		62,18 (9,13)	58,95 (11,58)
		HIE II stadija (n = 27)	HIE III stadija (n = 6)
ACM Vs1	43,67 (6,28)	48,63 (13,39)	
		50,46 (15,86)	38,08 (23,33)
ACM Vs2	49,48 (8,52)	53,0 (12,33)	
		54,59 (13,60)	42,84 (31,13)
ACM Vs3	53,23 (8,86)	56,11 (12,55)	
		56,58 (13,84)	49,85 (13,93)
ACM Vs4	55,15 (9,61)	57,77 (12,06)	
		58,62 (14,74)	47,48 (0,95)
ACM Vs5	56,67 (9,42)	61,27 (13,53)	
		64,15 (14,98)	54,35 (31,77)

Vidurinės smegenų arterijos Vd 1–5-q gyvenimo parą

Penkias pirmąsias gyvenimo paras reikšmingų ACM Vd vidurkių skirtumų tarp atvejų ir kontrolės grupių nenustatyta.

Lyginant su kontrolės grupe, I stadijos HIE grupės ACM Vd buvo reikšmingai didesnis 1-ą ir 2-ą parą, o II stadijos HIE grupės – 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 5-ą parą. Reikšmingų ACM Vd skirtumų tarp sirgusių III stadijos HIE ir kontro-

lės grupės tiriamųjų nebuvo. Reikšmingų ACM Vd skirtumų tarp atvejų grupių taip pat nenustatyta (3.3.3.5 lentelė).

3.3.3.5 lentelė. Vidurinės smegenų arterijos Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

ACM Vd (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47)	Atvejų gr. (n = 78)	
		HIE nenustatyta (n = 14)	HIE I stadija (n = 31)
ACM Vd1	13,69 (2,96) ^{*,**,***}	16,77 (6,59)	
		16,84 (4,14) [*]	16,11 (4,91) ^{**}
ACM Vd2	16,08 (3,30) ^{*,**,***}	19,45 (7,08)	
		17,89 (4,21)	19,15 (4,36) ^{**}
ACM Vd3	16,73 (3,15) ^{***}	19,60 (6,90)	
		19,30 (5,84)	19,05 (6,17)
ACM Vd4	17,23 (3,39)	19,39 (6,94)	
		19,61 (5,23)	19,13 (4,81)
ACM Vd5	16,60 (3,10) ^{*,**,***}	19,97 (7,24)	
		19,10 (4,09) [*]	18,20 (4,63)
		HIE II stadija (n = 27)	HIE III stadija (n = 6)
		16,77 (6,59)	
ACM Vd1	13,69 (2,96) ^{*,**,***}	18,22 (7,67) ^{***}	12,77 (12,76)
		19,45 (7,08)	
ACM Vd2	16,08 (3,30) ^{*,**,***}	20,17 (8,88) ^{***}	22,30 (16,55)
		19,60 (6,90)	
ACM Vd3	16,73 (3,15) ^{***}	20,06 (8,33) ^{***}	24,01 (5,23)
		19,39 (6,94)	
ACM Vd4	17,23 (3,39)	20,08 (8,86)	12,68 (17,93)
		19,97 (7,24)	
ACM Vd5	16,60 (3,10) ^{*,**,***}	22,36 (9,03) ^{***}	20,17 (17,51)

⁺p < 0,05 lyginant kontrolės ir atvejų grupes (remiantis parametriniu Stjudento t ir neparametriniu Mano-Vitnio testu dviem nepriklausomoms imtims); ^{*,**,***} p < 0,05 lyginant kontrolės ir atvejų grupes (remiantis parametrine ANOVA analize, LSD daugkartinio lyginimo aposterioriniu kriterijumi ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą

Kontrolės ir atvejų grupės tiriamųjų ACM RI vidurkiai reikšmingai skyrėsi 1-ą ir 2-ą gyvenimo parą.

Penkias pirmąsias gyvenimo paras atvejų grupės naujagimių, kurie HIE nesirgo, ACM RI reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolės grupės. I stadijos HIE

grupėje ACM RI registruotas reikšmingai mažesnis nei kontrolės ($p < 0,05$) 2-ą ir 4-ą parą, II stadijos HIE grupėje – 1-ą, 2-ą ir 5-ą parą ($p < 0,05$), bet jis viršijo 0,55. III stadijos HIE grupės ACM RI buvo reikšmingai mažesnis nei kontrolės grupėje 2-ą bei 3-ą parą ir nesiekė ar prilygo 0,55 ($p < 0,05$). III stadijos HIE grupės ACM RI 2-ą ir 3-ą parą buvo reikšmingai mažesnis nei kitų atvejų grupėse ($p < 0,05$) (3.3.3.6 lentelė).

3.3.3.6 lentelė. Vidurinės smegenų arterijos RI vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

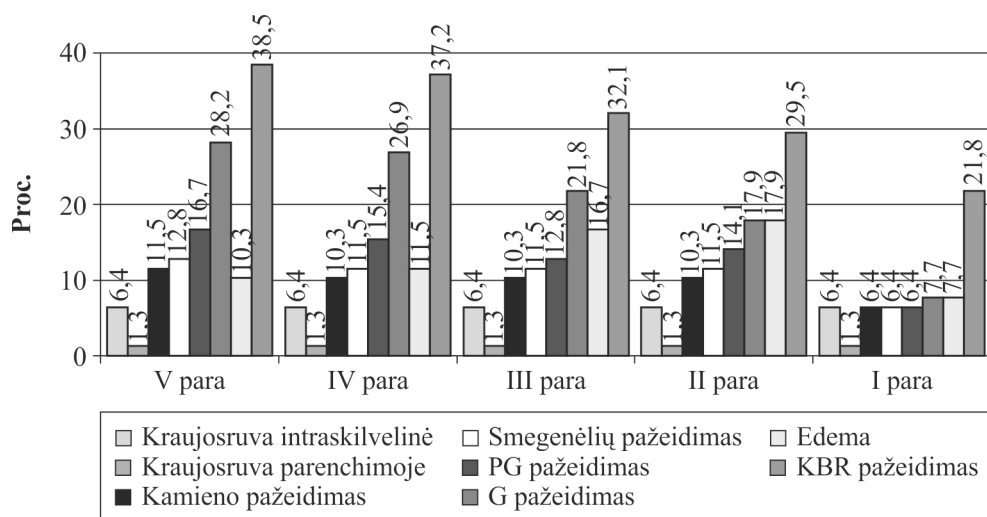
ACM RI (cm/s) 1–5 parą, V (SN)	Kontrolės gr. (n = 47)	Atvejų gr. (n = 78)	
		HIE nenustatyta (n = 14)	HIE I stadija (n = 31)
ACM RI1	0,69 (0,05) ^{+,***}	0,64 (0,12) ⁺	
		0,65 (0,07)	0,66 (0,07)
ACM RI2	0,68 (0,04) ^{+,**,***,****}	0,63 (0,12) ⁺	
		0,66 (0,04) ^a	0,64 (0,06) ^{**,b}
ACM RI3	0,68 (0,04) ^{****}	0,65 (0,10)	
		0,67 (0,05) ^a	0,66 (0,08) ^b
ACM RI4	0,69 (0,04) ^{**}	0,67 (0,09)	
		0,68 (0,06)	0,66 (0,06) ^{**}
ACM RI5	0,71 (0,04) ^{***}	0,68 (0,08)	
		0,69 (0,04)	0,69 (0,05)
		HIE II stadija (n = 27)	HIE III stadija (n = 6)
ACM RI1	0,69 (0,05) ^{+,***}	0,64 (0,12) ⁺	
		0,64 (0,1) ^{***}	0,55 (0,37)
ACM RI2	0,68 (0,04) ^{+,**,***,****}	0,63 (0,12) ⁺	
		0,64 (0,12) ^{***,c}	0,36 (0,24) ^{****, a,b,c}
ACM RI3	0,68 (0,04) ^{****}	0,65 (0,10)	
		0,64 (0,13) ^c	0,51 (0,04) ^{****, a, b,c}
ACM RI4	0,69 (0,04) ^{**}	0,67 (0,09)	
		0,66 (0,1)	0,74 (0,37)
ACM RI5	0,71 (0,04) ^{***}	0,68 (0,08)	
		0,66 (0,08) ^{***}	0,67 (0,31)

⁺p < 0,05, lyginant kontrolės ir tiriamąją grupę (remiantis parametriniu Stjudento t ir neparametriniu Mano-Vitnio testu dviem nepriklausomoms imtims); ^{***} p < 0,05 lyginant kontrolinę ir tiriamąsias grupes; ^{a,b,c}p < 0,05 lyginant atvejų grupes (remiantis parametrine ANOVA analize, LSD daugkartinio lyginimo aposterioriniu kriterijumi ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi).

3.4. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos prognozinė vertė, numatant išnešiotų naujagimių hipoksinę išeminę encefalopatiją

3.4.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo tikslumas numatant įvairių stadijų hipoksinę išeminę encefalopatiją išnešiotiems naujagimiams

Tiriant hipoksiją ar asfiksiją gimstant patyrusių išnešiotų naujagimių smegenis, svarbu anksti nustatyti pažeidimus, nes nuo to priklauso gydymo taktika bei tolesnis raidos stebėjimas. 3.4.1.1 paveiksle matyti penkias pirmąsias gyvenimo paras ĮUG tyrimu nustatytų pažeidimų dažnumas atvejų grupėje. Smegenų edema 1-ą parą nustatyta tik 7,7 proc. naujagimių, o 2-ą ir 3-ą parą daugiausia – atitinkamai 17,9 proc. ($p = 0,06$ 1-os paros atžvilgiu) ir 16,7 proc. KBR pažeidimo dažnumas mažiausias buvo 1-ą parą, o 4-ą bei 5-ą parą reikšmingai didesnis nei 1-ą. Gumburų HI pažeidimo dažnumas mažiausias irgi 1-ą parą, o nuo 3-os paros reikšmingai didėjo ($p < 0,02$). Pamatinių ganglijų pažeidimo dažnumas 1-ą parą buvo mažiausias ir iki 5-os paros reikšmingai nepadidėjo ($p = 0,1$). Smegenėlių ir kamieno HI pažeidimų, kraujosruvų į parenchimą ir skilvelius dažnumas per visas penkias paras reikšmingai nepakito.



3.4.1.1 pav. Įprastiniu ultragarsiniu nustatytų galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų dažnumas 1–5-ą gyvenimo parą

Įvertinta, koks yra ĮUG tyrimo tikslumas, prognozuojant HIE sunkumą, kai nustatomi įvairūs HI pažeidimai (3.4.1.1 lentelė). Palyginus penkias pirmąsias gyvenimo paras ĮUG tyrimu nustatytų galvos smegenų HI pažeidimų tikslumo rezultatus, pastebėta, kad mažiausiai klaidingai

teigiamų rezultatų, prognozuojant I ir II stadijos HIE, būna, kai yra KBR pažeidimas, II stadijos HIE – kai yra KBR/G/PG pažeidimas, I–III stadijos HIE – kai E/G/PG pažeidimas ir II bei III stadijos HIE – kai E/G/PG/S/K pažeidimas. E/G/PG ir E/G/PG/S/K pažeidimų atvejais ĮUG tyrimo specifiškumas numatant III stadijos HIE yra 90–100 proc., jautrumas – 100 proc., PTTV ir PNTV – 100 proc.

3.4.1.1 lentelė. Įprastinio ultragarsinio tyrimo jautrumas, specifiškumas, teigiama ir neigiama prognozinė vertė, numatant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją pagal nustatytą hipoksinį išeminį pažeidimą

Galvos smegenų pažeidimų grupės	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai			
KBR pažeidimas	I	31	91	89	36
	II	63	91	91	63
	III	–	–	–	–
KBR/G/PG pažeidimas	I	5	91	50	36
	II	50	91	86	63
	III	0	91	0	100
E/G/PG pažeidimas	I	5	100	100	36
	II	40	100	100	63
	III	100	100	100	100
E/G/PG/S/K pažeidimas	I	0	100	0	36
	II	14	100	100	63
	III	100	100	100	100
Kraujosruvos	I	14	83	60	36
	II	0	83	0	63
	III	0	83	0	100

PTTV – prognozinė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozinė neigiamojo testo vertė

Išanalizuota, kokie yra ĮUG tyrimo tikslumo rodikliai numatant HIE stadiją atsižvelgiant į tyrimo laiką (3.4.1.2 lentelė). 1–5-ą parą atliekamo ĮUG tyrimo specifiškumas aukštas – 86–100 proc. Numatant visas tris HIE stadijas, mažiausiai klaidingai teigiamų rezultatų gaunama, kai ultragarsu tirama 1-ą ir 2-ą parą. Numatant III stadijos HIE, penkias pirmąsias gyvenimo paras atliekamo ĮUG tyrimo jautrumas yra 100 proc. Numatant II stadijos HIE, 3–5-ą parą atliekamo ĮUG tyrimo jautrumas – 70–78 proc.

3.4.1.2 lentelė. Įprastinio ultragarsinio tyrimo jautrumas, specifiškumas, teigiama ir neigiama prognozinė vertė, numatant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją pagal laiką, kada hipoksinis išeminis pažeidimas nustatytas

Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai			
1	I	13	100	100	34
	II	42	100	100	48
	III	100	100	100	100
2	I	42	93	93	42
	II	70	93	95	62
	III	100	93	80	100
3	I	48	93	94	45
	II	78	93	96	68
	III	100	93	67	100
4	I	45	86	88	41
	II	78	86	91	67
	III	100	86	50	100
5	I	43	86	87	41
	II	78	86	91	67
	III	100	86	60	100

Apskaičiuotas šansų sirgti HIE santykis, priklausomai nuo laiko, kada ĮUGT nustatyta HI pažeidimų (3.4.1.3 lentelė). Kai HI pažeidimai nustatomi 1-ą gyvenimo parą, tikimybė sirgti II stadijos HIE didesnė 5 kartus. Kai 2-ą ir 3-ą parą, tikimybė sirgti I stadijos HIE didesnė atitinkamai 9 ir 12 kartų, o II stadijos HIE – atitinkamai 31 ir 46 kartus. Kai HI pažeidimai nustatomi 4-ą ir 5-ą parą, tikimybė sirgti I stadijos HIE didesnė 5 kartus, II stadijos HIE – 21 kartą.

3.4.1.3 lentelė. Šansų sirgti tam tikros stadijos hipoksine išemine encefalopatija santykis pagal laiką, kada hipoksinis išeminis pažeidimas nustatytas

Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
1	nenustatyta	0(0)	–	–
	I	4(12,9)	1	
	II	11(42,3)	5,0	1,3–18,3*
	III	5(100)	–	–
2	nenustatyta	1(7,1)	–	–
	I	13(41,9)	9,4	1,09–81,04*
	II	19(70,4)	30,9	3,4–277,3*
	III	4(100)	–	–
3	nenustatyta	1(7,1)	–	–
	I	15(48,4)	12,2	1,4–104,9*
	II	21(77,8)	45,5	4,9–421,9*
	III	2(100)	–	–
4	nenustatyta	2(14,3)	–	–
	I	14(45,2)	4,9	0,9–25,9
	II	21(77,8)	21	3,6–120,9*
	III	2(100)	–	–
5	nenustatyta	2(14,3)	–	–
	I	13(43,3)	4,6	0,9–24,2
	II	21(77,8)	21	3,6–120,9*
	III	3(100)	–	–

* $p < 0,05$

3.4.2. Doplerografijos tikslumas numatant įvairių stadijų hipoksine išemine encefalopatiją išnešiotiems naujagimiams

Analizuotas doplerografija nustatytų priekinės ir vidurinės galvos smegenų arterijų kraujotakos parametrų Vs, Vd ir RI rodmenų tikslumas prognozuojant HIE sunkumą.

Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos parametrų (Vs, Vd, RI) tikslumas numatant hipoksinės išeminės encefalopatijos sunkumą

Vs < 20 cm/s

1-ą ir 2-ą parą ACA ir ACM registruoto šio kraujotakos parametro specifiškumas, prognozuojant HIE sunkumą, yra 100 proc. Klaidingai teigiamų rezultatų prognozuojant III stadijos HIE mažiausiai (100 proc.), kai mažesnis nei 20 cm/s ACA Vs registruojamas 1–5-ą parą, ACM Vs – 1-ą ir 2-ą parą. Prognozuojant III stadijos HIE, tokio ACA kraujotakos maksimalaus

sistolės greičio jautrumas yra 100 proc. 4-ą ir 5-ą parą, ACM – 2-ą parą (3.4.2.1 lentelė).

3.4.2.1 lentelė. *Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos $V_s < 20$ cm/s tikslumo rodikliai, prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją, pagal laiką, kada jis nustatytas*

Vs (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACA <20	1	I	0	100	0	68
		II	0	100	0	77
		III	50	100	100	97
	2	I	0	100	0	66
		II	0	100	0	75
		III	33	100	100	96
	3	I	4	100	0	64
		II	0	100	0	71
		III	0	100	100	96
	4	I	0	100	0	55
		II	0	100	0	64
		III	100	100	100	100
	5	I	0	100	0	55
		II	0	100	0	64
		III	100	100	100	100
ACM <20	1	I	0	100	0	76
		II	0	100	0	70
		III	50	100	100	94
	2	I	0	100	0	80
		II	0	100	0	50
		III	100	100	100	100
	3	I	–	–	–	–
		II	–	–	–	–
		III	–	–	–	–
	4	I	–	–	–	–
		II	–	–	–	–
		III	–	–	–	–
	5	I	–	–	–	–
		II	–	–	–	–
		III	–	–	–	–

PTTV – prognozinė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozinė neigiamojo testo vertė

$$Vs > 40 \text{ cm/s}$$

1-ą ir 2-ą parą ACA registruoto šio kraujotakos parametro specifiškumas yra 89–95 proc. Registruoto ACA kitomis paromis bei ACM jo specifiškumas mažesnis.

Didesnio nei 40 cm/s ACA Vs jautrumas prognozuojant I stadijos HIE yra 100 proc., kai registruojamas 1-ą parą, prognozuojant III stadijos HIE – kai registruojamas 5-ą parą. Didesnio nei 40 cm/s ACM Vs jautrumo rodikliai yra tokie: 83–97 proc. – prognozuojant I stadijos HIE, kai registruojamas 1–5-ą parą, 85–96 proc. – prognozuojant II stadijos HIE, kai registruojamas 2–5-ą parą, 100 proc. – prognozuojant III stadijos HIE, kai registruojamas 2-ą ir 4-ą parą (3.4.2.2 lentelė).

3.4.2.2 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijos kraujotakos $Vs > 40 \text{ cm/s}$ 1–5-ą gyvenimo parą tikslumo rodikliai, prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

Vs (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACA >40	1	I	100	95	50	68
		II	37	95	77	77
		III	33	95	25	97
	2	I	10	89	30	66
		II	33	89	56	75
		III	33	89	13	96
	3	I	13	77	22	64
		II	30	77	36	71
		III	0	77	0	96
	4	I	7	67	10	55
		II	30	67	31	66
		III	50	67	5	97
	5	I	20	57	21	55
		II	41	57	33	64
		III	50	67	5	97

3.4.2.2 lentelės tęsinys

Vs (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACM >40	1	I	83	26	36	76
		II	74	26	31	70
		III	75	26	6	94
	2	I	97	7	35	80
		II	85	7	29	50
		III	75	26	6	94
	3	I	90	3	32	40
		II	93	3	30	50
		III	50	3	2	67
	4	I	94	6	36	60
		II	85	6	31	43
		III	100	6	4	100
	5	I	97	2	37	50
		II	96	2	34	50
		III	67	2	4	50

PTTV – prognozinė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozinė neigiamojo testo vertė

$Vd > 20 \text{ cm/s}$

Šio parametro specifiškumas numatant HIE stadiją yra 100 proc., kai ACA jis registruojamas 1–5-ą parą; 80–90 proc. – kai registruojamas ACM 1-ą, 2-ą ir 5-ą parą. Klaidingai teigiamų rezultatų prognozuojant II ir III stadijos HIE mažiausiai (PTTV – 100 proc.), kai šis parametras ACA registruojamas 1–5-ą parą, o prognozuojant I stadijos HIE – kai registruojamas 2-ą, 3-ą ir 4-ą parą. ACM registruoto šio parametro PTTV menka.

Prognozuojant III stadijos HIE, didesnio nei 20 cm/s ACA Vd jautrumas, specifiškumas, PTTV ir PNTV yra 100 proc., kai jis registruojamas 2-ą, 4-ą ir 5-ą parą, o didesnio nei 20 cm/s ACM Vd jautrumas yra 100, kai jis registruojamas 2–5-ą parą (3.4.2.3 lentelė).

3.4.2.3 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų $V_d > 20 \text{ cm/s}$ 1–5-ą gyvenimo parą tikslumo rodikliai, prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

Vd (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACA >20	1	I	0	100	0	68
		II	21	100	100	76
		III	33	100	100	97
	2	I	3	100	100	67
		II	16	100	100	74
		III	100	100	100	100
	3	I	100	100	100	70
		II	21	100	100	76
		III	50	100	100	98
	4	I	3	100	100	64
		II	16	100	100	72
		III	100	100	100	100
	5	I	0	100	0	63
		II	19	100	100	70
		III	100	100	100	100
ACM >20	1	I	23	90	54	71
		II	26	90	54	73
		III	67	90	25	98
	2	I	45	84	58	75
		II	35	84	47	75
		III	100	84	23	100
	3	I	33	74	39	69
		II	42	74	41	75
		III	100	74	11	100
	4	I	39	70	43	67
		II	41	70	41	70
		III	100	70	6	100
	5	I	37	80	52	68
		II	59	80	62	79
		III	100	80	17	100

PTTV – prognozinė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozinė neigiamojo testo vertė

$$Vd < 5 \text{ cm/s}$$

Prognozuojant visas tris HIE stadijas šio parametro specifiškumas yra 100 proc., kai ACA ir ACM jis registruojamas 1–5-ą gyvenimo paromis. Prognozuojant I stadijos HIE, klaidingai teigiamų rezultatų mažiausiai (100 proc.), kai mažesnis nei 5 cm/s Vd registruojamas ACA 1-ą ir 3-ą parą, o prognozuojant II stadijos HIE – 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 4-ą. Prognozuojant II stadija HIE, klaidingai teigiamų rezultatų mažiausiai (100 proc.), kai mažesnis nei 5 cm/s Vd registruojamas ACM 2-ą ir 3-ą parą. 2-ą, 4-ą ir 5-ą parą ACA bei ACM registruoto šio rodiklio jautrumas, specifiškumas, PTTV ir PNTV yra 100 proc., prognozuojant III stadijos HIE (3.4.2.4 lentelė).

3.4.2.4 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų $Vd < 5 \text{ cm/s}$ 1–5-ą gyvenimo parą tikslumo rodikliai, prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

Vd (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACA<5	1	I	3	100	100	68
		II	14	100	100	76
		III	50	100	100	97
	2	I	0	100	0	67
		II	9	100	100	74
		III	100	100	100	100
	3	I	4	100	100	69
		II	14	100	100	76
		III	0	100	0	98
	4	I	0	100	0	64
		II	9	100	100	72
		III	100	100	100	100
	5	I	0	100	0	63
		II	0	100	0	70
		III	100	100	100	100

3.4.2.4 lentelės tęsinys

Vd (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACM<5	1	I	0	100	0	71
		II	0	100	0	73
		III	67	100	100	98
	2	I	0	100	0	75
		II	6	100	100	75
		III	100	100	100	100
	3	I	5	100	100	69
		II	6	100	100	75
		III	-	-	-	-
	4	I	0	100	0	67
		II	0	100	0	70
		III	100	100	100	100
	5	I	0	100	0	68
		II	0	100	0	79
		III	100	100	100	100

PTTV – prognozinė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozinė neigiamojo testo vertė

RI 0,56–0,59

Šio parametro, registruoto ACA ir ACM 1–5-ą paromis, specifiškumas aukštas, tačiau jautrumas numatant visas tris HIE stadijas yra mažas, išskyrus, kai registruojamas ACA 5-ą parą – numatant III stadijos HIE ir jautrumas, ir specifiškumas, ir PTTV bei PNTV yra 100 proc. (3.4.2.5 lentelė).

3.4.2.5 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI 0,56–0,59 I–5-q gyvenimo parą tikslumo rodikliai, prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACA 0,56–0,59	1	I	18	100	100	76
		II	40	100	100	87
		III	0	100	0	98
	2	I	20	97	71	74
		II	20	97	60	83
		III	–	–	–	–
	3	I	24	98	83	78
		II	13	98	67	81
		III	–	–	–	–
	4	I	13	98	80	67
		II	16	98	75	77
		III	–	–	–	–
	5	I	15	100	100	70
		II	19	100	100	75
		III	100	100	100	100
ACM 0,56–0,59	1	I	7	97	50	70
		II	11	97	50	77
		III	0	97	0	98
	2	I	7	100	100	70
		II	26	100	100	81
		III	–	–	–	–
	3	I	7	100	100	71
		II	11	100	100	78
		III	–	–	–	–
	4	I	3	98	50	65
		II	10	98	67	74
		III	–	–	–	–
	5	I	0	100	0	65
		II	14	100	100	73
		III	0	100	0	98

PTTV – prognozinė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozinė neigiamojo testo vertė

$$RI \leq 0,55$$

Šio parametro, registruojamo ACA ir AMC penkias pirmąsias gyvenimo paras, specifiškumas aukštas – 97–100 proc. numatant visas tris HIE stadijas. Numatant I stadijos, HIE PTTV yra 67–100 proc. (ACA 1–3-ą parą ir ACM 1–4-ą paromis). Numatant II HIE stadiją, PTTV – 88–100 proc. (ACA ir ACM 1–5-ą paromis). Prognozuojant III stadijos HIE, kai šis parametras registruojamas penkiomis pirmosiomis gyvenimo paromis, visi tikslumo rodikliai yra aukšti (3.4.2.6 lentelė).

3.4.2.6 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų $RI \leq 0,55$ 1-5-ą gyvenimo parą tikslumo rodikliai, prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACA $\leq 0,55$	1	I	22	98	83	76
		II	44	98	88	87
		III	75	98	75	98
	2	I	17	97	67	74
		II	43	97	82	83
		III	100	97	67	100
	3	I	20	98	80	78
		II	33	98	88	81
		III	100	98	67	100
	4	I	0	100	0	67
		II	24	100	100	77
		III	100	100	100	100
	5	I	0	100	0	70
		II	19	100	100	75
		III	100	100	100	100

3.4.2.6 lentelė tęsinys

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACM ≤0,55	1	I	7	98	67	70
		II	26	98	86	77
		III	75	98	75	98
	2	I	10	100	100	70
		II	18	100	100	81
		III	100	100	100	100
	3	I	11	100	100	71
		II	29	100	100	78
		III	100	100	100	100
	4	I	3	100	100	65
		II	17	100	100	74
		III	100	100	100	100
	5	I	0	100	0	65
		II	14	100	100	73
		III	50	100	100	98

PTTV – prognozinė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozinė neigiamojo testo vertė

$RI > 0,8$

Šio parametro specifiškumas aukštas – 97–100 proc. Numatant III stadijos HIE, mažesnio nei 0,8 RI jautrumas, specifiškumas, PTTV ir PNTV yra 100 proc., kai ACA jis registruojamas 4-ą ir 5-ą parą ir ACM 4-ą parą (3.4.2.7 lentelė).

3.4.2.7 lentelė. Priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI > 0,8 1–5-q gyvenimo parą tikslumo rodikliai, prognozuojant hipoksinės išeminės encefalopatijos stadiją

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
		Procentai				
ACA>0,8	1	I	5	100	100	76
		II	25	100	100	87
		III	50	100	100	98
	2	I	40	100	100	100
		II	20	100	100	83
		III	–	–	–	–
	3	I	16	98	75	78
		II	22	98	80	81
		III	–	–	–	–
	4	I	0	100	0	67
		II	16	100	100	77
		III	100	100	100	100
	5	I	4	100	100	70
		II	6	100	100	75
		III	100	100	100	100
ACM>0,8	1	I	4	98	50	70
		II	0	98	0	77
		III	50	98	50	98
	2	I	0	100	0	70
		II	13	100	100	81
		III	–	–	–	–
	3	I	4	100	100	71
		II	6	100	100	78
		III	–	–	–	–
	4	I	0	100	0	65
		II	5	100	100	74
		III	100	100	100	100
	5	I	3	100	100	65
		II	5	100	100	73
		III	50	100	60	98

PTTV – prognozė teigiamojo testo vertė; PNTV – prognozė neigiamojo testo vertė

Apskaičiuotas šansų sirgti HIE santykis, atsižvelgiant į priekinės smegenų arterijos kraujotakos parametrų kitimą. Kai ACA $V_s > 40$ cm/s registruojama 1-ą parą, tikimybė sirgti II stadijos HIE 11 kartų didesnė, kai 2-ą parą – 4 kartus didesnė (3.4.2.8 lentelė).

3.4.2.8 lentelė. Šansų sirgti hipoksine išemine encefalopatija santykis, kai priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos $V_s > 40$ cm/s 1–5-ą gyvenimo parą

V_s (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACA>40	1	nenustatyta	3(4,9)	1	–
		I	3(10,0)	2,1	0,4–11,3
		II	10(37,0)	11,4	2,8–46,1*
		III	1(33,3)	9,7	0,7–139,1
	2	nenustatyta	7(11,5)	1	–
		I	3(9,7)	0,8	0,2–3,4
		II	9(33,3)	3,9	1,3–11,9*
		III	1(33,3)	3,9	0,3–48,2
	3	nenustatyta	14(23,0)	1	–
		I	4(13,3)	0,5	0,2–1,7
		II	8(29,6)	1,4	0,5–3,9
		III	0	–	–
	4	nenustatyta	18(33,3)	–	–
		I	2(6,5)	0,1	0,03–0,6*
		II	8(29,6)	0,8	0,3–2,3
		III	1(50,0)	2,0	0,1–33,9
	5	nenustatyta	22(43,1)	1	–
		I	6(20,0)	0,3	0,1–0,9*
		II	11(40,7)	0,9	0,4–2,3
		III	2(100)	–	–

3.4.2.8 lentelė. Šansų sirgti hipoksine išemine encefalopatija santykis, kai priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos $V_s > 40$ cm/s 1–5-ą gyvenimo parą

Vs (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACM>40	1	nenustatyta	45(73,8)	1	–
		I	25(83,3)	1,8	0,6–5,4
		II	20(74,1)	1,0	0,4–2,9
		III	3(75,0)	1,1	0,1–11,0
	2	nenustatyta	57(93,4)	1	–
		I	30(96,8)	2,1	0,2–19,7
		II	23(85,2)	0,4	0,1–1,8
		III	3(100)	–	–
	3	nenustatyta	59(96,7)	1	–
		I	28(90,3)	0,3	0,1–2,0
		II	25(92,8)	0,4	0,1–3,2
		III	1(50,0)	0,03	0,002–0,8*
	4	nenustatyta	51(94,4)	1	–
		I	29(93,5)	0,9	0,1–5,4
		II	23(85,2)	0,3	0,1–1,6
		III	2(100)	-	–
	5	nenustatyta	50(98,0)	1	–
		I	29(96,7)	0,6	0,04–9,6
		II	26(96,3)	0,5	0,03–8,7
		III	2(66,7)	0,04	0,002–0,9*

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; * $p < 0,05$

Kai ACM $V_d > 20$ cm/s registruojama 1-ą parą, tikimybė sirgti III stadijos HIE 18 kartų didesnė, II stadijos HIE – 6 kartus (14 priedas). Kai ACA $V_d < 5$ cm/s registruojama 1-ą parą, tikimybė sirgti III stadijos HIE 29 kartus didesnė (15 priedas). Kai ACA RI yra 0,56–0,59 2-ą parą, tikimybė sirgti I ir II stadijos HIE 7 kartus didesnė (16 priedas).

Kai ACA $RI \leq 0,55$ registruojama 1-ą parą, tikimybė sirgti I stadijos HIE 16 kartų didesnė, II stadijos HIE 45 kartus didesnė, III stadijos HIE – 174 kartus didesnė. Kai ACA $RI \leq 0,55$ registruojama 2-ą parą, tikimybė sirgti I stadijos HIE 6 kartus didesnė, II stadijos HIE 21 kartą didesnė. Kai ACA $RI \leq 0,55$ registruojama 3-ą parą, tikimybė sirgti I stadijos HIE 15 kartų didesnė, II stadijos HIE 29 kartus didesnė.

Kai $ACM\ RI \leq 0,55$ registruojama 1-ą parą, tikimybė sirgti II stadijos HIE 20 kartų didesnė, III stadijos HIE 171 kartą didesnė (3.4.2.9 lentelė).

3.4.2.9 lentelė. Šansų sirgti hipoksine išemine encefalopatija santykis, kai priekinės ir vidurinės smegenų arterijų $RI \leq 0,55$ 1–3-ą gyvenimo parą

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACA $RI \leq 0,55$	1	nenustatyta	1(1,7)	1	–
		I	5(21,7)	16,1	1,8–147,0*
		II	7(43,8)	45,1	5,0–411,1*
		III	3(75,0)	174,0	8,6–3512,2*
	2	nenustatyta	2(3,4)	1	–
		I	4(16,7)	5,7	1,0–33,5*
		II	9(42,9)	21,4	4,1–111,7*
		III	4(100)	–	–
	3	nenustatyta	1(1,7)	1	–
		I	4(20,0)	14,5	1,5–139,0*
		II	7(33,3)	29,0	3,3–255,3*
		III	2(100)	–	–
	4	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	5(23,8)	–	–
		III	1(100)	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	4(19,0)	–	–
		III	1(100)	–	–

3.4.2.9 lentelės tęsinys

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACM RI ≤ 0,55	1	nenustatyta	1(1,7)	1	–
		I	2(7,4)	4,6	0,4–52,6
		II	6(26,1)	20,1	2,3–178,9*
		III	3(75,0)	171,0	8,5–3452,3*
	2	nenustatyta	0	–	–
		I	3(10,3)	1	–
		II	3(17,6)	1,9	0,3–10,4
		III	4(100)	–	–
	3	nenustatyta	0	–	–
		I	3(10,7)	1	–
		II	7(29,2)	3,4	0,8–15,2
		III	2(100)	–	–
	4	nenustatyta	0	–	–
		I	1(3,3)	1	–
		II	4(17,4)	6,1	0,6–58,9
		III	1(100)	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	3(13,6)	1	–
		III	1(50,0)	6,3	0,3–130,8

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; *p < 0,05

Kai ACM RI > 0,80 registruojama 1-ą parą, tikimybė sirgti III stadijos HIE 57 kartus didesnė. Kai ACA RI > 0,8 registruojama 3-ą parą, tikimybė sirgti II stadijos HIE 17 kartų didesnė (17 priedas).

3.5. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos duomenų sąsaja su vėlyvosiomis 1 metų amžiaus tiriamųjų neuromotorinės ir protinės raidos baigtimis

3.5.1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su vėlyvosiomis 1 m. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės raidos baigtimis

Tarp įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų HI pažeidimų ir neuromotorinės raidos buvo reikšmingas ryšys (r = 0,3; p < 0,001).

Iš atvejų grupės tiriamųjų, kuriems rastas E/G/PG/S/K pažeidimas, 5 mirė iki 1 mėn. amžiaus, vienam nustatyti pakitę raumenų tonusas ir refleksai. E/G/PG pažeidimo grupėje 50 proc. 1 m. amžiaus tiriamųjų nustatyta spazminė kvadriparezė, kitiems – neženklių tonuso ar refleksų arba ir tonuso, ir refleksų pokyčių. KBR/G/PG pažeidimo grupėje 12,5 proc. tiriamųjų, diagnozuota spazminė kvadriparezė, 25 proc. – neuromotorinė raida buvo normali, kitiems buvo neženklių tonuso ar refleksų arba ir tonuso, ir refleksų pokyčių. KBR pažeidimo grupėje 5,3 proc. 1 m. amžiaus tiriamųjų nustatyti pakitę tonusas ir refleksai, 57,9 proc. – neženklių tonuso ar refleksų arba ir tonuso, ir refleksų pokyčių, 36,8 proc. – neuromotorinė raida buvo normali.

Iš tų atvejų grupės naujagimių, kuriems HI smegenų pažeidimų nebuvo diagnozuota, 64,6 proc. 1 m. amžiaus nustatyta neženklių tonuso ar refleksų arba ir tonuso, ir refleksų pokyčių (3.5.1.1 lentelė).

3.5.1.1 lentelė. Atvejų grupės tiriamųjų galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų procentinis pasiskirstymas, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

Neurologinės būklės grupės	Hipoksinių išeminių pažeidimų grupės, proc.		
	Be pakitimų, n=31	KBR pažeidimas, n=19	KBR/G/PG pažeidimas, n=8
Norma	35,5	36,8	25,0
Neženklūs tonuso ar refleksų pokyčiai	58,1	47,4	37,5
Neženklūs ir tonuso, ir refleksų pokyčiai	6,5	10,5	25,0
Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno bei galūnių jėga	0	5,3	0
Spastinė kvadriparezė	0	0	12,5
	$\chi^2=60,5$; lls=20; $p<0,001$		
	E/G/PG pažeidimas, n=6	E/G/PG/S/K pažeidimas, n=1	Kraujosruvos, n=4
Norma	0	0	50
Neženklūs tonuso ar refleksų pokyčiai	33,3	0	0
Neženklūs ir tonuso, ir refleksų pokyčiai	16,7	0	25,0
Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno bei galūnių jėga	0	100	25,0
Spastinė kvadriparezė	50,0	0	0
Norma	$\chi^2=60,5$; lls=20; $p<0,001$		

3.5.2. Įprastinio ultragarsinio tyrimo duomenų sąsaja su vėlyvosiomis 1 m. amžiaus tiriamųjų protinės raidos baigtimis

Tarp įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų HI pažeidimų ir protinės raidos buvo reikšmingas ryšys ($r = 0,3$; $p = 0,01$).

Iš atvejo grupės tiriamųjų, kuriems buvo rastas E/G/PG/S/K pažeidimas, 5 mirė iki 1 mėn. amžiaus, vienam nustatytas lengvas protinės raidos atsilikimas. E/G/PG pažeidimo grupėje 50 proc. 1 m. amžiaus tiriamųjų nustatytas sunkus protinės raidos sutrikimas, 16,7 proc. – lengvas protinės raidos sutrikimas, kitų protinė raida buvo normali. KBR/G/PG pažeidimo grupėje 12,5 proc. tiriamųjų nustatyta sunkus protinės raidos sutrikimas, kitų protinė raida buvo normali. KBR pažeidimo grupėje 15,8 proc. tiriamųjų nustatyta lengvas protinės raidos sutrikimas, kitų protinė raida buvo normali. Iš tų atvejų grupės naujagimių, kuriems pokyčių smegenyse nebuvo rasta, lengvas protinės raidos sutrikimas nustatytas 3 tiriamiesiems. (3.5.2.1 lentelė).

3.5.2.1 lentelė. Atvejo grupės tiriamųjų hipoksinių išeminių pažeidimų procentinis pasiskirstymas, atsižvelgiant į protinę raidą

Protinės raidos grupės	Hipoksinių išeminių pažeidimų grupės, proc.		
	Be pakitimų, n=31	KBR pažeidimas, n=19	KBR/G/PG pažeidimas, n=8
Normali protinė raida	90,3	84,2	87,5
Lengvas protinės raidos atsilikimas	9,7	15,8	0
Sunkus protinės raidos atsilikimas	0	0	12,5
	$\chi^2=34,7$; lls=10; $p<0,001$		
	E/G/PG pažeidimas, n=6	E/G/PG/S/K pažeidimas, n=1	Kraujosruvos, n=4
Normali protinė raida	33,3	0	75
Lengvas protinės raidos atsilikimas	16,7	100	25
Sunkus protinės raidos atsilikimas	50	0	0
	$\chi^2=34,7$; lls=10; $p<0,001$		

Įprastinio ultragarsinio tyrimo prognozinė vertė, numatant vėlyvąsias baigtis 1 m. amžiaus tiriamiesiems

Tiriant išnešiotų naujagimių, patyrusių hipoksiją ar asfiksiją gimdymo metu, smegenis, svarbu anksti nustatyti pažeidimus, nes nuo to priklauso tolesnis raidos stebėjimas. Vertintas ĮUG tyrimo tikslumas prognozuojant

vėlyvasias neuromotorinės ir protinės raidos baigtis tiriamiesiems, kuriems nustatyta HI pažeidimų.

Palyginus ĮUG tyrimu, atliktu penkias pirmąsias gyvenimo paras, nustatytų galvos smegenų HI pažeidimų tikslumo rezultatus, apskaičiuota, kad specifiškumas, prognozuojant vėlyvasias neuromotorinės raidos baigtis, yra 61–100 proc. Numatant pakitusius tonusą ir refleksus ĮUG tyrimo, kai nustatomas KBR pažeidimas, jautrumas yra 100 proc. Numatant spazminę kvadriparezę ĮUG tyrimo, kai nustatomas KBR/G/PG pažeidimas, jautrumas yra 100 proc., specifiškumas – 85 proc., PTTV – 33 proc., PNTV – 100 proc., o kai nustatomas E/G/PG pažeidimas, jautrumas – 100 proc., specifiškumas – 100 proc., PTTV – 100 proc., PNTV – 100 proc. (3.5.2.2 lentelė).

3.5.2.2 lentelė. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų jautrumas, specifiškumas, teigiama ir neigiama prognozinė vertė, numatant neuromotorinės raidos baigtis

Pažeidimo grupės	Neuromotorinės raidos grupės	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
KBR pažeidimas	Neženklius tonuso ar refleksų pokyčiai	33	61	56	38
	Neženklius ir tonuso, ir refleksų pokyčiai	50	61	22	85
	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno ir galūnių jėga	100	61	13	100
	Spazminė kvadriparezė	0	61	0	100
KBR/G/PG pažeidimas	Neženklius tonuso ar refleksų pokyčiai	14	85	60	38
	Neženklius ir tonuso, ir refleksų pokyčiai	50	85	50	85
	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno ir galūnių jėga	0	85	0	100
	Spazminė kvadriparezė	100	85	33	100
E/G/PG pažeidimas	Neženklius tonuso ar refleksų pokyčiai	10	100	100	38
	Neženklius ir tonuso, ir refleksų pokyčiai	33	100	100	85
	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno ir galūnių jėga	0	100	0	100
	Spazminė kvadriparezė	100	100	100	100
E/G/PG/S/K pažeidimas	Neženklius tonuso ar refleksų pokyčiai	0	100	0	38
	Neženklius ir tonuso, ir refleksų pokyčiai	0	100	0	85
	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno bei galūnių jėga	100	100	100	100
	Spazminė kvadriparezė	0	100	0	100

IUG tyrimu nustatytų pažeidimų specifiškumas, prognozuojant vėlyvasias protinės raidos baigtis, buvo 64–100 proc. Numatant sunkų protinės raidos sutrikimą IUG tyrimo, kai nustatomas KBR/G/PG pažeidimas, jautrumas – 100 proc., specifiškumas – 80 proc., PTTV – 31 proc., PNTV – 100 proc., o kai nustatomas E/G/PG pažeidimas, jautrumas 100 proc., specifiškumas – 93 proc., PTTV – 60 proc., PNTV – 100 proc. (3.5.2.3 lentelė).

3.5.2.3 lentelė. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų jautrumas, specifiškumas, teigiama ir neigiama prognozinė vertė, numatant protinės raidos baigtis

Pažeidimo grupės	Neuromotorinės raidos grupės	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
KBR pažeidimas	Lengvas protinės raidos atsilikimas	50	64	16	90
	Sunkus protinės raidos atsilikimas	0	64	0	100
KBR/G/PG pažeidimas	Lengvas protinės raidos atsilikimas	0	80	0	90
	Sunkus protinės raidos atsilikimas	100	80	13	100
E/G/PG pažeidimas	Lengvas protinės raidos atsilikimas	25	93	33	90
	Sunkus protinės raidos atsilikimas	100	93	60	100
E/G/PG/S/K pažeidimas	Lengvas protinės raidos atsilikimas	25	100	100	90
	Sunkus protinės raidos atsilikimas	0	100	0	100

3.5.3. Doplerografijos sąsaja su vėlyvosiomis 1 m. amžiaus tiriamųjų neuromotorinės raidos baigtimis

Priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinės raidos grupes

Atvejų grupės tiriamųjų ACA Vs vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą pakito nuo 32,6 (7,6) (min – 22,8, max – 53,9, 95 proc. PI 30,7–34,4) iki 38,5 (8,1) (min – 28,7, max – 71,25, 95 proc. PI 36,5–40,4), kontrolės grupės tiriamųjų nuo 31,0 (4,5) (min – 23,3, max – 40,6, 95 proc. PI 29,6–32,4) iki 39,1 (5,3) (min – 29,3, max – 52,5, 95 proc. PI 37,2–41,0), tačiau, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą, reikšmingų skirtumų negauta (18 ir 19 priedai, 9 ir 10 lentelė).

Priekinės smegenų arterijos Vd 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinės raidos grupes

Atvejų grupės ACA Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą pakito nuo 12,5 (5,0) (min – 2,5, max – 30,8, 95 proc. PI 11,3–13,8) iki 13,4 (4,9) (min – 6,8, max – 31,5, 95 proc. PI 12,2–14,6), kontrolės tiriamųjų nuo 10,3 (2,0) (min – 5,6, max – 14,1, 95 proc. PI 9,7–11,0) iki 11,9 (2,1) (min – 7,6, max – 19,8, 95 proc. PI 11,2–12,7).

Kontrolės grupėje reikšmingų skirtumų tarp Vd vidurkių 1–5-ą parą atsižvelgiant į neuromotorinę raidą nenustatyta (20 priedas).

Atvejų grupėje Vd vidurkliai atsižvelgiant į neuromotorinę raidą reikšmingai skyrėsi 3-ą parą – buvo reikšmingai didesni, priklausomai nuo neuromotorinės raidos sutrikimo sunkumo (3.5.3.1 lentelė).

3.5.3.1 lentelė. Atvejų grupės priekinės smegenų arterijos Vd 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACA Vd (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)					F, lls, p; χ^2 , lls; p
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n = 32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno bei galūnių jėga (n = 3)	Spazminė kvadruparezė (n = 4)	
ACA Vd1	11,4 (3,6)	12,7 (5,6)	12,4 (2,7)	12,3 (7,0)	20,1 (6)	F=2,1; lls=4; p=0,1 $\chi^2=6,0$; lls=4; p=0,2
ACA Vd2	11,5 (3,1)	12,7 (4,4)	13,4 (4,5)	13,3 (4,5)	24,3 (7,5)	F=6,2; lls=4; p<0,001 $\chi^2=8,1$; lls=4; p=0,09
ACA Vd3	11,1 (4,7) ^a	13,2 (5,9) ^b	14,0 (4,0)	15,8 (7,6)	22,1 (8,2) ^{ab}	F=3,0; lls=4; p=0,02 $\chi^2=9,3$; lls=4; p=0,05
ACA Vd4	11,2 (3,1)	14,0 (8,4)	11,5 (2,4)	15,1 (7,0)	17,7 (5,3)	F=1,2; lls=4; p=0,3 $\chi^2=5,8$; lls=4; p=0,2
ACA Vd5	12,1 (2,9)	13,6 (5,1)	12,6 (1,9)	13,8 (7,4)	20,3 (9,5)	F=2,7; lls=4; p=0,04 $\chi^2=3,3$; lls=4; p=0,5

F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^{a,b}p < 0,03 lyginant atvejų grupes (Remiantis Mano-Vitnio testu)

Priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

Atvejų grupės ACA RI vidurkliai 1–5-ą gyvenimo parą pakito nuo 0,62 (0,1) (min – 0,36, max – 0,92, 95 proc. PI 0,6–0,64) iki 0,65 (0,08) (min – 0,46, max – 0,81, 95 proc. PI 0,64–0,67), kontrolės tiriamųjų nuo 0,67 (0,04) (min – 0,61, max – 0,78, 95 proc. PI 0,65–0,68) iki 0,69 (0,04) (min – 0,61, max – 0,76, 95 proc. PI 0,68–0,71).

Kontrolės grupėje reikšmingų skirtumų tarp RI vidurkių 1–5-ą parą atsižvelgiant į neuromotorinę raidą nenustatyta (21 priedas).

Atvejų grupėje RI vidurkiai atsižvelgiant į neuromotorinę raidą reikšmingai skyrėsi 3-ą parą ir buvo reikšmingai mažesni, priklausomai nuo neuromotorinės raidos sunkumo (3.5.3.2 lentelė). Sirgusių spazmine kvadripareze RI vidurkiai 3-ą parą buvo reikšmingai mažesni nei sveikų tiriamųjų.

3.5.3.2 lentelė. Atvejų grupės priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACA RI 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)					F, lls, p; χ^2 , lls; p
	Norma (n = 22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n = 32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažė- jusi kūno bei galūnių jėga (n = 3)	Spazminė kvadripa- rezė (n = 4)	
ACARI1	0,63 (0,1)	0,62 (0,1)	0,63 (0,1)	0,62 (0,1)	0,47 (0,1)	F=1,9; lls=4; p=0,1 χ^2 =6,5; lls=4; p=0,2
ACARI2	0,64 (0,1)	0,62 (0,1)	0,61 (0,1)	0,61 (0,1)	0,46 (0,1)	F=2,4; lls=4; p=0,06 χ^2 =8,2; lls=4; p=0,08
ACARI3	0,70 (0,1) ^a	0,63 (0,1)	0,60 (0,1)	0,60 (0,1)	0,51 (0,1) ^a	F=2,4; lls=4; p=0,06 χ^2 =11,4; lls=4; p=0,02
ACARI4	0,68 (0,1)	0,65 (0,1)	0,67 (0,1)	0,62 (0,1)	0,56 (0,1)	F=1,5; lls=4; p=0,2 χ^2 =7,9; lls=4; p=0,1
ACARI5	0,67 (0,1)	0,65 (0,1)	0,65 (0,1)	0,64 (0,1)	0,62 (0,1)	F=0,6; lls=4; p=0,7 χ^2 =2,4; lls=4; p=0,7

F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^ap < 0,03 lyginant atvejų grupes (remiantis Mano-Vitnio testu)

Vidurinės smegenų arterijos Vs 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

Atvejų grupės ACM Vs vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą pakito nuo 49,7 (12,4) (min – 30,4, max – 88,4, 95 proc. PI 46,7–52,7) iki 61,8 (13,1) (min – 35,6, max – 95,9, 95 proc. PI 58,7–65,0), kontrolės tiriamųjų nuo 43,5 (6,5) (min – 31,6, max – 66,2, 95 proc. PI 41,4–45,5) iki 57,0 (8,3) (min – 39,0, max – 78,0, 95 proc. PI 54,0–60,0).

Reikšmingų skirtumų tarp atvejų bei kontrolės neuromotorinės raidos grupių Vs vidurkių 1–5-ą parą nenustatyta (22 ir 23 priedai, 13 ir 14 lentelės).

Vidurinės smegenų arterijos Vd 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinės raidos grupes

Atvejų grupės ACM Vd vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą pakito nuo 17,3 (6,0) (min – 5,6, max – 40,1, 95 proc. PI 15,8–18,7) iki 20,2 (7,0) (min – 10,5, max – 50,8, 95 proc. PI 18,5–21,9), kontrolės tiriamųjų nuo 13,6 (3,1) (min – 6,3, max – 20,4, 95 proc. PI 12,6–14,5) iki 16,7 (3,1) (min – 9,5, max – 23,5, 95 proc. PI 15,6–17,8).

Reikšmingų skirtumų tarp kontrolės neuromotorinės raidos grupių Vd vidurkių 1–5-ą parą nebuvo (24 priedas).

Atvejų neuromotorinės raidos grupių Vd vidurkiai reikšmingai skyrėsi 2-ą parą ir buvo reikšmingai didesni, priklausomai nuo neuromotorinės raidos sunkumo (3.5.3.3 lentelė). Sirgusių spazmine kvadripareze Vd vidurkiai buvo reikšmingai didesni nei normalios neuromotorinės raidos tiriamųjų.

3.5.3.3 lentelė. *Atvejų grupės vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą*

ACM Vd (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)					F, lls, p; χ^2 , lls, p
	Norma (n = 22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n = 32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno bei galūnių jėga (n = 3)	Spazminė kvadriparezė (n = 4)	
ACM Vd1	15,4 (4)	17,4 (5,4)	17 (3,6)	20,9 (16,7)	25,8 (9,2)	F=2,5; lls=4; p=0,05 χ^2 =4,9; lls=4; p=0,3
ACM Vd2	16,7 (3,6) ^{a,b}	19,6 (6,3) ^a	19,6 (5,4)	26,6 (13,8)	27,8 (9,9) ^b	F=3,6; lls=4; p=0,01 χ^2 =9,7; lls=4; p=0,04
ACM Vd3	17,4 (5,7)	19,8 (6,3)	18,6 (4,4)	25,4 (17,9)	26,9 (10,4)	F=2,0; lls=4; p=0,1 χ^2 =5,3; lls=4; p=0,3
ACM Vd4	17,7 (4)	20,3 (6,4)	19 (4,3)	25 (16,7)	26 (14,6)	F=1,8; lls=4; p=0,1 χ^2 =3,7; lls=4; p=0,4
ACM Vd5	17,9 (4,2)	20,4 (5,8)	19,5 (2,8)	25,4 (21,9)	28,6 (10,6)	F=2,8; lls=4; p=0,04 χ^2 =5,5; lls=4; p=0,2

F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^{a,b} p < 0,05 lyginant atvejų grupes (remiantis Mano-Vitnio testu)

Vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

Atvejų grupės ACM RI vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą pakito nuo 0,65 (0,08) (min – 0,39, max – 0,88, 95 proc. PI 0,63–0,67) iki 0,68 (0,67) (min – 0,47, max – 0,81, 95 proc. PI 0,66–0,69), kontrolės tiriamųjų nuo 0,69 (0,05) (min – 0,61, max – 0,84, 95 proc. PI 0,67–0,7) iki 0,71 (0,04) (min – 0,64, max – 0,8, 95 proc. PI 0,69–0,72).

Atvejų neuromotorinės raidos grupių ACM RI vidurkiai reikšmingai skyrėsi 2-ą bei 3-ą parą ir buvo reikšmingai mažesni priklausomai nuo neuromotorinės raidos sunkumo. Sirgusių spazmine kvadripareze RI vidurkiai buvo reikšmingai mažesni nei normalios neuromotorinės raidos tiriamųjų ir turinčių neženklių tonuso ar refleksų pakitimų (3.5.3.4 lentelė).

3.5.3.4 lentelė. Atvejų grupės vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACM RI 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)					F, lls, p; χ^2 , lls; p
	Norma (n = 22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n = 32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažėjusi kūno ir galūnių jėga (n = 3)	Spazminė kvadriparezė (n = 4)	
ACM RI1	0,64 (0,1)	0,66 (0,1)	0,66 (0,1)	0,65 (0,1)	0,50 (0,1)	F=3,2; lls=4; p=0,02 $\chi^2=7,1$; lls=4; p=0,1
ACM RI2	0,66 (0,1) ^a	0,65 (0,1) ^b	0,63 (0,1)	0,58 (0,1)	0,51 (0,1) ^{ab}	F=2,6; lls=4; p=0,04 $\chi^2=8,7$; lls=4; p=0,05
ACM RI3	0,69 (0,1) ^a	0,65 (0,1) ^b	0,65 (0,1) ^c	0,60 (0,1)	0,51 (0,1) ^{abc}	F=2,7; lls=4; p=0,04 $\chi^2=10$; lls=4; p=0,04
ACM RI4	0,68 (0,1)	0,66 (0,1)	0,66 (0,1)	0,59 (0,1)	0,59 (0,1)	F=1,8; lls=4; p=0,04 $\chi^2=5,8$; lls=4; p=0,2
ACM RI5	0,70 (0,04)	0,67 (0,1)	0,68 (0,04)	0,63 (0,1)	0,61 (0,1)	F=1,8; lls=4; p=0,1 $\chi^2=5,8$; lls=4; p=0,2

F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^{a,b}p < 0,05 lyginant atvejų grupes (remiantis Mano-Vitnio testu)

Kontrolės neuromotorinės raidos grupių ACM RI vidurkiai reikšmingai skyrėsi tik 2-ą parą (25 priedas).

3.5.4. Doplergrafijos sąsaja su vėlyvosiomis 1 metų tiriamųjų protinės raidos baigtimis

Priekinės smegenų arterijos Vs 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą

Atvejų protinės raidos grupių ACA Vs vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą reikšmingai nesiskyrė. Sudarius atsitiktinę imtį ($n = 21$) iš atvejų normalios protinės raidos grupės tiriamųjų taip pat skirtumo nenustatyta (3.5.4.1 lentelė).

3.5.4.1 lentelė. Atvejų grupės priekinės smegenų arterijos Vs 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą

ACAVs (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)			
	Norma (n=56) (*n=21)	Lengvas protinės raidos atsilikimas (n=9)	Sunkus protinės raidos atsilikimas (n=4)	F, lls, p; χ^2 , lls, p
ACAVs1	32,3(7,5) *30,9(5,3)	32,3(8,6)	37,5(7,6)	F=0,7; lls=2; p=0,5 *F=1,47; lls=2; p=0,3 $\chi^2=1,4$; lls=2; p=0,5 * $\chi^2=1,6$; lls=2; p=0,5
ACAVs2	33,0(6,8) *34,0(5,4)	35,7(9,2)	45,3(14,2)	F=4,2; lls=2; p=0,02 *F=3,1; lls=2; p=0,06 $\chi^2=4,5$; lls=2; p=0,1 * $\chi^2=3,1$; lls=2; p=0,2
ACAVs3	34,4(5,9) *34,0(5,6)	37,1(9)	46,4(20)	F=4,3; lls=2; p=0,02 *F=3,0; lls=2; p=0,06 $\chi^2=2,9$; lls=2; p=0,2 * $\chi^2=3,1$; lls=2; p=0,2
ACAVs4	35,3(5,6) *34,8(4,4)	36,4(8,8)	41(11,9)	F=1,2; lls=2; p=0,3 *F=1,2; lls=2; p=0,3 $\chi^2=0,8$; lls=2; p=0,7 * $\chi^2=0,7$; lls=2; p=0,7
ACAVs5	37,9(6,9) *37,3(5,4)	35,9(5,6)	52,1(15,5)	F=7,4; lls=2; p=0,001 *F=9,8; lls=2; p=0,001 $\chi^2=4,4$; lls=2; p=0,1 * $\chi^2=4,5$; lls=2; p=0,1

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš protinės raidos grupės „norma“ atrinkta 21 tiriamasis; F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Reikšmingų skirtumų tarp kontrolės protinės raidos grupių ACA Vs vidurkių nenustatyta. Sudarius atsitiktinę imtį (n = 13) iš kontrolės normalios protinės raidos grupės irgi skirtumo nebuvo.

Priekinės smegenų arterijos Vd 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą

Atvejų protinės raidos grupių ACA Vd vidurkiai reikšmingai skyrėsi 1-ą, 2-ą ir 3-ą parą. Esant sunkiam protinės raidos atsilikimui ACA Vd buvo reikšmingai didesnis nei protinei raidai esant normaliai. Analizei sudarius atsitiktinę imtį iš atvejų normalios protinės raidos grupės tiriamųjų (n = 21), ACA Vd vidurkiai 1-ą, 2-ą ir 3-ą 5-ą parą taip pat reikšmingai skyrėsi – buvo didesni, priklausomai nuo protinės raidos atsilikimo sunkumo (3.5.4.2 lentelė).

3.5.4.2 lentelė. *Atvejų grupės priekinės smegenų arterijos Vd 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą*

ACA Vd (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)			
	Norma (n=56) (*n=21)	Lengvas protinės raidos atsi- likimas (n=9)	Sunkus protinės raidos atsi- likimas (n=4)	F, lls, p; χ^2 , lls; p
ACA Vd1	12,2(4,5) ^a *10,7(3,8)	12,3(6,5)	20,1(6) ^a	F=3,9; lls=2; p=0,03 *F=5,0; lls=2; p=0,01 χ^2 =5,1; lls=2; p=0,08 * χ^2 =5,8; lls=2; p=0,05
ACA Vd2	12,2(3,7) ^a *12,1(3,4)	13,8(5,3)	24,2(7,5) ^a	F=12,3; lls=2; p<0,001 *F=10,3; lls=2; p<0,001 χ^2 =6,8; lls=2; p=0,03 * χ^2 =6,2; lls=2; p=0,045
ACA Vd3	12,5(5,3) ^a *12,1(4,4)	14,1(5,9)	22,1(8,2) ^a	F=4,5; lls=2; p=0,01 *F=5,1; lls=2; p=0,01 χ^2 =6,1; lls=2; p=0,05 * χ^2 =6,0; lls=2; p=0,05
ACA Vd4	12,6(6,7) *13,4(9,3)	14(4,5)	17,7(5,3)	F=1,0; lls=2; p=0,4 *F=0,4; lls=2; p=0,7 χ^2 =4,1; lls=2; p=0,1 * χ^2 =3,7; lls=2; p=0,2
ACA Vd5	12,9(4,3) *12,3(3,1)	13,2(4)	20,3(9,5)	F=4,7; lls=2; p=0,01 *F=5,6; lls=2; p=0,009 χ^2 =2,8; lls=2; p=0,2 * χ^2 =2,4; lls=2; p=0,3

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš protinės raidos grupės „norma“ atrinkta 21 tiriamasis; F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^ap < 0,05 lyginant atvejų grupes (remiantis Mano-Vitnio testu)

Kontrolės grupėje reikšmingų skirtumų tarp ACA Vd vidurkių 1–5-ą parą atsižvelgiant į protinę raidą nenustatyta. Sudarius atsitiktinę imtį ($n = 13$) iš kontrolės normalios protinės raidos grupės, reikšmingų ACA Vd vidurkių skirtumų atsižvelgiant į protinę raidą taip pat nebuvo.

Priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą

Atvejų grupėje ACA RI vidurkiausiai atsižvelgiant į protinę raidą reikšmingai skyrėsi 1-ą, 2-ą ir 4-ą parą. Tiriamųjų, kurių protinė raida buvo sunkiai atsilikusi, RI buvo reikšmingai mažesnis nei tų, kurių protinė raida buvo normali ir lengvai atsilikusi. Sudarius atsitiktinę imtį iš atvejų grupės normalios protinės raidos tiriamųjų ($n = 21$), ACA RI 1-ą, 2-ą ir 4-ą parą taip pat buvo mažesnis nei normalios protinės raidos tiriamųjų (3.5.4.3 lentelė).

3.5.4.3 lentelė. *Atvejų grupės priekinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą*

ACARI 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)			
	Norma (n=56) (*n=21)	Lengvas protinės raidos atsilikimas (n=9)	Sunkus protinės raidos atsilikimas (n=4)	F, lls, p; χ^2 , lls, p
ACA RI1	0,63(0,1) ^a *0,65(0,11)	0,63(0,1) ^b	0,47(0,1) ^{a,b}	F=4,0; lls=2; p=0,02 *F=3,4; lls=2; p=0,04 $\chi^2=6,5$; lls=2; p=0,04 * $\chi^2=7,1$; lls=2; p=0,03
ACA RI2	0,63(0,1) ^a *0,65(0,09)	0,62(0,1) ^{a,b}	0,46(0,1) ^{a,b}	F=4,4; lls=2; p=0,02 *F=5,8; lls=2; p=0,007 $\chi^2=6,8$; lls=2; p=0,03 * $\chi^2=7,3$; lls=2; p=0,03
ACA RI3	0,65(0,1) ^a *0,64(0,12)	0,62(0,1)	0,51(0,1) ^a	F=2,0; lls=2; p=0,1 *F=1,7; lls=2; p=0,2 $\chi^2=5,1$; lls=2; p=0,08 * $\chi^2=3,8$; lls=2; p=0,1
ACA RI4	0,67(0,1) ^a *0,68(0,08)	0,62(0,1)	0,56(0,1) ^a	F=3,0; lls=2; p=0,06 *F=3,5; lls=2; p=0,04 $\chi^2=6,4$; lls=2; p=0,04 * $\chi^2=6,3$; lls=2; p=0,04
ACA RI5	0,66(0,1) *0,67(0,08)	0,63(0,1)	0,62(0,04)	F=1,3; lls=2; p=0,3 *F=1,1; lls=2; p=0,3 $\chi^2=2,7$; lls=2; p=0,3 * $\chi^2=2,5$; lls=2; p=0,3

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš protinės raidos grupės „norma“ atrinkta 21 tiriamasis; F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^{a,b} $p < 0,05$ lyginant atvejų grupes (remiantis Mano-Vitnio testu)

Reikšmingų skirtumų tarp kontrolės protinės raidos grupių ACA Vs vidurkių 1–5–ą parą nebuvo. Sudarius atsitiktinę imtį (n = 13) iš kontrolės grupės normalios protinės raidos grupės, reikšmingų ACA RI vidurkių skirtumų tarp protinės raidos grupių taip pat nenustatyta.

Vidurinės smegenų arterijos Vs 1–5–ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą

Reikšmingų skirtumų tarp atvejų protinės raidos grupių ACM Vs vidurkių 1–5–ą parą nenustatyta. Ir sudarius atsitiktinę imtį (n = 21) iš atvejų normalios protinės raidos grupės, Vs reikšmingai nesiskyrė (3.5.4.4 lentelė).

3.5.4.4 lentelė. *Atvejų grupės vidurinės smegenų arterijos Vs 1–5–ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą*

ACM Vs (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)			
	Norma (n=56) (*n=21)	Lengvas protinės raidos atsili- kimas (n=9)	Sunkus protinės raidos atsili- kimas (n=4)	F, lls, p; χ^2 , lls; p
ACM Vs1	49,5(11,6) *49,5(8,8)	49,9(16,8)	51,6(17,9)	F=0,04; lls=2; p=1,0 *F=0,04; lls=2; p=1,0 $\chi^2=0,02$; lls=2; p=1,0 * $\chi^2=0,1$; lls=2; p=1,0
ACM Vs2	53,2(9,4) *52,7(8,8)	53,9(14,7)	58,7(24,9)	F=0,4; lls=2; p=0,7 *F=0,3; lls=2; p=0,7 $\chi^2=0,1$; lls=2; p=1,0 * $\chi^2=0,07$; lls=2; p=1,0
ACM Vs3	56,6(10,9) *57,6(12,1)	52,2(17,2)	57,2(29,1)	F=0,5; lls=2; p=0,6 *F=0,4; lls=2; p=0,7 $\chi^2=1,7$; lls=2; p=0,4 * $\chi^2=1,3$; lls=2; p=0,5
ACM Vs4	58,3(10,5) *56,7(11,1)	54,3(17)	61,3(28,2)	F=0,5; lls=2; p=0,6 *F=0,3; lls=2; p=0,8 $\chi^2=1,3$; lls=2; p=0,5 * $\chi^2=0,5$; lls=2; p=0,8
ACM Vs5	61,8(11,1) *61,2(10,8)	58,1(18,1)	71,3(25)	F=1,4; lls=2; p=0,3 *F=1,1; lls=2; p=0,3 $\chi^2=3,1$; lls=2; p=0,2 * $\chi^2=2,3$; lls=2; p=0,3

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš protinės raidos grupės „norma“ atrinkta 21 tiriamasis; F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Reikšmingų skirtumų tarp kontrolės protinės raidos grupių ACM Vs vidurkių 1–5-ą parą nenustatyta, jų nebuvo ir sudarius atsitiktinę imtį (n = 13) iš kontrolės normalios protinės raidos grupės.

Vidurinės smegenų arterijos Vd 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą

Atvejų protinės raidos grupių ACM Vd vidurkiai reikšmingai nesiskyrė, taip pat ir sudarius atsitiktinę imtį (n = 21) iš atvejų normalios protinės raidos grupės (3.5.4.5 lentelė).

3.5.4.5 lentelė. *Atvejų grupės vidurinės smegenų arterijos kraujotakos Vd 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą*

ACM Vd (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)			
	Norma (n=56) (*n=21)	Lengvas protinės raidos atsi- likimas (n=9)	Sunkus protinės raidos atsi- likimas (n=4)	F, lls, p; χ^2 , lls, p
ACM Vd1	16,6(4,8) *15,3(4,6)	18,8(9,3)	25,8(9,2)	F=4,1; lls=2; p=0,02 *F=3,7; lls=2; p=0,04 $\chi^2=3,1$; lls=2; p=0,2 * $\chi^2=3,9$; lls=2; p=0,1
ACM Vd2	18,6(5,6) *18,3(4,1)	20,9(8,8)	27,8(9,9)	F=3,4; lls=2; p=0,04 *F=3,3; lls=2; p=0,05 $\chi^2=2,7$; lls=2; p=0,3 * $\chi^2=2,9$; lls=2; p=0,2
ACM Vd3	19,0(6,1) *20,0(6,3)	19,7(10,3)	26,9(10,4)	F=1,9; lls=2; p=0,2 *F=1,1; lls=2; p=0,4 $\chi^2=2,8$; lls=2; p=0,3 * $\chi^2=2,3$; lls=2; p=0,3
ACM Vd4	19,3(5,6) *18,1(5,4)	20,3(9,5)	26(14,6)	F=1,4; lls=2; p=0,2 *F=1,5; lls=2; p=0,2 $\chi^2=0,9$; lls=2; p=0,6 * $\chi^2=1,3$; lls=2; p=0,5
ACM Vd5	19,5(5,3) *18,4(4,8)	21,0(11,6)	28,6(10,6)	F=3,5; lls=2; p=0,04 *F=2,8; lls=2; p=0,08 $\chi^2=3,5$; lls=2; p=0,2 * $\chi^2=2,9$; lls=2; p=0,2

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš protinės raidos grupės „norma“ atrinkta 21 tiriamasis; F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Reikšmingų skirtumų tarp kontrolės grupės protinės raidos grupių ACM Vd vidurkių 1–5-ą parą nenustatyta. Sudarius atsitiktinę imtį (n = 13) iš kontrolės normalios protinės raidos grupės, skirtumų taip pat nerasta.

Vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą

Atvejų protinės raidos grupių ACM RI vidurkiai reikšmingai skyrėsi 1-ą, 2-ą ir 3-ą parą ir buvo mažesni, priklausomai nuo protinės raidos atsilikimo sunkumo. Tiriamųjų, kurių protinė raida buvo sunkiai atsilikusi, ACM RI vidurkiai buvo reikšmingai mažesni nei normalios protinės raidos tiriamųjų 1-ą, 2-ą ir 3-ą parą, o 1-ą parą – reikšmingai mažesni nei turėjusių lengvą protinės raidos atsilikimą. Sudarius atsitiktinę imtį ($n = 21$) atvejų normalios protinės raidos grupės, nustatyta, kad protinės raidos grupių ACM RI vidurkiai taip pat reikšmingai skyrėsi 1-ą, 2-ą ir 3-ą parą (3.5.4.6 lentelė).

3.5.4.6 lentelė. *Atvejų grupės vidurinės smegenų arterijos RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į protinę raidą*

ACM RI 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)			
	Norma (n=56) (*n=21)	Lengvas protinės raidos atsilikimas (n=9)	Sunkus protinės raidos atsilikimas (n=4)	F, lls, p; χ^2 , lls, p
ACM RI1	0,66(0,1) ^a *0,68(0,07)	0,64(0,1) ^b	0,50(0,1) ^{a,b}	F=6,6; lls=2; p=0,002 *F=8,4; lls=2; p=0,001 $\chi^2=6,9$; lls=2; p=0,03 $\chi^2=8,6$; lls=2; p=0,01
ACM RI2	0,65(0,1) ^a *0,65(0,06)	0,63(0,1)	0,51(0,1) ^a	F=3,9; lls=2; p=0,03 *F=4,0; lls=2; p=0,03 $\chi^2=5,8$; lls=2; p=0,05 $\chi^2=5,4$; lls=2; p=0,07
ACM RI3	0,67(0,1) ^a *0,65(0,08)	0,62(0,1)	0,51(0,1) ^a	F=4,6; lls=2; p=0,01 *F=3,5; lls=2; p=0,05 $\chi^2=6,6$; lls=2; p=0,04 $\chi^2=5,0$; lls=2; p=0,08
ACM RI4	0,67(0,1) *0,68(0,08)	0,63(0,1)	0,59(0,1)	F=2,1; lls=2; p=0,1 *F=2,3; lls=2; p=0,1 $\chi^2=2,9$; lls=2; p=0,2 $\chi^2=3,5$; lls=2; p=0,2
ACM RI5	0,68(0,1) *0,7(0,06)	0,65(0,1)	0,61(0,1)	F=3,4; lls=2; p=0,04 *F=3,3; lls=2; p=0,05 $\chi^2=3,8$; lls=2; p=0,1 $\chi^2=4,3$; lls=2; p=0,1

*n – siekiant padidinti tyrimo patikimumą atsitiktinumo principu iš protinės raidos grupės „norma“ atrinkta 21 tiriamasis; F – Fišerio kriterijus, V (SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^{a,b} p < 0,04 lyginant atvejų grupes (remiantis Mano-Vitnio testu)

Reikšmingų skirtumų tarp kontrolės protinės raidos grupių ACM RI vidurkių 1–5–ą parą nebuvo, sudarius atsitiktinę imtį ($n = 13$) kontrolės normalios protinės raidos grupės tiriamųjų, – taip pat.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

4.1. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų dažnumas ir jų nustatymo laikas

Šio tyrimo duomenimis, pirmosiomis gyvenimo paromis ĮUG tyrimu galvos smegenų HI pažeidimų nustatyta 56,4 proc. AG patyrusių išnešiotų naujagimių, pirmą parą – 26,3 proc. naujagimių. Panašius duomenis pateikia ir kiti tyrėjai: pirmą gyvenimo parą ĮUG tyrimu nustatomų HI pažeidimų dažnumas svyruoja nuo 47,7 iki 79,8 proc. [46, 80, 132].

Mūsų tyrime pirmą gyvenimo parą ĮUG tyrimu nustatyti šie HI pažeidimai: kraujagyslių baseinų ribų (KBR) pažeidimas (21,8 proc.), smegenų edema (7,7 proc.), gumburų pažeidimas (7,7 proc.). Kirimi ir bendraautoriai UG tyrimu pirmą gyvenimo parą parenchimos echotankio pokyčių nustatė 47,7 proc. tirtųjų, o Eken – net 71 proc. [80, 132]. Boo ir bendraautorių nurodomi AG patyrusiems naujagimiams UG tyrimu nustatyti pagrindiniai pokyčiai buvo šie: KBR pažeidimas (61,5 proc.), edema (38,7 proc.), gumburo HI pažeidimas (30,8 proc.) [46].

Mūsų tyrime pirmą parą kontrolės grupės naujagimiams ultragarsinių HI pokyčių nenustatyta, o Boo ir bendraautoriai pirmą gyvenimo parą HI pažeidimų rado 39,5 proc. ($p < 0,0001$) kontrolės grupės naujagimiams ($p < 0,0001$) [46]. Tokį skirtingą ĮUG tyrimu nustatytų HI pažeidimų dažnumą galėjo lemti ĮUG aparatūros galimybių, HI pažeidimų vertinimo kriterijų ir AG patyrusių naujagimių gydymo skirtumai.

Mūsų tyrimas rodo, kad HI smegenų pokyčių pirmą gyvenimo parą nustatoma retai, bet penkias pirmąsias paras pastebėta HI pažeidimų dažnumo didėjimo tendencija. Pirmą gyvenimo parą smegenų edemos dažnumas buvo 7,7 proc., o antrą parą išaugo daugiau kaip du kartus. KBR pažeidimo dažnumas penktą parą buvo didesnis beveik du kartus, o gumburų HI pažeidimas – beveik keturis kartus. Mokslo literatūros duomenimis, naujagimių galvos smegenų HI pažeidimo formavimasis – ilgai trunkantis procesas. HIE klinika pasireiškia pirmųjų 24–48 val. laikotarpiu po AG. Pakitimų smegenyse atsiranda tuo pačiu metu kaip ir klinikinių požymių, tačiau HI pažeidimų nustatymo laikas priklauso nuo radiologinio tyrimo galimybių [203]. Dvi pirmąsias paras po insulto ĮUG nustatomi pakitimai dažniausiai būna neryškūs, nes neuronų reakcija ir mikrokraujagysliniai pokyčiai vystosi ilgiau nei keletą parų [100].

4.2. Sveikų išnešiotų naujagimių galvos smegenų kraujotakos pokyčiai pirmosiomis gyvenimo paromis ir priekinės bei vidurinės smegenų arterijų baseinų kraujotakos parametrų skirtumai

Analizuojant kontrolės grupės tiriamųjų galvos smegenų kraujotakos parametrų pokyčius, registruotus doplerografija penkias pirmąsias gyvenimo paras, nustatyta, kad priekinės smegenų arterijos kraujotakos V_s ir V_d vidurkiai 1–5-ą gyvenimo parą didėjo. Meek ir bendraautoriai taip pat pastebėjo, kad smegenų kraujotakos greičio parametrai (V_s , V_d) didėja [164]. Duomenys apie naujagimių kraujotakos kitimo pirmosiomis gyvenimo paromis priežastis yra prieštaringi. Keletas tyrėjų nurodo, kad kraujotakos kitimą sąlygoja amžius, kiti nurodo atviro arterinio latako įtaką. Italijoje ir Serbijoje atliktų tyrimų duomenimis, didėjant amžiui pirmosiomis paromis po gimimo sveikų išnešiotų naujagimių smegenų kraujotakos greitis didėja [194, 264]. Brankicos Vasiljevic ir bendraautorių duomenimis, kraujotakos parametrai pirmosiomis gyvenimo paromis reikšmingai didėja dėl didėjančio širdies išstumiamo kraujo tūrio, arterinio kraujospūdžio ir atviro arterinio latako užsidarymo [264]. Tačiau Pezzati ir bendraautoriai nenustatė ryšio tarp vidutinio arterinio kraujospūdžio ir smegenų arterijų vidutinio kraujotakos greičio [194]. Tyrėjų nuomone, kraujotakos parametrų kitimas po gimimo atspindi normalią kraujotakos adaptaciją, o autoreguliacijos galimybės priklauso nuo naujagimio gestacinio amžiaus ir smegenų brandumo [267]. Carlos A. Aranha su bendraautoriais nenustatė reikšmingų skirtumų tarp sveikų išnešiotų naujagimių kraujotakos parametrų 12 ir 72 val. po gimimo ($p > 0,05$) [13]. Gimusio naujagimio organizmas ima taikytis prie naujos aplinkos ir jame vyksta daug kraujotakos ir kvėpavimo fiziologinių pokyčių (nutrūksta kraujotaka virkštelės arterijose ir venoje, intensyvėja kraujotaka plaučiuose, prasideda kraujo oksigenacija plaučiuose, didėja sisteminis kraujospūdis, užsidaro arterinis latakas). Šie fiziologiniai pokyčiai prasideda tik gimus naujagimiui ir, priklausomai nuo įvairių situacijų, gali tęstis ne vieną parą. Kraujotakos ir kvėpavimo pokyčiai gali turėti įtakos ir naujagimio galvos smegenų kraujotakos kitimui.

Mūsų tyrime nustatyta, kad kontrolės grupės tiriamųjų galvos priekinės smegenų arterijos baseino kraujotakos greičio parametrai reikšmingai skyrėsi nuo vidurinės smegenų arterijos kraujotakos visas penkias paras ($p < 0,05$). Priekinės smegenų arterijos kraujotakos V_s , V_d ir RI buvo reikšmingai mažesni nei vidurinės smegenų arterijos. Aranha ir bendraautorių 2009 m. publikuoto tyrimo duomenys taip pat rodo, kad tris pirmąsias gyvenimo paras sveiko išnešiotų naujagimio kraujotakos parametrai (V_s , V_d , RI) priekinėje, vidurinėje, užpakalinėje ir pamatinėje smegenų arterijose reikšmingai skiriasi. Priekinės smegenų arterijos kraujotakos V_s ir V_d buvo reikšmingai

mažesni ($V_s = 44,5$ (7,42) cm/s, $V_d = 16$ (3,69) cm/s, $p < 0,001$) nei vidurinės smegenų arterijos ($V_s = 48$ (9,09) cm/s, $V_d = 14,5$ (4,83) cm/s, $p < 0,001$) [13].

Tyrimų duomenys apie kraujotakos parametrų skirtumus galvos smegenų kraujagyslių baseinų kairėje ir dešinėje pusėse yra prieštaringi. Mūsų tyrime nustatyta keletas reikšmingų skirtumų tarp dešinės ir kairės pusės smegenų arterijų kraujotakos parametrų. Mūsų duomenimis, priekinės smegenų arterijos kairėje ir dešinėje pusėse V_s reikšmingai skyrėsi pirmą parą (kairėje buvo didesnis), o vidurinės smegenų arterijos – antrą parą (kairėje buvo mažesnis). Priekinės smegenų arterijos kraujotakos V_d trečią parą kairėje buvo didesnis, penktą parą – mažesnis. Jyothi Swarup su bendraautoriais nustatė, kad naujagimių vidurinės smegenų arterijos kraujotakos V_s bei V_d dešinėje ir kairėje pusėse yra skirtingi – kairėje jie mažesni [244]. Kraujotakos parametrų skirtumus galimai sąlygoja atviras arterinis latakas, tačiau duomenų šiems skirtumams paaiškinti nepakanka. Priešingai, Aranha ir bendra autoriai nenustatė statistiškai reikšmingų skirtumų tarp vidurinės smegenų arterijos baseinų kraujotakos kairėje ir dešinėje ($p > 0,05$) [13], o Pezzati bei Bokinić – nei tarp priekinės, nei tarp vidurinės smegenų arterijų abiejų pusių kraujotakos [45, 194].

4.3. Sveikų išnešiotų ir asfiksiją gimstant patyrusių naujagimių kraujotakos parametrų pokyčių skirtumai priekinėje ir vidurinėje smegenų arterijose

Išanalizavus sveikų išnešiotų ir AG patyrusių naujagimių galvos smegenų kraujotakos parametrų kitimą penkias pirmąsias gyvenimo paras, nustatyta, kad tris pirmąsias gyvenimo paras V_d ir RI vidurkiai reikšmingai skyrėsi. Naujagimių, patyrusių AG, V_d vidurkiai buvo reikšmingai didesni, RI vidurkiai – reikšmingai mažesni. Literatūros duomenimis, hiperkarbija ir hipoksija sutrikdo normalią kraujagyslių autoreguliaciją [47, 71]. AG patyrusiems išnešiotiems naujagimiams RI dažniausiai registruojamas mažas, o V_d – padidėjęs. Padidėjęs V_d atspindi vietinę ar difuzinę vazodilataciją (dėl sutrikusios autoreguliacijos), kurią sąlygoja padidėjęs pCO_2 kiekis dėl asfiksijos bei metabolitų kaupimasis. Kraujagyslių pasipriešinimą atspindintis RI kinta priklausomai nuo V_s ir V_d dydžių: V_d didėjant, RI mažėja [67, 250]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtina, kad naujagimiams, patyrusiems AG, sutrinka autoreguliacija priekinės ir vidurinės smegenų arterijų baseinuose.

4.4. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su virkštelės arterijos bei kapiliarinio kraujo šarmų ir rūgščių pusiausvyros rodmenimis

Mokslo literatūroje nebuvo rasta tyrimų, analizavusių šarmų ir rūgščių pusiausvyros rodmenų ryšį su ĮUG tyrimu nustatytais pokyčiais. Mūsų tyrime reikšmingo ryšio tarp ĮUG tyrimu nustatytų galvos smegenų HI pažeidimų ir virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų ir naujagimio kapiliarinio kraujo BE bei bikarbonatų rodmenų nebuvo, tačiau reikšmingas ryšys nustatytas su mažesniu nei 7,0 naujagimio kapiliarinio kraujo pH ($< 0,001$). Išnešio to naujagimio HI galvos smegenų pažeidimo apimtis ir sunkumas priklauso nuo sisteminės hipotenzijos sunkumo ir galvos smegenų insulto trukmės [219]. Sulėtėjus sisteminei kraujotakai dėl progresuojančios hipoksijos, fiziologiniai kompensavimo mechanizmai išsenka ir vystosi dekompensuota metabolinė acidozė. Virkštelės arterijos bei naujagimio kraujo pH, BE, bikarbonatų kiekis padeda įvertinti metabolinių sutrikimų laipsnį vaisiaus ir naujagimio organizme. Padidėjęs laktatų kiekis rodo, kad audiniuose vyrauja anaerobinės glikolizės procesai. Progresuojant metaboliniams sutrikimams, sutrinka smegenų ląstelių metabolizmas, kuris ir gali sąlygoti ląstelių neuronų žūtį ir neurologinius pažeidimus.

Mūsų tyrime nustatyta, kad virkštelės arterijos kraujyje mažėjant bikarbonatų (< 19 mmol/l), mažėjant BE (≤ -12 mmol/l) rodmenų kiekiui, registruota reikšmingai mažesni Vs ir Vd (išemija). Tyrimo duomenys patvirtina, kad metaboliniai sutrikimai vaisiaus organizme dėl asfiksijos gimstant turi reikšmės gimusio naujagimio galvos smegenų kraujotakos parametrų kitimui.

Nustatėme, kad mažėjant naujagimio kapiliarinio kraujo pH ($< 7,0$) ir bikarbonatų (< 19 mmol/l), mažėjant BE (≤ -12 mmol/l) rodmenų kiekiui, registruota reikšmingai didesni Vs ir Vd, mažesni RI (hiperemija). Taikant efektyvius gaivinimo veiksmus, gaivinamo naujagimio rūgščių ir šarmų pusiausvyrą kinta, metabolinė acidozė mažėja. Atstačius gyvybines funkcijas, kvėpavimo sistema, kraujo buferinės sistemos (HbF) ir inkstai reguliuoja kraujo rūgščių ir šarmų pusiausvyrą [33, 204]. Taigi galima daryti išvadą, kad buvę metaboliniai sutrikimai vaisiaus organizme sąlygoja smegenų išemiją, o metaboliniai sutrikimai tik ką gimusio naujagimio organizme sąlygoja smegenų hiperemiją pirmosiomis gyvenimo paromis.

2011 m. Suomijoje Mervi K. Julkunen ir bendraautoriai analizavo AG patyrusiems naujagimiams kardiokografija nustatytų vaisiaus širdies dažnio sutrikimų, virkštelės arterijos kraujo pH, BE, laktatų, bikarbonatų rodmenų ir doplerografija registruotų kraujotakos parametrų pirmą gyvenimo parą

tikslumo rodiklius numatant vėlyvasias protinės ir neurologinės raidos baigtis. Tyrėjai nustatė, kad doplerografija nustatyto padidėjusio Vs tikslumas yra reikšmingai didesnis nei kardiografijos duomenų ir mažo virkštelės arterijos kraujo pH. Padidėjusio Vs numatant vėlyvasias baigtis jautrumas buvo 83 proc., specifiškumas – 95 proc. Jei pirmą parą registruojamas padidėjęs Vs ir yra vidutinio sunkumo ar sunkios HIE klinikinių požymių, Vs tikslumas numatant blogas vėlyvasias baigtis (1 m. amžiaus tiriamiesiems) dar didesnis: jautrumas – 100 proc., specifiškumas – 95 proc. [126].

Kadangi mums prieinamuose literatūros šaltiniuose virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų, laktatų rodmenų ryšio su AG patyrusių išnešiotų naujagimių galvos smegenų kraujotakos parametrais analizės nerasta (išskyrus Suomijos tyrėjų duomenis), palyginti mūsų rezultatus su kitų autorių duomenimis nėra sąlygų.

4.5. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su gaivinimo apimtimi

Šio tyrimo duomenimis, ĮUG tyrimu nustatyti galvos smegenų HI pažeidimai reikšmingai siejasi su gaivinimo apimtimi. 40 proc. tiriamųjų, kuriems reikėjo didelės apimties gaivinimo (DK, KP ir M), ĮUG tyrimu nustatyti didelės apimties galvos smegenų HI pažeidimai: smegenų edema su pamatinių ganglijų ir gumburų pažeidimu arba smegenų edema su pamatinių ganglijų, gumburų, smegenėlių bei kamieno pažeidimu.

Tyrimų, kuriuose būtų analizuoti pirmosiomis gyvenimo paromis AG patyrusiems išnešiotiems naujagimiams UG tyrimu nustatytų HI pažeidimų bei galvos smegenų kraujotakos parametrų ryšiai su gaivinimo apimtimi, mums prieinamoje literatūroje nerasta. Gautus rezultatus galima paaiškinti taip: kai reikia didelės apimties gaivinimo, jau yra ryški hipotenzija, sutrikusi smegenų autoreguliacija, prasidėjęs metabolizmo sutrikimai smegenų ląstelėse. JAV 2006 m. Prakesh S. Shah ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad tais atvejais, kai gaivinant reikia krūtinkaulio paspaudimų ir adrenalino, galvos smegenų pažeidimo ir blogos baigties rizika yra 3 kartus didesnė [228].

Atliekant kardiopulmoninį gaivinimą, atkuriami naujagimio kvėpavimas ir širdies veikla: didėja sisteminis kraujospūdis, gerėja audinių oksigenacija ir galvos smegenų perfuzija. Visi šie pokyčiai priklauso nuo gaivinimo veiksmų kokybės, savalaikiškumo, trukmės bei vaistų, skiriamų gaivinimo metu, poveikio. Nustatyta, kad, labai sulėtėjus galvos smegenų kraujotakai,

didėja smegenų parenchimos, žievės, pamatinių ganglijų, gumburų ir kamieno pažeidimo rizika [219].

Mums išanalizavus pirmosiomis gyvenimo paromis registruotų galvos smegenų kraujotakos parametrų pokyčių ir gaivinimo apimties sąsają, paaiškėjo, kad nuo gaivinimo apimties priklauso antrą ir trečią parą registruoti priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs, Vd ir RI dydžiai – naujagimiams, kuriems gaivinti reikėjo DK ir KP bei DK, KP ir vaistų, registruoti reikšmingai didesni Vs ir Vd, mažesni RI. Galima teigti, kad taip gaivintiems naujagimiams priekinės smegenų arterijos baseine nustatyti hiperemijos, kurią sąlygojo vazodilatacija dėl sutrikusios smegenų autoreguliacijos, požymiai. Naujagimiams, kuriems reikėjo DP, KP ir vaistų, pirmą gyvenimo parą priekinės smegenų arterijos RI vidurkiai registruoti reikšmingai mažesni nei kontrolės grupėje. 2008 m. Japonijoje atlikto tyrimo rezultatai taip pat rodo, kad tuoj pat po gaivinimo kraujotakos parametrai kinta priklausomai nuo asfiksijos sunkumo [180]. Literatūros šaltiniuose duomenų apie išnešiotų naujagimių, kuriems gaivinti reikėjo DK, KP ir vaistų, smegenų kraujotakos pokyčius, nebuvo rasta. Tačiau 2011 m. Norvegijoje Charlotte de Lange su bendraautorais atliko tyrimą su gyvūnais. Jame [UG tyrimu su kontrastine medžiaga ir MRT vertinti 7 val. amžiaus AG patyrusių išnešiotų paršelių galvos smegenų kraujotakos pokyčiai. Rezultatai rodo, kad gaivinimo metu ir tuoj po gaivinimo sulėtėjo galvos smegenų kraujotaka pamatinių ganglijų srityse, žievėje ir smegenų parenchimoje. Per 7 val. perfuzija smegenyse normalizavosi, tačiau pažeistose smegenų srityse (tirta histologiškai) ji išliko sulėtėjusi. Tyrėjai nustatė, kad 100 proc. deguonimi ventiliuotų paršelių galvos smegenų kraujotaka sulėtėjo gerokai anksčiau nei ventiliuotų aplinkos oru [70]. Kai asfiksija toli pažengusi, gaivinti skiriami epinefrinas ir cirkuliuojančio kraujo tūrį didinantys vaistai didina sisteminį kraujospūdį, kartu ir smegenų kraujotakos greitį. Tyrimų, analizavusių cirkuliuojančio kraujo tūrį atkuriančių tirpalų įtaką naujagimių galvos smegenų kraujotakos pokyčiams pirmosiomis gyvenimo paromis, literatūroje nerasta. Tačiau 2009 m. JAV atlikto tyrimu su gyvūnais nustatyta, kad sušvirkštus epinefriną į virkštelės veną srove, sulėtėja žievės mikrocirkuliacija [209], o nepertraukiama epinefrino infuzija pagerina smegenų kraujotaką – didėja Vs [120]. Kadangi epinefrino poveikis trumpalaikis, 2–3 min., jis neturėtų paveikti galvos smegenų kraujotakos pirmosiomis gyvenimo paromis.

4.6. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija

Mūsų tyrimo duomenimis, ĮUG tyrimu nustatyti HI pažeidimai reikšmingai siejasi su HIE stadija ($p < 0,001$). Mokslo literatūroje tyrimų, analizavusių ĮUG tyrimu nustatytų galvos smegenų HI pažeidimų ryšį su HIE stadija, nerasta. Tačiau Olandijoje Eken su bendraautoriais analizavo ĮUG ir patomorfologinio tyrimo duomenų ryšį. Tirti 20 AG patyrusių išnešiotų naujagimių, mirusių pirmosiomis gyvenimo paromis. Smegenų ĮUG tyrimas buvo atliktas ne vėliau kaip 12 val. iki naujagimio mirties. Tyrėjai nustatė, kad ĮUG tyrimo jautrumas ir specifiškumas nustatant gumburo hipoksinių išeminių pažeidimą buvo atitinkamai 100 proc. ir 83,3 proc., nustatant baltosios medžiagos periventrikulinės zonos pažeidimus – atitinkamai 80 proc. ir 75 proc., žievės pažeidimus – 76,9 proc. ir 100 proc. [80].

Mūsų duomenimis, kai nustatoma edema, gumburų ir pamatinių ganglijų pažeidimas ar edema, gumburų, pamatinių ganglijų, smegenėlių ir kamieno pažeidimas, ĮUG tyrimo tikslumas prognozuojant III stadijos HIE yra labai didelis (jautrumas ir specifiškumas – 100 proc.). Kai galvos smegenų HI pažeidimai nustatomi pirmą parą, ĮUG tyrimo jautrumas ir specifiškumas yra 100 proc., o antrą parą – jautrumas – 100 proc., specifiškumas – 93 proc. Mokslo literatūroje duomenų apie ĮUG tyrimo tikslumą numatant HIE stadiją neaptikta. Mūsų rezultatai patvirtina, kad tarp klinikinių HI galvos smegenų pažeidimo požymių ir ĮUG tyrimu nustatytų pažeidimų yra stiprus ryšys. ĮUG tyrimo tikslumo rodikliai labai priklauso nuo UG aparato techninių galimybių ir pritaikymo tirti naujagimių smegenis.

Išanalizavus galvos smegenų kraujotakos parametrų, Vs, Vd ir RI, pokyčius per penkias pirmąsias gyvenimo paras pagal HIE sunkumą, reikšmingų Vs vidurkių skirtumų tarp sirgusių vidutinio sunkumo ir sunkia HIE negauta. Sirgusių lengva HIE priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs vidurkiai trečią ir ketvirtą parą buvo reikšmingai mažesni nei kontrolės grupėje. Ilves ir bendraautorių duomenimis, lengvos ir vidutinio sunkumo HIE atvejais priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos Vs vidurkiai pirmą gyvenimo parą (12 ± 2 val.) būna reikšmingai mažesni nei kontrolės grupėje ($p < 0,05$), o kitomis paromis jie reikšmingai nesiskyrė. Esant III stadijos HIE, Vs vidurkiai buvo reikšmingai didesni nei kontrolės grupėje pirmą parą (12 ± 2 val.) ir tokie išliko penkias paras [116].

Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad, palyginti su kontrolės grupe, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia HIE priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd vidurkiai buvo reikšmingai didesni trečią parą, o sergant lengva ir vidutinio sunkumo HIE vidurinės smegenų arterijos – pirmą ir antrą parą. Sun-

kios HIE atvejais Vd vidurkiai trečią parą buvo reikšmingai didesni nei tais atvejais, kai HIE buvo lengva ar klinikinių HIE požymių nepasireiškė. Japonijoje ir Estijoje atliktų tyrimų duomenys taip pat rodo, kad, sergant HIE, Vd pirmąsias gyvenimo paras didėja [116, 180]. Nishimaki ir bendraautorai, tyrę AG patyrusių išnešiotų naujagimių kraujotakos pokyčius priekinėje smegenų arterijoje antrą gyvenimo parą, nurodo, kad sirgusių III stadijos HIE Vd reikšmingai didesnis nei kontrolės grupės bei I stadijos HIE sirgusių tiriamųjų ($p = 0,005$) [180]. Ilves duomenimis, sergant III stadijos HIE, priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos Vd vidurkiai reikšmingai didesni nei kontrolės grupėje penkias pirmąsias gyvenimo paras ($p < 0,005$). Sergantiems I ir II stadijų HIE reikšmingai mažesnis nei kontrolės grupėje ($p < 0,005$) priekinėse smegenų arterijose kraujotakos Vd registruotas tik pirmąsias 12–24 val., o antrą–penktą parą – nesiskyrė nuo kontrolės grupės tiriamųjų [116].

Mūsų duomenimis, sergant lengva ir vidutinio sunkumo HIE, priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI vidurkiai buvo reikšmingai mažesni nei kontrolės grupėje tris pirmąsias paras. Sergančių sunkia HIE priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI vidurkiai buvo reikšmingai mažesni nei kontrolės grupėje ir sergančių lengva bei vidutinio sunkumo HIE antrą ir trečią parą (RI buvo $\leq 0,55$). Panašius rezultatus pateikė ir daug kitų tyrėjų [116, 154, 180]. Ilves su bendraautorais nustatė, kad III stadijos HIE sirgusių naujagimių vidurinės ir priekinės smegenų arterijų RI dvi pirmąsias gyvenimo paras buvo reikšmingai mažesni nei kontrolės grupės ($p < 0,05$) [116]. 2008 m. paskelbto Japonijoje atlikto tyrimo duomenimis, sergant III stadijos HIE, RI vidurkiai antrą gyvenimo parą buvo reikšmingai mažesni nei kontrolės grupėje ($p < 0,001$) ir sergant I stadijos HIE ($p < 0,001$) [180]. Liu su bendraautorais taip pat nustatė, kad kuo HIE sunkesnės stadijos, tuo vidurinės smegenų arterijos RI mažesnis [153].

Taigi gauti duomenys patvirtina, kad vidutinio sunkumo ir sunkios HIE atvejais smegenų kraujotakos autoreguliacija yra sutrikusi (padidėjęs Vd ir sumažėjęs RI) ir tokia išlieka antrą ir trečią gyvenimo parą. Dėl autoreguliacijos sutrikimo vystosi HI pažeidimai, kurie pasireiškia klinikiniais požymiais.

Praktiniame darbe svarbu anksti numatyti HIE sunkumą, kad būtų užtikrinta būklės stebėseną ir laiku skirtas gydymas nuo traukulių, o, esant galimybei, ir terapinė hipotermija. Padėti numatyti HIE sunkumą gali pirmosiomis gyvenimo paromis doplerografija nustatyti kraujotakos parametrai [67, 116]. Mūsų tyrimas rodo, kad pirmą gyvenimo parą priekinėje ir vidurinėje smegenų arterijose registruoti mažesnis nei 20 cm/s kraujotakos Vs ir mažesnis nei 5 cm/s Vd (sulėtėjusi kraujotaka – išemija) sunkiai HIE numatyti nėra jautrūs rodikliai (jautrumas – 50 proc.), nors specifiskumas ir prognozinė teigiamo testo vertė (PTTV) siekia 100 proc. Apskaičiuota, kad

tais atvejais, kai pirmą parą priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vs nesiekia 20 cm/s, sunkios HIE tikimybė didesnė beveik 10 kartų, o kai Vd nesiekia 5 cm/s – net 29 kartus. Panašius duomenis pateikia ir Ilves su bendraautoriais. Tyrėjai analizavo kraujotakos Vm tikslumo rodiklius ir nustatė, kad anksti (2–6 val. po gimimo) nustatyto padidėjusio Vm tikslumas numatant sunkią HIE yra mažas (jautrumas – 78 proc., specifiškumas – 44 proc., PTTV – 58 proc., prognozinė neigiamo testo vertė (PNTV) – 66 proc.). Šio parametro tikslumas padidėja 12–24 val. po gimimo (jautrumas – 90 proc., specifiškumas – 65 proc., PTTV – 60 proc., PNTV – 92 proc.) [116]. Pirmą gyvenimo parą registruoto didesnio nei 20 cm/s priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd (pagreitėjusi kraujotaka – hiperemija) jautrumas numatant sunkią HIE yra mažas (33 proc.), nors specifiškumas ir PTTV siekia 100 proc. Pirmą parą vidurinėje smegenų arterijoje registruoto didesnio nei 20 cm/s Vd jautrumas yra didesnis (67 proc.), PTTV siekia 98 proc.

Antrą gyvenimo parą registruotų didesnio nei 20 cm/s Vd, mažesnio nei 20 cm/s Vs ir mažesnio nei 5 cm/s Vd tikslumas numatant sunkią HIE yra labai didelis – siekia 100 proc. Panašius duomenis pateikia ir Ilves: antrą gyvenimo parą Vm tikslumo rodikliai siekia 90–100 proc. (jautrumas – 90 proc., specifiškumas – 100 proc., PTTV – 100 proc., PNTV – 94 proc.) [116].

Mūsų tyrimo duomenimis, kai antrą gyvenimo parą priekinės ir vidurinės smegenų arterijų RI yra 0,55 ar mažesnis, tikslumo numatant sunkią HIE rodikliai aukšti: jautrumas – 75 proc., specifiškumas – 98 proc., PTTV – 75 proc., PNTV – 98 proc.). Kai priekinės smegenų arterijos RI registruojamas 0,55 ar mažesnis pirmą parą, sunkios HIE tikimybė didesnė net 174 kartus, o kai vidurinės – 171 kartą.

Taigi gauti duomenys patvirtina, kad doplerografijos tikslumas numatant sunkią HIE didėja tyrimą atliekant antrą parą.

4.7. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytų hipoksinių išeminių pažeidimų ir doplerografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su vėlyvosiomis neuromotorinės ir protinės raidos baigtimis

Vienas pagrindinių uždavinių ĮUG ir doplerografija tiriant AG patyrusių išnešiotų naujagimių smegenis – numatyti vėlyvasias baigtis. Tai svarbu sudarant tokio naujagimio stebėjimo planą vėlesniu naujagimystės laikotarpiu ir dar vėliau.

Mūsų tyrime analizuota, kaip pirmosiomis gyvenimo paromis ĮUG tyrimu nustatyti HI pažeidimai siejasi su vėlyvosiomis (po metų nuo gimimo) neuromotorinės ir protinės raidos baigtimis, ir nustatyta, kad yra reikšmingas ryšys su

neuromotorine ($p < 0,001$) ir protine ($p = 0,01$) raida. Visų naujagimių, kuriems buvo nustatytas didelės apimties galvos smegenų pažeidimas (edema, gumburų, pamatinių ganglijų, smegenėlių ir kamieno pažeidimas) baigtys buvo blogos: 5 mirė iki 1 mėn. amžiaus, o vienam sulaukusiam 1 metų buvo pakitę raumenų tonusas, refleksai ir sumažėjusi kūno bei galūnių jėga, lengvai atsilikusi protinė raida. Pusei tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta smegenų edema su gumburų ir pamatinių ganglijų pažeidimu, 1 metų amžiaus diagnozuota spazminė kvadriparezė ir sunkus protinės raidos sutrikimas.

Panašius duomenis pateikia ir kiti tyrėjai, analizavę ĮUG tyrimo duomenų sąsajas su vėlyvosiomis baigtimis. Jie nustatė, kad tarp ĮUG tyrimu nustatytų HI pažeidimų ir vėlyvųjų baigčių yra reikšmingas ryšis [42, 46, 122, 183]. Esant smegenų edemos požymiams, sunkūs neuromotorinės ir protinės raidos sutrikimai nustatomi nuo 33 [40] iki 92,3 proc. tiriamųjų [183]. JAV 2000 m. atlikto tyrimo duomenimis, 33 proc. AG patyrusių išnešiotų naujagimių, kuriems rasta ultragarsinių HI pokyčių, antraisiais gyvenimo metais nustatyta neuromotorinės ir protinės raidos sutrikimų [40]. 2000 m. Boo ir bendraautoriai tyrė vienos paros amžiaus AG patyrusių išnešiotų naujagimių galvos smegenis. Jie nustatė, kad vienerių metų amžiaus sunkių neuromotorinės raidos sutrikimų turėjo 56,8 proc. tiriamųjų, kuriems ĮUG tyrimu buvo nustatyta difuziškai padidėjęs parenchimos echotankis (smegenų edema) ($p < 0,05$), 67,6 proc. – kuriems buvo periventrikulinės zonos echotankio pokyčių (kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas) ($p < 0,05$) ir 54,1 proc. – kuriems buvo HI gumburo pažeidimas ($p < 0,05$) [46]. Australijoje Jongeling ir bendraautorių atlikto retrospektyviojo tyrimo duomenimis, ištyrus 3 m. amžiaus vaikus bloga baigtis (mirė ar diagnozuotas vaikų cerebrinis paralyžius (VCP)) nustatyta 65 proc. tiriamųjų, kuriems ryški smegenų edema buvo pirmą gyvenimo parą, ir 49 proc. – antrą trečią gyvenimo parą [122]. Ong ir bendraautoriai nustatė, kad bloga vėlyvoji baigtis ištinka 92,3 proc. tiriamųjų, kuriems 3–8 val. po gimimo randama ultragarsinių galvos smegenų HI pažeidimų ($p=0,002$) [183].

Mūsų tyrime buvo išanalizuoti ĮUG tyrimo tikslumo numatant vėlyvasias neuromotorinės ir protinės raidos baigtis rodikliai. Nustatyta, kad ĮUG tyrimo tikslumas numatant spazminę kvadriparezę ir sunkų protinės raidos sutrikimą yra didelis, kai per penkias pirmąsias gyvenimo paras nustatoma smegenų edema su gumburų, pamatinių ganglijų HI pažeidimu (4.7.1 lentelė) ir KBR pažeidimas su gumburų, pamatinių ganglijų pažeidimu, nors pastarojo pažeidimo PTTV yra maža.

Keletas tyrėjų analizavo pirmosiomis gyvenimo valandomis atlikto ĮUG tyrimo tikslumo rodiklius ir nustatė, kad jie yra prasti [80, 183] (4.7.1 lentelė). Australijoje 2002 m. atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad tai atvejais, kai pirmą gyvenimo parą ĮUG tyrimu nustatoma smegenų edema, galima gan

tiksliai numatyti blogas vėlyvąsias baigtis (4.7.1 lentelė). Tyrėjų duomenimis, radus ryškios smegenų edemos požymių, 3 m. amžiaus vaikams blogos baigties (VCP ar mirties) tikimybė didesnė 24 kartus [122]. Kai smegenų edema ĮUG tyrimu nustatoma antrą ir trečią gyvenimo parą, tikslumas numatant blogas vėlyvąsias baigtis yra prastesnis (4.7.1. lentelė). Nustatyta, kad ĮUG tyrimu aptikus ryškios smegenų edemos požymių, 3 m. amžiaus vaikams blogos baigties (VCP ar mirties) tikimybė didesnė 11 kartų [122]. Dviejų Belgijoje Eveline Himpens ir bendraautorijų atliktų, 2010 m. publikotų tyrimų duomenimis, ĮUG tyrimu nustačius bet kokius galvos smegenų pažeidimus (baltosios smegenų medžiagos pažeidimus, smegenų infarktą, kraujosruvas, pilkosios smegenų medžiagos bei priestrelinės baltosios smegenų medžiagos pažeidimus), VCP tikimybė didesnė 7 kartus. Taikydami logistinės regresijos modelį, tyrėjai išsiaiškino, kad ĮUG tyrimu nustačius gumburų ir pamatinių ganglijų HI pažeidimą, tikimybė susirgti spazminiu VCP didesnė 31 kartą ($p < 0,001$) [113, 114].

Lyginant su kitų tyrėjų, mūsų tyrimo tikslumo rodikliai, galima sakyti, yra aukšti, todėl, kad galvos smegenų HI pažeidimus ĮUG tyrimu pasirinkta vertinti penkias pirmąsias paras. Buvo atsižvelgta į galvos smegenų HI pažeidimų kitimą, tiksliai apibrėžtos atskiros pažeidimų grupės ir vėlyvosios baigtys.

4.7.1 lentelė. ĮUG tyrimo tikslumas numatant blogas vėlyvąsias baigtis AG patyrusiems išnešiotiems naujagimiams

Autorius	Pokyčiai, nustatyti ĮUG tyrimu	Jautrumas	Specifiškumas	PTTV	PNTV
Mūsų tyrimas	E/G/PG pažeidimas (1–5-ą parą)	Spazminė kvadriparezė	100	100	100
		Sunkus protinės raidos sutrikimas	100	93	60
Mūsų tyrimas	KBR/G/PG pažeidimas (1–5-ą parą)	Spazminė kvadriparezė	100	85	33
		Sunkus protinės raidos sutrikimas	100	80	13
Eken [80]	HI pažeidimai (pirmosiomis 6 val.)	Blogos vėlyvosios baigtys	42	60	57
Ong [183]	HI pažeidimai (pirmosiomis 3–8 val.)	Blogos vėlyvosios baigtys	92,3	60	54,5
Jongeling [122]	Smegenų edema (pirmą parą)	Blogos vėlyvosios baigtys	65	93	87
	Smegenų edema (antrą trečią parą)	Blogos vėlyvosios baigtys	49	92	71

Mūsų tyrime buvo išanalizuotas 12–24 val. po gimimo nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų Vs, Vd ir RI ryšys su vienerių metų amžiaus vaikų neuromotorine ir protine raida. Nustatyta, kad protinės ir neuromotorinės raidos sutrikimų turėjusių tiriamųjų priekinės bei vidurinės smegenų arterijų kraujotakos Vs, registruotas tris pirmąsias paras, reikšmingai nesiskyrė nuo sutrikimų neturėjusių tiriamųjų. Tačiau tiriamiesiems, kuriems pirmą parą registruoti reikšmingai didesni Vd ir mažesni RI rodikliai, nustatytas sunkus protinės raidos sutrikimas ($p < 0,05$).

Kraujotakos parametrų, tirtų doplerografija pirmosiomis gyvenimo valandomis ir paromis, sąsają su vėlyvosiomis baigtimis tyrė nemažai tyrėjų [80, 89, 116, 122, 132]. Keletas jų analizavo kraujotakos parametrų, registruotų per pirmąsias 6 gyvenimo valandas, reikšmę. Eken ir bendraautorai nustatė, kad per pirmąsias 6 gyvenimo valandas registruoto RI, specifiškumas ir PTTV siekia 100 proc., nors jautrumas – tik 23,5 proc. [80]. 2004 m. Ilves atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad anksti (< 6 val. po gimimo) registruoto kraujotakos Vm jautrumas siekė 78 proc., nors specifiškumas – tik 37 proc., PTTV – 50 proc. [116]. Kai kurių tyrėjų duomenimis, kraujotakos parametrų tikslumas gerėja, kai tyrimas atliekamas pirmos paros antroje pusėje ir kitomis paromis [67, 116, 122]. Kirimi ir bendraautorai tyrė galvos smegenų kraujotakos parametrų, registruotų per pirmąsias 12 val. po gimimo, ryšį su 1 m. amžiaus vaikų neuromotorine ir protine raida: naujagimiams, kurių smegenų kraujotakos Vs ir Vd buvo reikšmingai mažesni, o RI reikšmingai didesnis, nustatyta VCP, protinės ir neuromotorinės raidos sutrikimų ($p < 0,003$) [132]. Ilves ir bendraautorai nustatė, kad vaikams, kurių baigtis buvo bloga (mirę ar ryškus neįgalumas), 12 ± 2 val. po gimimo priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos Vs ir Vd registruoti daug didesni nei kontrolės grupėje ($p < 0,005$). Vaikams, kurių psichomotorinė raida esant 18 mėn. buvo nepakitusi ar sutrikusi lengvai, 12 ± 2 val. po gimimo priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos Vs ir Vd buvo daug mažesni nei sveikų išnešiotų naujagimių grupėje ($p < 0,05$). Tyrėjų duomenimis, smegenų kraujotakos greičio (Vs, Vd) pokyčių 12 ± 2 val. laikotarpiu po asfiksijos jautrumas numatant blogas vėlyvasias baigtis 18 mėn. amžiaus tiriamiesiems buvo 92 proc., specifiškumas – 84 proc., PTTV – 80 proc., PNTV – 94 proc. ($p < 0,05$) [116]. Japonijoje 2005 m. Fukuda nustatė, kad tiriamiesiems, kuriems po AG buvo besimtomė HIE, o 1 m. amžiaus diagnozuota VCP, pirmos paros kraujotakos Vm buvo reikšmingai mažesnis (išemija) nei tų, kuriems nediagnozuota nei HIE, nei VCP. Tyrėjų nuomone, didesni Vm sergantiems HIE sąlygoja nestabili hemodinamika, o esant mažam Vm, kai HIE klinikinių požymių nepasireiškia, galima numatyti vėlyvasias baigtis [89].

Australijoje Jongeling ir bendraautorių retrospektyviojo tyrimo duomenimis, pirmą parą po gimimo buvus mažam RI ($< 0,56$), bloga baigtis (mirtis ar VCR) sulaukus 3 m. amžiaus nustatoma 23,4 kartų dažniau nei tada, kai RI $0,57\text{--}0,8$. Tyrėjų duomenimis, mažesnio nei $0,56$ RI specifiškumas numatant vėlyvąsias baigtis yra 95 proc., jautrumas – 53 proc., PTTV – 90 proc., PNTV – 72 proc., ($p < 0,002$) [125].

Mūsų tyrime antrą parą po gimimo vaikams, kuriems 1 m. amžiaus nustatytas sunkus protinės raidos sutrikimas, priekinės smegenų arterijos kraujotakos Vd registruotas reikšmingai didesnis, o RI mažesnis, o kuriems nustatytas sunkus protinės raidos sutrikimas ir spazminė kvadriparezė – reikšmingai mažesnis vidurinės smegenų arterijos RI ($p < 0,05$). Trečią parą po gimimo vaikams, kuriems 1 m. amžiaus nustatytas sunkus protinės raidos sutrikimas ir spazminė kvadriparezė, priekinės smegenų arterijos baseine Vd buvo reikšmingai didesnis, RI mažesnis, o vidurinės smegenų arterijos reikšmingai mažesnis RI ($p < 0,05$). Panašius rezultatus pateikia Jongeling: jei pirmąsias 72 val. po gimimo RI išlieka mažas ($< 0,56$), 3 m. amžiaus vaikams bloga baigtis nustatoma 8,8 kartų dažniau nei tais atvejais, kai RI būna normalus. Tyrėjų duomenimis, mažesnio nei $0,56$ RI specifiškumas numatant vėlyvąsias baigtis yra 95 proc., jautrumas – 33 proc., PTTV – 71 proc., PNTV – 78 proc., ($p < 0,001$) [122].

Taigi gauti duomenys patvirtina, kad galvos smegenų kraujotakos parametrai Vd ir RI, registruoti pirmą, antrą ir trečią gyvenimo parą, gali padėti numatyti vėlyvąsias baigtis. Doplerografija nustatytų kraujotakos parametrų tikslumo numatant vėlyvąsias baigtis rodikliai yra aukšti, kai ji atliekama trimis pirmosiomis gyvenimo paromis.

Keletas tyrėjų pastebėjo, kad AG patyrusiems išnešiotiems naujagimiams nustatomi dvejopi kraujotakos sutrikimai. Vieniems registruojama sumažėjusi ar išnykusi kraujo perfuzija (išemija) diastolės fazėje – Vd 0 cm/s ar neigiamas, RI – $1,0$, kitiems – hiperperfuzija (hiperemija) – padidėję Vd, smarkiai sumažėjęs RI [67, 138, 153]. Mūsų tyrime taip pat vienai grupei sergančių sunkia HIE tris pirmąsias paras taip pat registruotas sumažėjęs priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos galinis diastolės greitis ($Vd < 5\text{ cm/s}$), padidėjęs RI ($0,8$). Kitai grupei sergančių sunkia HIE Vd buvo reikšmingai didesnis, RI – reikšmingai mažesnis ($\leq 0,55$) (hiperemijos požymiai) nei kontrolės grupės ir sergančių lengva bei vidutinio sunkumo HIE ($p \leq 0,05$).

Visi per tris pirmąsias paras nuo HIE mirę tiriamieji sirgo sunkia HIE. Vienam priekinės ir vidurinės smegenų arterijų baseinuose registruoti išemijos požymiai ($Vd < 5\text{ cm/s}$, $RI > 0,8$), vienam kraujotaka iš viso neregistruota, kitiems trims registruoti hiperemijos požymiai ($Vd > 20\text{ cm/s}$, $RI \leq 0,55$). Panašius duomenis pateikė Haung-Chi Lin su bendraautoriais

2008 m. paskelbtame tyrime. Jie išskyrė keturis AG patyrusių išnešiotų naujagimių kraujotakos parametrų tipus: 1) Vs, Vd ir RI nesiskyrė nuo kontrolės grupės tiriamųjų, 2) Vs ir Vd padidėjo, RI nepakitęs, 3) sumažėjęs Vd, padidėjęs RI ($> 0,8$), 4) padidėjo Vs ir Vd, sumažėjęs RI. Naujagimių, kurie turėjo 3 ir 4 tipo kraujotakos parametrų pokyčius, vėlyvosios baigtys buvo blogos [150].

Taigi ĮUG tyrimu nustatytas didesnės apimties galvos smegenų HI pažeidimus, o doplerografija – hiperemijos ($Vd > 20$ cm/s, $RI \leq 0,55$) ar išemijos ($Vd < 5$ cm/s, $RI > 0,8$) požymius, galima prognozuoti blogesnes neuromotorinės ir protinės raidos baigtis.

4.8. Galvos smegenų kraujotakos parametrų sąsaja su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniais išeminiais pažeidimais

Mūsų tyrime buvo išanalizuota, kaip galvos smegenų kraujotakos parametrai (Vs, Vd, RI), registruoti priekinėje ir vidurinėje smegenų arterijose, susiję su ĮUG tyrimu nustatytais HI pažeidimais. Vieniems tiriamiesiems, kuriems ĮUG tyrimu nustatyta smegenų edema ir HI gumburų, pamatinių ganglijų, smegenėlių bei kamieno pažeidimas, pirmą ir antrą parą priekinėje smegenų arterijoje registruota sulėtėjusi kraujotaka, kitiems – pagreitėjusi kraujotaka. Literatūroje nurodoma, kad RI gali būti aukštas dėl sumažėjusios smegenų perfuzijos esant smegenų edemai. Tarp RI ir padidėjusio intrakranijinio slėgio nustatytas tiesinis linijinis ryšys [97, 251]. JAV 2011 m. Paulos S. Pinto ir bendraautorų duomenimis, AG patyrusiems išnešiotiems naujagimiams reikšmingai dažniau būna išnykusi kortikomeduliarinė diferenciacija (smegenų edemos požymis, nustatomas UG tyrimu) ir reikšmingai sumažėjęs RI nei kontrolės grupės tiriamiesiems [199]. Nors mums prieinamuose literatūros šaltiniuose daugiau tyrimų šia tema nebuvo rasta ir palyginti duomenis sąlygos ribotos, galima teigti, kad pirmosiomis gyvenimo paromis AG patyrusiam išnešiotam naujagimiui ĮUG tyrimu nustatyti HI pažeidimai ir doplerine sonografija registruoti galvos smegenų kraujotakos parametrų pokyčiai neabejotinai turi prognozinę vertę.

Apibendrinant tyrimo rezultatus galima teigti, kad laiku ir kokybiškai atliktu ĮUG tyrimu nustatyti galvos smegenų HI pažeidimai yra susiję su doplerografija nustatytais galvos smegenų kraujotakos pokyčiais ir padeda prognozuoti išnešiotų naujagimių, patyrusių asfiksiją/hipoksiją gimstant, HIE sunkumą ir vėlyvąsias neuromotorinės bei protinės raidos baigtis.

IŠVADOS

1. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu hipoksinių išeminių pokyčių galvos smegenyse nustatyta 56,4 proc. asfiksiją gimstant patyrusių išnešiotų naujagimių, dažniausias jų – kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas. Doplerografija nustatyti priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos parametrai statistiškai reikšmingai skyrėsi penkias pirmąsias gyvenimo paras.
2. Su įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatytais hipoksiniiais išeminiais pažeidimais statistiškai reikšmingai ($< 0,001$) siejasi mažesnis nei 7,0 naujagimio kapiliarinio kraujo pH. Mažėjant bikarbonatų (< 19 mmol/l) kiekiui ir bazių ekscesui (≤ -12 mmol/l) virkštelės arterijos kraujyje, priekinių smegenų arterijų kraujotaka lėtėja (išemija). Mažėjant pH ($< 7,0$), bikarbonatų (< 19 mmol/l) kiekiui ir bazių ekscesui (≤ -12 mmol/l) naujagimio kapiliariniame kraujyje, priekinių smegenų arterijų kraujotaka greitėja (hiperemija). Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatyti galvos smegenų hipoksiniai išeminiai pokyčiai ir galvos smegenų kraujotakos parametrų dydžiai statistiškai reikšmingai siejasi su gaivinimo apimtimi: kai gaivinimo apimtis didesnė, įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatyti didesnės apimties galvos smegenų hipoksiniai išeminiai pažeidimai ir priekinės smegenų arterijos baseine registruoti reikšmingai didesni kraujotakos maksimalus sistolės greitis (Vs) ir galinis diastolės greitis (Vd), mažesnis rezistentiškumo indeksas (RI) (hiperemija).
3. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatyti išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksiniai išeminiai pažeidimai statistiškai reikšmingai siejasi su doplerografija nustatytais kraujotakos parametrų vidurkiais:
 - sulėtėjusi kraujotaka (mažesnis nei 20 cm/s maksimalus sistolės greitis (Vs), mažesnis nei 5 cm/s galinis diastolės greitis (Vd) – išemijos požymiai) priekinės smegenų arterijos baseine reikšmingai dažniau registruojama naujagimiams, kuriems įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatyta smegenų edema ir gumburų, pamatinių ganglijų, smegenėlių bei kamieno hipoksinis išeminis pažeidimas;
 - pagreitėjusi kraujotaka (didesnis nei 40 cm/s maksimalus sistolės greitis (Vs), didesnis nei 20 cm/s galinis diastolės greitis (Vd), 0,55 ir mažesnis rezistentiškumo indeksas (RI) – hiperemijos požymiai) priekinės smegenų arterijos baseine reikšmingai dažniau registruojama naujagimiams, kuriems įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nusta-

tyti kraujagyslių baseinų ribų, gumburų ir pamatinių ganglijų pažeidimas; smegenų edema, gumburų ir pamatinių ganglijų pažeidimas; edema, gumburų, pamatinių ganglijų, smegenėlių ir kamieno pažeidimas.

Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatyti galvos smegenų hipoksiniai išeminiai pokyčiai bei priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos galinio diastolės greičio (Vd) ir rezistentiškumo indekso (RI) dydžiai statistiškai reikšmingai siejosi su hipoksinės išeminės encefalopatijos stadija: sirgusiems sunkesne hipoksine išemine encefalopatija nustatyti didesnės apimties hipoksiniai išeminiai galvos smegenų pažeidimai ir registruoti statistiškai reikšmingai didesnis kraujotakos galinis diastolės greitis (Vd), mažesnis rezistentiškumo indeksas (RI) (hiperemija dėl vazodilatacijos sutrikus smegenų autoreguliacijai).

4. Įprastinis ultragarsinis tyrimas yra jautrus ir specifinis nustatant išnėšiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinius išeminius pažeidimus. Galvos priekinės ir vidurinės smegenų arterijų kraujotakos didesnis nei 40 cm/s maksimalus sistolės greitis (Vs), didesnis nei 20 cm/s galinis diastolės greitis (Vd), 0,55 ir mažesnis bei didesnis nei 0,8 rezistentiškumo indeksas (RI), registruojami penkias pirmąsias gyvenimo paras, yra statistiškai reikšmingi prognozės kriterijai sunkiai HIE numatyti.
5. Įprastiniu ultragarsiniu tyrimu nustatyti hipoksiniai išeminiai pažeidimai ir doplerografija registruoti smegenų kraujotakos parametrai statistiškai reikšmingai susiję su 12 ± 1 mėn. amžiaus vaikų neuromotorine ir protine raida: kai hipoksiniai išeminiai pažeidimai didesnės apimties ir registruoti statistiškai reikšmingai didesnis priekinės bei vidurinės smegenų arterijų kraujotakos galinis diastolės greitis (Vd) ir mažesnis rezistentiškumo indeksas (RI), neuromotorinės ir protinės raidos baigtys buvo blogesnės (spazminė kvadriparezė ir sunkus protinės raidos sutrikimas).

TYRIMO TRŪKUMAI

1. Mūsų tyrimo rezultatams įtakos galėjo turėti kai kurios tyrimo metodologijos ypatybės. Nors tiriamieji buvo gaivunami pagal tas pačias Lietuvoje priimtas naujagimio gaivinimo rekomendacijas, juos gaivino skirtingos medikų grupės. Todėl skirtingai galėjo būti nustatytas gaivinimo poreikis bei apimtis ir po gaivinimo įvertinta naujagimio būklė.
2. Galimi virkštelės arterijos ir naujagimio kapiliarinio kraujo rūgščių šarmų pusiausvyros rodmenų netikslumai, nes šie rodmenys buvo tirti ne tik KMUK/LSMU ligoninėje Kauno klinikose, bet ir kitose Lietuvos ligoninėse. Galėjo būti tyrimų atlikimo metodikos klaidų.
3. Vienas iš tyrimo trūkumų – nedidelis PGV, PGV-DK-KP ir PGV-DK-KP-M gaivinimo grupių tiriamųjų skaičius.
4. Galimi galvos smegenų kraujotakos parametrų netikslumai, nes pirmą parą (12–24 val. po gimimo) ir kitas keturias gyvenimo paras tiriamųjų kraujotaka buvo vertinama ne tą pačią nustatytą valandą, o bet kuriuo tos paros laiku: pirmą parą 12–24 val. po gimimo, kitas paras – 24 val. laikotarpiu. Tai galėjo iškreipti kraujotakos parametrų vidurkius.
5. Galimos tiriamųjų neuromotorinės ir protinės raidos vertinimo paklaidos. Ne visi tiriamieji, sukakus vieneriems metams, galėjo atvykti įvertinti raidos, todėl neuromotorinė ir protinė raida vertinta 1 mėn. laikotarpiu (12 mėn. $\pm$ 1 mėn.).

TYRIMO NAUJUMAS IR PRAKTINĖ REIKŠMĖ

Atliktas mokslinis tyrimas pirmasis Lietuvoje, kuriame išsiaiškinta IUG tyrimo ir doplerografijos diagnostinė ir prognozinė vertė, nustatant galvos smegenų HI pažeidimus ir kraujotakos pokyčius išnešiotiems naujagimiams, patyrusiems asfiksiją ar hipoksiją gimstant. Tyrimo rezultatai vertingi, sudarant ankstyvosios abilitacijos planą bei teikiant informaciją naujagimių artimiesiems apie galimas vėlyvasias baigtis.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, pateikiamos šios klinikinėje praktikoje taikytinos rekomendacijos:

1. Išnešiotiems naujagimiams, patyrusiems asfiksiją ar hipoksiją gimstant, pirmą, antrą ir trečią gyvenimo parą turėtų būti atliekamas galvos smegenų UG tyrimas. Jis padėtų numatyti HIE sunkumą ir 1 m. amžiaus vaikų neuromotorinę bei protinę raidą.
2. Išnešiotiems naujagimiams, patyrusiems asfiksiją ar hipoksiją gimstant, pirmą, antrą ir trečią gyvenimo parą reikėtų įvertinti galvos smegenų kraujotaką doplerografija tiriant priekinę ir vidurinę smegenų arterijas. Šis tyrimas padėtų nustatyti smegenų kraujotakos pokyčius, numatyti HIE sunkumą, 1 m. amžiaus vaikų neuromotorinę ir protinę raidą.

TOLESNIŲ MOKSLINIŲ TYRINĖJIMŲ KRYPTYS

1. Įprastinio ultragarsinio tyrimo ir doplerografijos vertė, numatant atokias neuromotorinės ir protinės raidos baigtis mokyklinio amžiaus tiriamiesiems.
2. ĮUG tyrimu nustatytų galvos smegenų HI pažeidimų ir doplernografija nustatytų galvos smegenų kraujotakos parametrų rodmenų kitimas taikant terapinę hipotermiją AG patyrusiems išnešiotiems naujagimiams.
3. ĮUG tyrimo ir MRT duomenų tarpusavio ryšys nustatant išnešiotų naujagimių galvos smegenų HI pažeidimus.

DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

Publikacijos:

1. A. Kudrevičienė, J. Grigonienė, V. Marmienė. Nepalankūs rizikos veiksniai, sąlygojantys blogas išeitis išnešiotiems naujagimiams, patyrusiems perinatalinę asfiksiją. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2010; 13(2):106-116. Prieiga per internetą: <http://www.bpg.lt>.
2. A. Kudrevičienė, A. Basevičius, S. Lukoševičius, J. Grigonienė, V. Marmienė. Išnešiotų naujagimių, sergančių hipoksine išemine encefalopatija, blogos atokios baigtys. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2010; VIII (3):248-259. Prieiga per internetą: <http://www.bpg.lt>.
3. A. Kudrevičienė, A. Basevičius, S. Lukoševičius, J. Grigonienė, V. Marmienė, I. Nedzelskienė, J. Buinauskienė. Virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų reikšmė išnešiotu naujagimio gaivinimo poreikiui, galvos smegenų kraujotakos pokyčiams ir hipoksinei išeminei encefalopatijai. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2011;XIV (3):180-189. Prieiga per internetą: <http://www.bpg.lt>.
4. A. Kudrevičienė, A. Basevičius, S. Lukoševičius, J. Grigonienė, V. Marmienė, I. Nedzelskienė, J. Buinauskienė. Ultragarsinio tyrimo vertė, diagnozuojant išnešiotų naujagimių galvos smegenų hipoksinius išeminius pažeidimus. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2011;XIV (12):260-270. Prieiga per internetą: <http://www.bpg.lt>.

Pateikta spaudai:

1. Ausrele Kudreviciene, Algidas Basevicius, Saulius Lukosevicius, Jurate Grigoniene, Vitalija Marmiene. Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging of Hypoxic Full-term Neonatal Brain. Medicina.
2. Ausrele Kudreviciene, Algidas Basevicius, Saulius Lukosevicius, Jurate Grigoniene, Vitalija Marmiene, Irena Nedzelskiene, Jurate Buinauskienė, Dalia Stoniene, Rasa Tameliene, Vincentas Veikutis, Rymante Gleizniene. Changes in neonatal cerebral blood flow during the first days following cardiopulmonary resuscitation. Journal of Ultrasound in Medicine.

Pranešimai:

1. Kudrevičienė A. „Naujagimių galvos smegenų hipoksinių išeminių pažeidimų diagnostika magnetinio rezonanso tomografijoje“ (žodinis pranešimas). Kauno krašto radiologų draugijos konferencija. Vasaris, 2008.
2. Kudrevičienė A. „Naujagimių hipoksinių išeminių pažeidimų ultragarsinė diagnostika ir koreliacija su atokiomis psichomotorinio vystymosi išeitimis“ (žodinis pranešimas). Kauno krašto radiologų draugijos konferencija. Vasaris, 2008.
3. Kudrevičienė A. „Išnešiotų naujagimių hipoksinių išeminių galvos smegenų pažeidimų diagnostika UG ir MRT pagalba“ (žodinis pranešimas). Vilniaus krašto radiologų draugijos konferencija. Vasaris 2009.
4. Kudrevičienė A. „Naujagimių hipoksinių išeminių smegenų pažeidimų ultragarsinė diagnostika“ (žodinis pranešimas). Tarptautinė mokslinė praktinė konferencija „Ultragarsinė diagnostika 2009“. Palanga, gegužė, 2009.
5. A. Kudrevičienė, A. Basevičius, S. Lukoševičius, J. Grigonienė, V. Marmienė. Virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų reikšmė išnešiotų naujagimio galvos smegenų kraujotakos pokyčiams pirmomis gyvenimo paromis. Stendinis – elektroninis pranešimas, 9-asis akušerių ginekologų suvažiavimas, 2010 09 16 - 18.
6. A. Kudrevičienė, A. Basevičius, S. Lukoševičius, J. Grigonienė, V. Marmienė. Changes in Newborn' cerebral blood flow on the first and the second day following cardiopulmonary resuscitation. Stendinis pranešimas. 10-asis Europos gaivinimo tarybos mokslinis kongresas, Portugalija, Portas. 2010 12 02 – 04.
7. A. Kudrevičienė, J. Buinauskienė, A. Basevičius, S. Lukoševičius, J. Grigonienė, V. Marmienė. Išnešiotų naujagimių virkštelės arterijos kraujo šarmų-rūgščių pusiausvyros ir laktatų ryšys su gaivinimo apimtimi ir hipoksine išemine encefalopatija (žodinis pranešimas). LAGD Kauno krašto akušerių ginekologų draugijos ir LSMU MA Akušerijos ir ginekologijos klinikos organizuota konferencija „Naujagimių ir kūdikių raidos sutrikimai: rizikos veiksniai ir pagalba“, Kaunas, balandžio 15 d. 2011.
8. R. Tameliene, A. Kudreviciene, A. Basevicius, S. Lukosevicius, J. Grigoniene, V. Marmiene, I. Nedzelskiene, J. Buinauskiene. The value of neurosonography in predicting outcomes in asphyxiated term infants. Stendinis pranešimas. 5-asis Europos kongresas: Europa prieš naujagimių galvos smegenų pažeidimus. Italija, Siena. 2012 04 19-21.

BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Adsett DB, Fitz CR, Hill A. Hypoxic-ischaemic cerebral injury in the term newborn: correlation of CT findings with neurological outcome. *Dev Med Child Neurol* 1985;27(2):155-160.
2. Agarwal R, Jain A, Deorari AK, Paul VK. Post-resuscitation management of asphyxiated neonates. *Indian J Pediatr* 2008;75(2):175-180.
3. Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, Matsui K, Takeuchi M, Itani Y. MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. *Am J Neuroradiol* 1998;19(10):1909-1921.
4. Allison JW, Faddis LA, Kinder DL, Roberson PK, Glasier CM, Seibert JJ. Intracranial resistive index (RI) values in normal term infants during the first day of life. *Pediatr Radiol* 2000;30(9):618-620.
5. Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatr Neurol* 2009;41(6):399-405.
6. Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, Bann CM, Emrich SL, Higgins RD et al. Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxemic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;118(5):2084-2093.
7. American Academy of Pediatrics; American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997:147-182.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics* 2006;117:1444-1447.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia: ACOG Committee Opinion 197. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;61(3):309-310.
10. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: Early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986;26:671-682.
11. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* 1953; July-August:260.
12. Apgar V, James LS. Further observations on the newborn scoring system. *Am J Dis Child* 1962;104:419-428.
13. Aranha CA, Lederman HM, Segre CA. Color Doppler evaluation of the influence of type of delivery, sex, postnatal age and time post feeding on full term healthy newborns cerebral blood flow. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2B):463-473.
14. Ashwal S, Majcher JS, Longo LD. Patterns of fetal lamb regional cerebral blood flow during and after prolonged hypoxia: studies during the posthypoxic recovery period. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139(4):365-372.
15. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. *Neurology* 2004;62:851-863.
16. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361(14):1349-1358.

17. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001;21(4):1302-1312.
18. Bada HS, Hajjar W, Chua C, Sumner DS. Noninvasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. *J Pediatr* 1979;95(5):775-779.
19. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, Valentine J, Stanley FJ. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:293-298.
20. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1549-53.
21. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317(7172):1554-1558.
22. Bao XL, Yu RJ, Li ZS. 20-item neonatal behavioral neurological assessment used in predicting prognosis of asphyxiated newborn. *Chin Med J (Engl)* 1993;106(3):211-215.
23. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *British Medical Journal*, 1990;301(6746):259-262.
24. Barkovich AJ, Baranski K, Vigneron D, Partridge JC, Hallam DK, Hajnal BL et al. Proton MR spectroscopy for the evaluation of brain injury in asphyxiated, term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(8):1399-1405.
25. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, Ferriero DM. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *Am J Neuroradiol* 1998;19(1):143-149.
26. Barkovich AJ, Hallam D. Neuroimaging in prenatal hypoxic ischemic injury. *MRDD Research Reviews* 1997;3:28-41.
27. Barkovich AJ. MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *Am J Neuroradiol* 1992;13(3):959-972.
28. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.195-244.
29. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in the premature infant: imaging findings. *Am J Neuroradiol* 1995;16(9):1837-1846.
30. Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. *Am J Neuroradiol* 2001;22(9):1786-1794.
31. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, Haataja L, Frisone MF, Henderson S et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics* 2002;33:242-248.
32. Barnett SB, Duck F, Ziskin M. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Symposium on Safety of Ultrasound in Medicine: conclusions and recommendations on biological effects and safety of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2007;33(2):233-234.
33. Barret KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology*. Twenty-third edition. McGraw-Hill Education; 2010. p.684-686.
34. *Basic Newborn Resuscitation: A Practical Guide*. Geneva: WHO, 1998.
35. Bax M, Nelson KB. Birth asphyxia: a statement. World Federation of Neurology Group. *Deve Med Child Neurol* 1993;35:1022-1024.

36. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006 4;296(13):1602-1608.
37. Bayley N. The Bayley scales of infant development II. New York: New York Psychological Corporation; 1993.
38. Belet N, Belet U, Incesu L, Uysal S, Ozinal S, Keskin T, Sunter AT, Küçüköyük S. Hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation of serial MRI and outcome. *Pediatr Neurol* 2004;31(4):267-274.
39. Bezinque SL, Slovis TL, Touchette AS, Schave DM, Jarski RW, Bedard MP et al. Characterization of superior sagittal sinus blood flow velocity using color flow Doppler in neonates and infants. *Pediatr Radiol* 1995;25(3):175-179.
40. Blankenberg FG, Loh NN, Bracci P, D'Arceuil HE, Rhine WD, Norbash AM et al. Sonography, CT, and MR Imaging: A Prospective Comparison of Neonates with Suspected Intracranial Ischemia and Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology* 2000;21:213-219.
41. Blankenberg FG, Norbash AM, Lane B, Stevenson DK, Bracci PM, Enzmann DR. Neonatal Intracranial Ischemia and Hemorrhage: Diagnosis with US, CT, and MR Imaging. *Radiology* 1996;199:253-259.
42. Blume HK, Li CI, Loch CM, Koepsell TD. Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(1):19-24.
43. Bode H, Sauer M, Pringsheim W. Diagnosis of brain death by transcranial Doppler sonography. *Arch Dis Child* 1988;63(12):1474-1478.
44. Boichot C, Walker PM, Durand C, Grimaldi M, Chapuis S, Gouyon JB et al. Term Neonate Prognoses after Perinatal Asphyxia: Contributions of MR Imaging, MR Spectroscopy, Relaxation Times, and Apparent Diffusion Coefficients1. *Radiology* 2006; 239(3):839-848.
45. Bokiniec R, Kornacka MK, Czajkowski K. Pulsed Doppler measurements of flow velocities in the intracranial and abdominal arteries of newborns of diabetic mothers. *Med Wieku Rozwoj.* 2005;9(3 Pt 1):283-92.
46. Boo N, Chandran V, Zulfiqar MA, Zamratol SM, Nyein MK, Haliza MS et al. Early cranial ultrasound changes as predictors of outcome during first year of life in term infants with perinatal asphyxia. *J Paediatr Child Health* 2000;36(4):363-369.
47. Boylan GB, Young K, Panerai RB, Rennie JM, Evans DH. Dynamic cerebral autoregulation in sick newborn infants. *Pediatr Res* 2000;48(1):12-17.
48. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *Am J Roentgenol* 2001;176:289-296.
49. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO Child Health Epidemiology Reference Group: WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365:1147-1152.
50. Caravale B, Allemand F, Libenson MH. Factors predictive of seizures and neurologic outcome in perinatal depression. *Pediatr Neurol* 2003;29(1):18-25.
51. Carli G, Reiger I, Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health* 2004;40(4):217-220.
52. Carrera JM. Recommendations and guidelines for perinatal medicine. *World Association of Perinatal medicine*, 2007. p. 354-355.
53. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of the newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344:467-471.
54. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics* 2006;26(1):S159-172.

55. Chau V, Poskitt KJ, Miller SP. Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009;40(3):181-188.
56. Cheong JL, Cady EB, Penrice J, Wyatt JS, Cox IJ, Robertson NJ. Proton MR spectroscopy in neonates with perinatal cerebral hypoxic-ischemic injury: metabolite peak-area ratios, relaxation times, and absolute concentrations. *Am J Neuroradiol* 2006;27(7):1546-1554.
57. Childs AM, Cornette L, Ramenghi LA, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D et al. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *Clin Radiol* 2001;56:647-655.
58. Clark D, Hakanson D. The inaccuracy of Apgar scoring. *J Perinatol* 1988;8:203-205.
59. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 1996;98(1):141-142.
60. Coskun A, Lequin M, Segal M, Vigneron DB, Ferriero DM, Barkovich AJ. Quantitative analysis of MR images in asphyxiated neonates: correlation with neurodevelopmental outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(2):400-405.
61. Cotten CM, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2010;5(2):227-239.
62. Cowan F, de Vries LS, Rutherford M. Neonatal encephalopathy and/or seizures—perinatal or antenatal? *Eur J Ped Neurol* 1999;3:127-128.
63. Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol* 2000;5:127-140.
64. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003;361(9359):736-742.
65. Creed L, Haber K. Ultrasonic evaluation of the infant head. *Crit Rev Diagn Imaging* 1984;21(1):37-84.
66. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1-8.
67. Daneman A, Epelman M, Blaser S, Jarrin JR. Minisymposium Imaging of the brain in full-term neonates: does sonography still play a role? *Pediatric Radiology* 2006;36(7):636-646.
68. Degos V, Loron G, Mantz J, Gressens P. Neuroprotective Strategies for the Neonatal Brain. *Anesth Analg* 2008;106:1670-1680.
69. de Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci* 2006;9:350-358.
70. de Lange C, Brabrand K, Emblem KE, Bjornerud A, Løberg EM, Saugstad OD, Munkkeby BH. Cerebral perfusion in perinatal hypoxia and resuscitation assessed by transcranial contrast-enhanced ultrasound and 3 T MRI in newborn pigs. *Invest Radiol* 2011;46(11):686-696.
71. del Toro J, Louis PT, Goddard-Finegold J. Cerebrovascular regulation and neonatal brain injury. *Pediatr Neurol* 1991;7(1):3-12.
72. de Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16(4):216-225.
73. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *J Child Neurol* 2001;16(11):781-792.

74. Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, Stanley FJ. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics* 2002;109(1):26-33.
75. Dommergues MA, Patkai J, Renaud JC, Evrard P, Gressens P. Proinflammatory cytokines and interleukin-9 exacerbate excitotoxic lesions of the newborn murine neopallium. *Ann Neurol* 2000;47:54-63.
76. Drazdienė N., Vezbergienė N., Isakova J. Lietuvos naujagimių hipoksijos: dažnumas ir baigtys. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2007;X(3):206-211.
77. Dzakpasu S, Joseph KS, Huang L, Allen A, Sauve R, Young D. Decreasing Diagnoses of Birth Asphyxia in Canada: Fact or Artifact. *Pediatrics* 2009;123:668-672.
78. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(2):F127-131.
79. Edwards AD, Mehmet H. Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic cerebral damage. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996;22:494-498.
80. Eken P, Jansen GH, Groenendaal F, Rademaker KJ, de Vries LS. Intracranial lesions in the fullterm infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation. *Neuropediatrics* 1994;25(6):301-307.
81. Eklind S, Mallard C, Leverin AL, Gilland E, Blomgren K, Mattsby-Baltzer I et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci* 2001;13:1101-1106.
82. Fahey J, King TL. Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartum care. *J Midwifery Womens Health* 2005;50(6):498-506.
83. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351(19):1985-1995.
84. Follett PL, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. NBQX attenuates excitotoxic injury in developing white matter. *J Neurosci* 2000;20:9235-9241.
85. Fowlkes JB. Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine. American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J Ultrasound Med* 2008;27(4):503-515.
86. Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Neonatal Aspects of the Relationship Between Intrapartum Events and Cerebral Palsy. *Clin Perinatol* 2007;34:439-449.
87. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988;82:240-249.
88. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics* 2003;112(4):951-957.
89. Fukuda S, Kato T, Kuwabara S, Kato I, Futamura M, Togari H. The Ratio of Flow Velocities in the Middle Cerebral and Internal Carotid Arteries for the Prediction of Cerebral Palsy in Term Neonates. *J Ultrasound Med* 2005; 24:149-153.
90. Garcia-Alix A, Martinez-Biarge M, Diez J, Gaya F, Quero J. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century. *An Pediatr* 2009;71(4):319-326.
91. Gibson A. Historical evolution of neonatal resuscitation. Available at: www.aap.org/nrp/pdf/drWiswell.pdf.
92. Girard N, Confort-Gouny S, Schneider J, Barberet M, Chapon F, Viola A et al. MR imaging of brain maturation. *J Neuroradiol* 2007;34(5):290-310.
93. Glass HC, Ferriero DM. Treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9(6):414-423.

94. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr* 2009;155(3):318-323.
95. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol* 2001;6(2):109-120.
96. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365(9460):663-670.
97. Goh D, Minns RA, Hendry GM, Thambyayah M, Steers AJ. Cerebrovascular resistive index assessed by duplex Doppler sonography and its relationship to intracranial pressure in infantile hydrocephalus. *Pediatr Radiol* 1992;22(4):246-250.
98. González de Dios J, Moya M, Izura V. Variations in cerebral blood flow in various states of severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Rev Neurol* 1995;23(121):639-643.
99. Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F454-459.
100. Govaert P, De Vries LS. An atlas of neonatal brain sonography, 2nd ed. Cambridge: MacKeith Press; 2010. p.265-292.
101. Gray PH, Griffin EA, Drumm JE, Fitzgerald DE, Duignan NM. Evaluation of cerebral blood flow in the normal neonate by Doppler spectrum analysis. *Ultrasound Med Biol* 1983;2:249-252.
102. Grow J, Barks DE. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002;29:585-602.
103. Gurbuz A, Karateke A, Yilmaz U, Kabaca C. The role of perinatal and intrapartum risk factors in the etiology of cerebral palsy in term deliveries in a Turkish population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(3):147-155.
104. Haataja L, Mercuri E, Guzzetta A, Rutherford M, Counsell S, Frisone FM et al. Neurologic examination in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with magnetic resonance imaging findings. *J Pediatr* 2001;138(3):332-337.
105. Hajnal BL, Sahebkar-Moghaddam F, Barnwell AJ, Barkovich AJ, Ferriero DM. Early prediction of neurologic outcome after perinatal depression. *Pediatr Neurol* 1999;21(5):788-793.
106. Hallioglu O, Topaloglu AK, Zenciroglu A, Duzovali O, Yilgor E, Saribas S. Denver developmental screening test II for early identification of the infants who will develop major neurological deficit as a sequela of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ped Int* 2001;43(4):400-404.
107. Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system failure in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;99:688-691.
108. Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, Cowan FM, Sargentoni J, Bell JD et al. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol* 1999;41(2):76-82.
109. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95(1):24-28.
110. Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N. The Apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* 1998;101:77-81.

111. Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(6):1807-1812.
112. Hill A. Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term newborn. *Pediatr Neurol*. 1991;7(5):317-325.
113. Himpens E, Oostra A, Franki I, Van Maele G, Vanhaesebrouck P, Van den Broeck C. Predictability of cerebral palsy and its characteristics through neonatal cranial ultrasound in a high-risk NICU population. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1213-1219.
114. Himpens E, Oostra A, Franki I, Vansteelandt S, Vanhaesebrouck P, Van den Broeck C. Predictability of cerebral palsy in a high-risk NICU population. *Early Hum Dev*. 2010;86(7):413-417.
115. Hoehn T, Hansmann G, Buhner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* 2008;78(1):7-12.
116. Ilves P, Lintrop M, Metsvaht T, Vaher U, Talvik T. Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr* 2004;93:523-528.
117. Ilves P, Talvik R, Talvik T. Changes in Doppler ultrasonography in asphyxiated term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1998;87:680-684.
118. Impey L, Greenwood C, Sheil O, MacQuillan K, Reynolds M, Redman C. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F170-F172.
119. Inder T, Mocatta T, Darlow B, Spencer C, Volpe JJ, Winterbourn C. Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury. *Pediatr Res* 2002;52:213-218.
120. Johansson J, Gedeberg R, Basu S, Rubertsson S. Increased cortical cerebral blood flow by continuous infusion of adrenaline (epinephrine) during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2003;57(3):299-307.
121. Johnston MV. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol* 2005;15(3):234-240.
122. Jongeling BR, Badawi N, Kurinczuk JJ, Thonell S, Watson L, Dixon G et al. Cranial ultrasound as a predictor of outcome in term newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2002; 26(1):37-42.
123. Jonston MV, Hoon AH. Cerebral palsy. *Neuromolecular Medicine* 2006;8:435-450.
124. Jouvett P, Cowan FM, Cox P, Lazda E, Rutherford MA, Wigglesworth J, Mehmet H, Edwards AD. Reproducibility and accuracy of MR imaging of the brain after severe birth asphyxia. *Am J Neuroradiol* 1999;20(7):1343-1348.
125. Joy E, Lawn, Anne CC Lee, Mary Kinneya, Lynn Sibley, Wally A. Carlo, Vinod K. Paul, Robert Pattinson, Gary L. Darmstadt. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: Where, why, and what can be done? *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009;(107): S5-S19.
126. Julkunen MK, Uotila J, Eriksson K, Janas M, Luukkaala T, Tammela O. Obstetric parameters and Doppler findings in cerebral circulation as predictors of 1 year neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants. *J Perinatol*. 2011;10(20). doi: 10.1038/jp.2011.151.
127. Jyoti R, O'Neil R. Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. *Pediatr Radiol* 2006;36(1):38-42.
128. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr* 2006;148(5):585-589.

129. Karłowicz MG, Adelman RD Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995;9(6):718-722.
130. Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system. II. Lesions associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1991;87(4):431-438.
131. Kingdom JCP, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997;18(8):613-621.
132. Kirimi E, Tuncer O, Atas B, Sakarya ME, Ceylan A. Clinical Value of Color Doppler Ultrasonography Measurements of Full-Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the First 12 Hours of Life and Long-Term Prognosis. *Exp Med* 2002;197:27-33.
133. Kudrevičienė A, Basevičius A, Lukoševičius S, Grigonienė J, Marmienė V. Išnešiotų naujagimių, sergančių hipoksine išemine encefalopatija, blogos atokios baigtys. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2010;VIII (3):248-259.
134. Kudrevičienė A, Balčiūnienė R, Buinauskienė J, Markūnienė E, Stonienė D, Bušina N, Kliučinskas M, Rimaitis K. Gimdymo analgezijai ir anestezijai vartojamų medikamentų poveikis vaisiui ir naujagimiui. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2008;XI(4):314-324.
135. Kudrevičienė A, Grigonienė J, Marmienė V. Nepalankūs rizikos veiksniai, sąlygojantys blogas išeitis išnešiotiems naujagimiams, patyrusiems perinatalinę asfiksiją. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2010;XIII(2):106-116.
136. Kumar A, Mittal R, Khanna HD, Basu S. Free radical injury and blood-brain barrier permeability in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;122(3):722-727.
137. Kumar A, Ramakrishna SV, Basu S, Rao GR. Oxidative stress in perinatal asphyxia. *Pediatr Neurol* 2008;38(3):181-185.
138. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins Basic Pathology, 8 th edition, 2007, Saunders; p:1-29; 863-865.
139. Lam MH. Neonatal organ system failure in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2003;101:203-204.
140. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD et al. Hypothermia Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009;124(6):1619-1626.
141. Lawn J, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005;365(9462):891-900.
142. Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ* 2005;83:409-417.
143. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006;82(12):827-835.
144. Leonardo CC, Pennypacker KR. Neuroinflammation and MMPs: potential therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic injury. *J Neuroinflammation* 2009;15;6:13.
145. Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(3):737-745.
146. Levene ML, Kornberg J, Williams TH. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 1985;11(1):21-26.
147. Ley D, Oskarsson G, Bellander M, Hernandez-Andrade E, Lingman G, Marsal K, Olsson T, Pesonen E, Thorngren-Jerneck K, Werner O, Hellström-Westas L. Different

- responses of myocardial and cerebral blood flow to cord occlusion in exteriorized fetal sheep. *Pediatr Res* 2004;55(4):568-575
148. Lindström K, Hallberg B, Blennow M, Wolff K, Fernell E, Westgren M. Moderate neonatal encephalopathy: pre- and perinatal risk factors and long-term outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(5):503-509.
 149. Lindstrom K, Lageroos P, Gillberg C, Fernell E. Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2006;35:269-274.
 150. Lin H, Shue T. Prediction of neurodevelopment outcome after perinatal asphyxia via transcranial cerebral artery Doppler ultrasonography. *Pediatrics* 2008;121:S147
 151. Lipper EG, Voorhies TM, Ross G, Vannucci RC, Auld PA. Early predictors of one-year outcome for infants asphyxiated at birth. *Dev Med Child Neurol* 1986;28(3):303-309.
 152. Lipp-Zwahlen AE, Deonna T, Micheli JL, Calame A, Chrzanowski R, Cêtre E. Prognostic value of neonatal CT scans in asphyxiated term babies: low density score compared with neonatal neurological signs. *Neuropediatrics* 1985;16(4):209-217.
 153. Liu J, Cao HY, Huang XH, Wang Q. The Pattern and Early Diagnostic Value of DopplerUltrasound for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Tropical Pediatrics* 2007;53(5):351-354.
 154. Liu J, Li J, Gu M. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2007;53(1):44-48.
 155. Low JA. The current crisis in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(11):1031–1037.
 156. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Br Med J* 1999; 319(7216):1054–1059.
 157. Mallard EC, Gunn AJ, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Transient umbilical cord occlusion causes hippocampal damage in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(5):1423-1430.
 158. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 2005;90(5):380-387.
 159. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995;127(5):786-793.
 160. McAdams R. Learning to Breathe: The History of Newborn Resuscitation, 1929 to 1970 (2008) Doctor of Philosophy thesis, University of Glasgow, Great Britain. Available in: <http://theses.gla.ac.uk/841/>.
 161. McDonald JW, Johnson MV. Physiological and pathological roles of excitatory amino acids during nervous system development. *Brain Res Rev* 1990;15:41-70.
 162. McMenamin JB, Volpe JJ. Doppler ultrasonography in the determination of neonatal brain death. *Ann Neurol* 1983;14(3):302-307.
 163. Medana IM, Esiri MM. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases *Brain* 2003;126:515-530.
 164. Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, Edwards AD, Townsend JP, Stewart AL, et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:110-115.
 165. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate. Report of the Quality Standards Subcommittee of the

American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58:1726-1738.

166. Merchant N, Azzopardi D. Hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Fetal and Maternal Review* 2010;21(3):242-262.
167. Mercuri E, Anker S, Guzzetta A, Barnett AL, Haataja L, Rutherford M et al. Visual function at school age in children with neonatal encephalopathy and low Apgar scores. *Arch Dis Child* 2004;89(3):258-262.
168. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barkovich AJ et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:93-99.
169. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N et al. Patterns of Brain Injury in Term Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr* 2005; 146: 453-460.
170. Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, O'Gorman AM. Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatr Neurol* 2000;23(2):155-159.
171. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 909-917.
172. Mishima K, Ikeda T, Yoshikawa T, Aoo N, Egashira N, Xia YX et al. Effects of hypothermia and hyperthermia on attentional and spatial learning deficits following neonatal hypoxia-ischemic insult in rats. *Behav Brain Res* 2004;151:209-217.
173. Moss W, Darmstadt GL, Marsh DR, Black RE, Santosham M. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol* 2002;22(6):484-495.
174. Moster D, Lie RT, Markestad T. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child* 2002;86(1):f16-21.
175. Nagel HT, Vandenbussche FP, Oepkes D, Jennekens-Schinkel A, Laan LA, Gravenhorst JB. Follow-up of children born with an umbilical arterial blood Ph less 7. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1758-1764.
176. Naujagimių registro duomenys (Gimimų medicininiai duomenys). Lietuvos sveikatos informacijos centras. Prieiga internete: <http://sic.hi.lt/html/nrd.htm>
177. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:487-491.
178. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991;145:1325-1331.
179. Newton V. Adverse perinatal conditions and the inner ear. *Semin Neonatol* 2001; 6:543-551.
180. Nishimaki S, Iwasaki S, Minamisawa S, Seki K, Yokota S. Blood Flow Velocities in the Anterior Cerebral Artery and Basilar Artery in Asphyxiated Infants. *Pediatric neurology* 2008;24(4):320-323.
181. Nuntnarumit P, Rojnueangnit K, Tangnoo A. Oxygen saturation trends in preterm infants during the first 15 min after birth. *J Perinatol* 2010;30(6):399-402.
182. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008;121(5):906-914.
183. Ong LC, Kanaheswari Y, Chandran V, Rohana J, Yong SC, Boo NY. The usefulness of early ultrasonography, electroencephalography and clinical parameters in predicting adverse outcomes in asphyxiated term infants. *Singapore Med J* 2009;50(7):705-709.

184. Pálsdóttir K, Thórkelsson T, Hardardóttir H, Dagbjartsson A. Birth asphyxia, neonatal risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy. *Laeknabladid* 2007;93(10):669-673.
185. Papile LA, Rudolph AM, Heymann MA. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr Res* 1985;19(2):159-161.
186. Papile LA. The Apgar score in the 21st century. *N Engl J Med* 2001;344:519-520.
187. Pejović B, Peco-Antić A, Dunjić R. Acute oliguric renal failure in hypoxic neonates born at full term. *Srp Arh Celok Lek* 2002;130(11-12):367-70.
188. Perlman JM. Brain injury in the term infant. *Semin Perinatol*. 2004 Dec;28(6):415-24.
189. Perlman JM. Intrapartum Asphyxia and Cerebral Palsy: Is There a Link? *Clin Perinatol* 2006;33:335-353.
190. Perlman JM. Intrapartum Hypoxic-Ischemic Cerebral Injury and Subsequent Cerebral Palsy: Medicolegal Issues. *Pediatrics* 1997;99(6):851-859.
191. Perlman JM. Summary Proceedings From the Neurology Group on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117(3):S28-S33.
192. Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 1989;143(5):617-620.
193. Perlman JM, Tack ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic outcome. *J Pediatr* 1988;113(5):875-879.
194. Pezzati M, Dani C, Biadaoli R, Filippi L, Biagiotti R, Giani T et al. Early postnatal Doppler assessment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm et term infants. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002;44:745-752.
195. Pfenninger J, Bachmann D, Wagner BP. Survivors with bad outcome after hypoxic-ischaemic encephalopathy: full-term neonates compare unfavourably with children. *Swiss Med Wkly* 2001;131(19-20):267-272.
196. Phelan JP, Ahn MO, Korst L, Martin GI, Wang YM. Intrapartum fetal asphyxial brain injury with absent multiorgan system dysfunction. *J Matern Fetal Med* 1998;7(1):19-22.
197. Philip AGS. The Evolution of Neonatology Pediatric research 2005; 58 (4):799-815.
198. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(3):F257-261.
199. Pinto PS, Tekes A, Singhi S, Northington FJ, Parkinson C, Huisman TA. White-gray matter echogenicity ratio and resistive index: sonographic bedside markers of cerebral hypoxic-ischemic injury/edema? *J Perinatol*. 2011; 25. doi: 10.1038/jp.2011.121
200. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *European Journal of Peadiatric Neurology* 2009;13:224-234.
201. Pisani F, Orsini M, Braibanti S, Copioli C, Sisti L, Turco EC. Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain Dev* 2009;31(1):64-68.
202. Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS, Murphy MG, Thieme RE, Merenstein GB. Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: a scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):174-182.
203. Prager A, Roychowdhury S. Magnetic resonance imaging of the neonatal brain. *Indian J Pediatr* 2007;74(2):173-184.
204. Praškevičius A, Burneckienė J, Ivanovienė L, Lukoševičius L, Rodovičius H, Stasiūnienė N. Audinių ir organų sistemų biochemija. Universiteto leidykla Kaunas; 2003. p.380-381.

205. Pu Y, Li QF, Zeng CM, Gao J, Qi J, Luo DX et al. Increased Detectability of Alpha Brain Glutamate/Glutamine in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2000;21(1):203–212.
206. Rabi Y, Yee W, Chen SY, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after birth. *J Pediatr*. 2006;148(5):590-594.
207. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Australian Journal of Physiotherapy* 2003;49:7-12.
208. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2007;12:398-407.
209. Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang Y, Sun S, Castillo C, Weil M H. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Critical Care Medicine* 2009;37(4):1408-1415
210. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term newborn: Neuropathology, clinical aspects and neuroimaging. *Clin Perinatol* 1997;24:607–625.
211. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989;114:753–760.
212. Robertson CMT, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health* 2006;11(5):278-282.
213. Robertson NJ, Cox IJ, Cowan FM, Counsell SJ, Azzopardi D, Edwards AD. Cerebral intracellular lactic alkalosis persisting months after neonatal encephalopathy measured by magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1999;46(3):287-296.
214. Rosenkrantz TS, Diana D, Munson J. Regulation of cerebral blood flow velocity in nonasphyxiated, very low birth weight infants with hyaline membrane disease. *J Perinatol* 1988;8(4):303-308.
215. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, Reynolds EO, Stewart AL. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(11):718-725.
216. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, Cowan F, Renowden S, Edwards AD et al. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005;116:1001-1006.
217. Rutherford MA. *MRI of the Neonatal Brain*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002.
218. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, Edwards AD. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998;102(2):323-328.
219. Rutherford MA, Pennock JM, Dubowitz LM. Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy: a comparison with outcome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(9):813-825.
220. Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, Ward P, Allsop J, Counsell S et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol* 2006;36(7):582-592.
221. Santiago-Rodríguez E, Harmony T, Bernardino M, Porras-Kattz E, Fernández-Bouzas A, Fernández T al. Auditory steady-state responses in infants with perinatal brain injury. *Pediatr Neurol* 2005;32(4):236-240.
222. Sapagovas J., Vilkauskas L., Rašymas A, Šaferis V. *Informatikos ir matematinės statistikos pradžios mokymai*. Kaunas: KMU; 2000: p. 15.
223. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33(10):696-705.

224. Sato Y, Okumura A, Kato T, Hayakawa F, Kuno K, Watanabe K. Hypoxic ischemic encephalopathy associated with neonatal seizures without other neurological abnormalities. *Brain Dev* 2003;25(3):215-219.
225. Sevely A, Tricoire J, Rolland M, Regnier C. Predictive value of skull hypodensities in x-ray computed tomography in perinatal asphyxia in full-term newborn infants. *Pediatr* 1989;44(2):121-124.
226. Shah NB, Platt SL. ALARA: is there a cause for alarm? Reducing radiation risks from computed tomography scanning in children. *Curr Opin Pediatr* 2008;20(3):243-247.
227. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:729-736.
228. Shah PS, Raju NV, Beyene J, Perlman M. Recovery of metabolic acidosis in term infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2003;92(8):941-947.
229. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman JM. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F152–F155.
230. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574 –1584.
231. Shevell MI. The „Bermuda triangle“ in the neonatal neurology: cerebral palsy, neonatal encephalopathy, and intrapartum asphyxia. *Semin Neurol* 2004;11(1):24-30.
232. Sie LTL, van der Knapp MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN, Valk J. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics* 2000(31);128-136.
233. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2003;102(1):181–192.
234. Slovis TL The ALARA concept in pediatric CT: myth or reality? *Radiology* 2002;223(1):5-6.
235. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Task Force on Cerebral Palsy and Neonatal Asphyxia. (Part 1) *J Obstet Gynaecol Can* 1996;18(12):1267–1279.
236. Smith GF, Vidyasagar D. Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine. Chapter 11. Phillip J. Goldstein. *Birth Asphyxia*. Chicago: Mead Johnson Nutritional Division; 1980.
237. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG* 2000;107(4):461–466.
238. Steinlin M, Dirr R, Martin E, Boesch C, Largo RH, Fanconi S, Boltshauser E. MRI following severe perinatal asphyxia: preliminary experience. *Pediatr Neurol* 1991;7(3):164-170.
239. Stokowski LA. Ensuring safety for infants undergoing magnetic resonance imaging. *Adv Neonatal Care* 2005;5(1):14-27.
240. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012.
241. Stys PK. White matter injury mechanisms. *Curr Mol Med* 2004;4(2):113-130.
242. Swarte R, Lequin M, Cherian P, Zecic A, van Goudoever J, Govaert P. Imaging patterns of brain injury in term-birth asphyxia. *Acta Paediatr* 2009;98(3):586-592.
243. Swarte RMC. The Clinical Value of Intensive Monitoring in Term Asphyxiated Newborns. Rotterdam: Drukkerij Verloop; 2010. p. 25-39.

244. Swarup J, Baker RW, Brozanski BS, Yanowitz TD. Asymmetry of cerebral blood flow velocity in low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2005;87(3):145-51
245. Tahraoui SL, Marret S, Bodenant C, Leroux P, Dommergues MA, Evrard P et al. Central role of microglia in neonatal excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter. *Brain Pathol* 2001;11:56–71.
246. Talati AJ, Yang W, Yolton K, Korones SB, Bada HS. Combination of early perinatal factors to identify near-term and term neonates for neuroprotection. *J Perinatol* 2005;25(4):245-250.
247. Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija. Dešimtoji redakcija, II pataisytas leidimas. Vilnius;1997.
248. Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtas pataisytas ir papildytas leidimas, Australijos modifikacija, 6 leidimas. Sidnėjus: nacionalinis medicininės klasifikacijos centras; 2008. Prieiga internete: <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp?topic=/lt.webmedia.vlk.drg.icd.ebook.content/html/icd/ivadas.html>.
249. Task Force American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington DC: American College of Obstetrics and Gynecology; 2003.
250. Taylor G. Doppler of the neonatal and infant brain. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, et al (eds) *Diagnostic ultrasound*. Third edition. Elsevier Mosby 2005; p. 1703–1722.
251. Taylor GA, Madsen JR. Neonatal hydrocephalus: hemodynamic response to fontanelle compression-- correlation with intracranial pressure and need for shunt placement. *Radiology*. 1996 Dec;201(3):685-9
252. Temple CM, Dennis J, Carney R, Sharich J. Neonatal seizures: long term outcome and cognitive development among 'normal'survivors. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:108-118.
253. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86(7):757-761.
254. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995;84(8):927–932.
255. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):600-605.
256. Tokumaru AM, Barkovich AJ, O'uchi T, Matsuo T, Kusano S. The evolution of cerebral blood flow in the developing brain: evaluation with iodine-123 iodoamphetamine SPECT and correlation with MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1999;20(5):845-852.
257. Tomashek KM, Crouse CJ, Iyasu S, Johnson CH, Flowers LM. A comparison of morbidity rates attributable to conditions originating in the perinatal period among newborns discharged from United States hospitals, 1989–90 and 1999–2000. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20(1):24–34.
258. Triulzi F, Parazzini C, Righini A. Patterns of damage in the mature neonatal brain. *Pediatr Radiol* 2006;36(7):608-620.
259. van Bel F, Grimberg MT. Intracranial hemorrhage and asphyxia in newborn infants studied further with the Doppler ultrasonic method. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1982;50(1):1-10.

260. van Bel F, van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study. *Eur J Pediatr* 1987; 146(5):461-467.
261. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol* 2000;24(2):107-115.
262. Van Schie PE, Becher JG, Dallmeijer AJ, Barkhof F, Van Weissenbruch MM, Vermeulen RJ. Motor testing at 1 year improves the prediction of motor and mental outcome at 2 years after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(1):54-59.
263. Van Wezel-Meijler G. Neonatal Cranial Ultrasonography. Berlin: Heidelberg Springer-Verlag; 2007.
264. Vasiljević B, Gojnić M, Maglajlić-Djukić S, Antonović O. Normal values of cerebral blood flow velocities in neonates. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138(3-4):186-191
265. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2021-2028.
266. Villani F, D'Incerti L, Granata T, Battaglia G, Vitali P, Chiapparini L, Avanzini G. Epileptic and imaging findings in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy with ulegyria. *Epilepsy Res* 2003;55(3):235-243.
267. Volpe JJ. Neurology of the newborn, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 347-400.
268. Webster WS, D. Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Research* 2007;81(3):215–228.
269. WHO Statistical Information System (WHOSIS) Available at: <http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html#>.
270. Williams CE, Gunn AJ, Mallard C, Gluckman PD. Outcome after ischemia in the developing sheep brain: an electroencephalographic and histological study. *Ann Neurol* 1992;31(1):14-21.
271. Wu YW, Backstrand KH, Zhao S, Fullerton HJ, Johnston SC. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991–2000. *Pediatrics* 2004;114(6):1584–1590.
272. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290(20):2677-2684.
273. Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D, Reynolds EOR. Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Arch Dis Child* 1989;64:953–963.
274. Yeomans ER, Hauth JC, Gilstrap LC, Strickland DM. Umbilical cord pH, PCO₂, and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(6):798-800
275. Yikilmaz A, Taylor GA. Cranial sonography in term and near-term infants. *Pediatr Radiol* 2008;38(6):605-616.
276. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman DA. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Available: emedicine.medscape.com.

PRIEDAI

1 priedas

ĮPRASTINIO ULTRAGARSINIO TYRIMO PROTOKOLAS Nr.

Tyrimo laikas	12 –24 val. amžiuje	2-ą parą	3-ą parą	4-ą parą	5-ą parą
Kraujagyslių baseinų ribų pažeidimas Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Smegenų edema Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Echogeniški gumburai Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Echogeniški pamatiniai ganglijai Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Smegenėlių edema Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Smegenų kojų edema Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Kraujosruvos į šoninius skilvelius Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Kraujosruvos į parenchimą Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Patologiniai radiniai Taip – 1, ne – 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1

DOPLEROGRAFIJOS PROTOKOLAS Nr.

Tyrimo laikas		12–24 val. amžiuje	2-ą parą	3-ą parą	4-ą parą	5-ą parą
ACA dex.	Vs					
	Vd					
	RI					
ACA sin.	Vs					
	Vd					
	RI					
ACM dex.	Vs					
	Vd					
	RI					
ACM sin.	Vs					
	Vd					
	RI					

MRT TYRIMO PROTOKOLAS Nr.

Tyrimo laikas	
Pakitęs signalas kraujagyslių baseinų ribų srityse Taip – 1, ne – 0	0 1
Pakitęs signalas gumburo ir/ar pamatinių ganglijų srityje Taip – 1, ne – 0	0 1
Pakitęs vidinės kapsulės užpakalinio pluošto signalas Taip – 1, ne – 0	0 1
Pakitęs signalas kamieno srityje Taip – 1, ne – 0	0 1
Pakitęs signalas smegenėlių srityje Taip – 1, ne – 0	0 1
Kiti pažeidimai Taip – 1, ne – 0	0 1

LIGOS ISTORIJOS ANALIZĖS PROTOKOLAS Nr.

I. DOKUMENTINĖ DALIS.

1. Tiriamojo numeris
2. Naujagimio ligos istorijos Nr.
3. Tyrimo grupė (atvejų – 1, kontrolinė – 0)
4. Gimimo data
5. Lytis (vyr. – 1, mot. – 0)
6. Gestacinis amžius sav.
7. Gimimo svoris (g)
8. Gimimo būdas
(natūraliais takais – 0, per s/c – 1,
vakuumekstraktoriaus pagalba – 2)
9. Išgyveno (taip – 1, ne – 0)
10. Mirė (1-ą parą – 1, 2-ą savaitę – 2,
1 mėnesį – 3, 1-mais gyvenimo metais – 4)
11. Motinos ligos istorijos Nr.
12. Tėvų telefono Nr.
13. Gimdymo stacionaro pavadinimas
(KMUK – 1, kt. stacionarai – 0)

II. AKUŠERINĖ ANAMNEZĖ

1. Motinos amžius
(<20 m. – 1, 20–34 m. – 2, >35 m. – 3)
2. Šeimyninė padėtis (vieniša, išsiskyrusi – 1,
ištekęjusi – 2, neregistruota santuoka – 3)
3. Motinos išsilavinimas
(pagrindinis – 1, vidurinis – 2,
spec. vidurinis – 3, aukštasis – 4)
4. Motinos užsiėmimas
(dirba – 1, nedirba – 2, mokosi – 3)
5. Kelintas nėštumas
(pirmas – 1, antras – 2, trečias – 3,
ketvirtas – 4, penktas ir daugiau – 5)

6. Kelintas gimdymas
(pirmas – 1, antras – 2, trečias – 3,
ketvirtas – 4, penktas ir daugiau – 5)
7. Daugiavaisis nėštumas (taip – 1, ne – 0)

III. ASFIKSIJOS GIMSTANT RIZIKOS VEIKSNIAI.

1. Motinos toksinių medžiagų (alkoholio, nikotino, narkotikų) naudojimas (taip – 1, ne – 0)
2. Gimdymo nuskausminimas (taip – 1, ne – 0)
3. Motinos diabetas (taip – 1, ne – 0)
4. Preeklampsija (taip – 1, ne – 0)
5. Priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas (daugiau 18 val.) (taip – 1, ne – 0)
6. Motinos infekcija (karščiavimas gimdymo metu, chorionamnionitas) (taip – 1, ne – 0)
7. Intrauterinio augimo sulėtėjimas (vaisiaus svoris mažiau kaip 10-as procentilis, laikytas intrauterinio augimo sulėtėjimu) (taip – 1, ne – 0)
8. Placentos/virkštelės patologija (virkštelės iškritimas, plyšimas, placentos atšoka, gimdos plyšimas) (taip 1, ne – 0)
9. Nelankiusi moterų konsultacijos (taip – 1, ne – 0)
10. Užsitęsęs II gimdymo laikotarpis >2 val. (taip – 1, ne – 0)
11. Pernešiojimas (taip – 1, ne – 0)
12. Kliniškai siauras dubuo (taip – 1, ne – 0)
13. Naujagimio gaivinimas, atitinkantis TJGK rekomendacijas (taip – 1, ne – 0)

IV. VAISIAUS BŪKLĖS VERTINIMO KRITERIJAI

1. Vaisiaus distreso požymiai (taip – 1, ne – 0)
Pakitimai kardiokotogramoje (pakitęs bazinis dažnis, variabilinės deceleracijos, vėlyvosios deceleracijos) (taip – 1, ne – 0)
Mekonijus vaisiaus vandenyse (taip – 1, ne – 0)
2. Virkštelės arterijos šarmų rūgščių pusiausvyros tyrimas:

pH	mmol/l
BE	mmol/l
Bikarbonatai	mmol/l
Laktatai	mmol/l

V. NAUJAGIMIO BŪKLĖ PO GIMIMO

1. Būklės įvertinimas pagal Apgar skalę po 1 min.
2. Būklės įvertinimas pagal Apgar skalę po 5 min.
3. Būklės įvertinimas pagal Apgar skalę po 10 min.
4. Gaivinimo veiksmų apimtis:
 - taikyti pradiniai gaivinimo veiksmai (taip – 1, ne – 0)
 - taikyti pradiniai gaivinimo veiksmai ir dirbtinis kvėpavimas (taip – 1, ne – 0)
 - taikyti pradiniai gaivinimo veiksmai, dirbtinis kvėpavimas ir krūtinkaulio paspaudimai (taip – 1, ne – 0)
 - taikyti pradiniai gaivinimo veiksmai, dirbtinis kvėpavimas, krūtinkaulio paspaudimai ir medikamentai (taip – 1, ne – 0)
5. Naujagimio kapiliarinio kraujo rūgščių šarmų pusiausvyros tyrimas per 1 val. po gimimo
 - pH mmol/l
 - BE mmol/l
 - Bikarbonatai mmol/l
6. Naujagimio anemija ($Hb < 140 \text{ g/l}$, $Ht < 40 \text{ proc.}$) (taip – 1, ne – 0)
7. Kardiovaskulinės sistemos pažeidimo požymiai (taip – 1, ne – 0):
 - Bradikardija ($< 100 \text{ k./min.}$) (taip – 1, ne – 0)
 - Hipotenzija ($AKS < 50/20 \text{ mm Hg}$) (taip – 1, ne – 0)
 - Aritmija ir/ar blokada (taip – 1, ne – 0)
6. Kvėpavimo sistemos pažeidimo požymiai (taip – 1, ne – 0):
 - Kvėpavimo sutrikimo požymiai su deguonies poreikiu ($> 21 \text{ proc.}$) (taip – 1, ne – 0)
 - Kraujavimo iš plaučių požymiai (taip – 1, ne – 0)
 - Rentgeniniai mekonijaus aspiracijos požymiai (taip – 1, ne – 0)
7. Virškinimo sistemos pažeidimo požymiai (taip – 1, ne – 0):
 - Peristaltikos nebuvimas (taip – 1, ne – 0)
 - Padidinti kepenų fermentai (ALT ir/ar $AST > 100 \text{ VV/l}$ 1-ą gyvenimo savaitę) (taip – 1, ne – 0)
8. Šlapimo išskyrimo sistemos pažeidimo požymiai (taip – 1, ne – 0)
 - Oligurija ($< 1 \text{ ml/kg/val.}$ antrą gyvenimo parą ir vėliau) (taip – 1, ne – 0)
 - Anurija (antrą gyvenimo parą ir vėliau) (taip – 1, ne – 0)
 - Kreatinino kiekio padidėjimas ($> 130 \text{ mmol/l.}$ 1-ą gyvenimo savaitę) (taip – 1, ne – 0)

9. Klinikiniai galvos smegenų pažeidimo požymiai (taip – 1, ne – 0): ☐
- Encefalopatijos I stadija (taip – 1, ne – 0) ☐
- Encefalopatijos II stadija (taip – 1, ne – 0) ☐
- Encefalopatijos III stadija (taip – 1, ne – 0) ☐
- Traukuliai (taip – 1, ne – 0) ☐

5 priedas

NEUROMOTORINIO VERTINIMO PROTOKOLAS Nr.

Normali neurologinė būklė 0
 Nežymiai pakitę raumenų tonusas ar refleksai 1
 Nežymiai pakitę raumenų tonusas ir refleksai 2
 Pakitę tonusas ar refleksai, ar abu, su sumažinta jėga kūne ir galūnėse 3
 Bet kokie motorikos pokyčiai ir galvinių nervų pakenkimas 4
 Spastinė kvadriparezė 5

6 priedas

PROTINĖS RAIDOS PAGAL BAYLEY KŪDIKIŲ RAIDOS (BSID-II) VERTINIMO SKALĖ TYRIMO PROTOKOLAS Nr.

Protinio vystymosi indekso (MDI) vidurkis skaičiuotas nuo 100 su 15 standartine paklaida (SD).

Protinės raidos įvertinimas

Protinė raida normali (protinės raidos indeksas (MDI) >85) – 0
 Lengvas protinės raidos atsilikimas (protinės raidos indeksas (MDI) 70–85 (-1 SD)) – 1
 Ryškus protinės raidos atsilikimas (protinės raidos indeksas (MDI) < 70 (-2SD)) – 2



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
 KMUK Eivenių 2, Centrinis korpusas 71 kab., 50009 Kaunas, tel. +370 37 326168; faks. +370 37 326901, e-mail: cmeinfo@kmu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2008-02-19 Nr. BE-2- 12

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: „Ultragarsinio tyrimo ir magnetinio rezonanso tomografijos palyginamoji vertė, nustatant hipoksinius išeminius galvos smegenų pakitimus naujagimiams“	
Pagrindinis tyrėjas:	Prof. Algidas Basevičius
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Adresas:	KMU Neonatologijos klinika Eivenių 2, LT-50009 Kaunas

Išvada:

Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2008m. vasario 8 d. (protokolo Nr.41/2008) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininio Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Doc. Irena Marchertienė	anesteziologija	taip
2.	Doc. Romaldas Mačiulaitis	klinikinė farmakologija	taip
3.	Prof. Nijolė Dalia Bakšienė	pediatrija	taip
4.	Doc. Tarvilas Norkus	chirurgija	taip
5.	Daiva Zagurskienė	slauga	ne
6.	Laima Vasiliauskaitė	psichoterapija	taip
7.	Doc. Marija Urbonienė	žemės ūkis	ne
8.	Eglė Vaižgėlienė	vadyba	taip

Kauno regioninis biomedicininio tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininio tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Pirmininkė


 Irena Marchertienė

ASMENS INFORMAVIMO FORMA

Tyrimo pavadinimas „*Ultragarsinio tyrimo ir magnetinio rezonanso tomografijos palyginamoji vertė, nustatant hipoksinius išeminius galvos smegenų pakitimus naujagimiams*“.

Jūs esate prašomas leisti Jūsų naujagimiui dalyvauti biomediciniame tyrime, kurį vykdys KMU Neonatologijos klinika. Tyrimo grupės narys – gyd. neonatologė A. Kudrevičienė Jus išsamiai informuos ir atsakys į visus Jums iškilusius klausimus. Jei Jūs nuspręsite nedalyvauti tyrime, tai neįtakos Jūsų naujagimio medicininės priežiūros ir gydymo kokybei. Jei Jūs nuspręsite dalyvauti, Jūs turėtumėte laikytis duotų nurodymų.

Vaisiui trūkstant deguonies gimdoje ar tuoj pat po gimimo (hipoksijos būklė), ar gimus neišnešiotam, galimi hipoksiniai galvos smegenų pažeidimai. Labai svarbu anksti nustatyti šiuos pažeidimus, kad būtų galima anksti skirti reabilitacines procedūras (kineziterapiją, masažą) ir pagerinti psichomotorinio vystymosi rezultatus. Pagrindiniai diagnostikos metodai, leidžiantys nustatyti šiuos pažeidimus yra galvos smegenų ultragarsinis tyrimas, smegenų kraujotakos tyrimas bei magnetinio branduolių rezonanso tomografija.

Šio tyrimo tikslas – nustatyti radiologinių tyrimo metodų (ultragarsinio tyrimo, doplerosonografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos) galimybes diagnozuojant naujagimių hipoksinius – išeminius smegenų pažeidimus ir įvertinti šių tyrimo metodų prognostines galimybes.

Kaip vykdomas tyrimas?

Pagal KMU Neonatologijos klinikoje priimtus: hipoksijoje gimusio naujagimio tyrimų ir gydymo protokolą, bus vertinama Jūsų naujagimio savijauta ir neurologinė būklė, bei atliekamas galvos smegenų ultragarsinis ir smegenų kraujotakos tyrimai, o esant klinikiniam galvos smegenų pažeidimo požymiams, magnetinio branduolių rezonanso tomografijos tyrimas. Esant klinikiniam neurologinio tyrimo pokyčiams, ar pokyčiams galvos smegenų ultragarsinio, smegenų kraujotakos ar magnetinio branduolių rezonanso tomografijos tyrimuose, Jūsų naujagimio neurologinė būklė bei psichomotorinis vystymasis bus stebimas KMU Neonatologijos klinikos Kūdikių vystymosi stebėjimo kabinete iki 1 m. Esant vystymosi sutrikimams, kūdikis bus nukreipiamas reabilitologo konsultacijai ir ankstyvai abilitacijai.

Tyrimė dalyvauja apie 100–150 naujagimių, kurie buvo hipoksijos būklėje ir apie 100 sveikų naujagimių (kontrolinė grupė).

Jums sutikus dalyvauti tyrime *tiriamąjoje grupėje* ir pasirašius sutikimo formą, tyrėjai anonimiškai panaudos Jūsų naujagimio ligos istorijos duomenis bei radiologinių tyrimų rezultatus, kad galėtų nustatyti minėtų radiologinių tyrimų diagnostines galimybes. Vienerių metų amžiuje Jūsų kūdikio raida bus įvertinta KMUK Neurologijos klinikos vaikų neurologo ir psichologo.

Jums sutikus dalyvauti tyrime *kontrolinėje grupėje* ir pasirašius sutikimo formą, tyrėjai atliks Jūsų naujagimiui galvos smegenų ultragarsinį ir smegenų kraujotakos tyrimą ir anonimiškai panaudos Jūsų naujagimio ligos istorijos duomenis bei galvos smegenų ultragarsinio tyrimo rezultatus, kad galėtų nustatyti minėtų radiologinių tyrimų diagnostines galimybes. Vienerių metų amžiuje Jūsų kūdikio raida bus įvertinta KMUK Neurologijos klinikos vaikų neurologo ir psichologo.

Galima rizika

Tyrimo metu bus naudojami tik Jūsų naujagimio ligos istorijos duomenys ir įvertinta Jūsų kūdikio raida 1 m. amžiuje.

Galima nauda

Dalyvavimas šiame klinikiniam tyrime bus naudingas Jūsų naujagimiui. Tyrimo metu nustatys galvos smegenų pažeidimą, bus idėmiai stebimas Jūsų naujagimio psichomotorinis vystymasis ir laiku skiriamos reabilitacinės procedūros, kad išvengtų hipoksijos pasekmių.

Šio tyrimo metu gauta informacija gali turėti papildomos visuomeninės naudos (t.y. ne tik Jūsų kūdikiui), nes bus gauta mokslinių duomenų, kurie gali pasitarnauti stebint ir gydant kitus hipoksiją patyrusius naujagimius.

Jūsų teisės

Jūs galite bet kada dėl bet kokios priežasties nutraukti dalyvavimą tyrime, nebijant, kad dėl to pablogės jūsų medicininė priežiūra. Apie tai, kad nusprendėte toliau nebedalyvauti tyrime, turite informuoti gydytoją.

Konfidencialumas

Visa Jūsų suteikta informacija bus laikoma konfidencialia. Jūsų naujagimio tapatybė ir vardas bei pavardė nebus atskleista kitiems asmenims – tai žinos tik Jūsų naujagimį gydantys ligoninės darbuotojai. Jūsų naujagimio sveikatos būklės informacija bus prieinama atitinkamos sveikatos priežiūros institucijos ar etikos komiteto atstovams, kurie galės ja naudotis tikrindami tyrimą. Ši informacija yra laikoma ypač slapta. Tyrimo rezultatai gali būti pristatomi seminaruose ar leidiniuose, tačiau net tais atvejais Jūsų naujagimio tapatybė nebus atskleista.

Kompensacija už galimą žalą

Kompensacija už Jūsų naujagimio dalyvavimą tyrime ir sugaištą laiką nenumatyta.

Informacija

Jeigu Jums reikia daugiau informacijos, nedvejodamas kreipkitės į vieną iš šių asmenų:

Doc. E. Markūnienė, tel. 8 37 326194;

Prof. A. Basevičius, tel. 8 37 327191;

Gyd. A. Kudrevičienė, tel. 8 612 10807.

Esant klausimų dėl savo, kaip tyrimo dalyvio atstovo, teisių arba pakenkus sveikatai dėl dalyvavimo tyrime, galėsite kreiptis į:

Kauno regioninį biomedicininį tyrimų etikos komitetą:

Adresas: Eivenių 2, 71 kab., II a., Kaunas, tel. 8 37 32 62 43

Pirmininkė: dr. I. Marchertienė

INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

Tyrimo pavadinimas „*Ultragarsinio tyrimo ir magnetinio rezonanso tomografijos palyginamoji vertė, nustatant hipoksinius išeminius galvos smegenų pakitimus naujagimiams*“.

Tiriamąjo vardas, pavardė, Nr.: _____

Adresas: _____

Mane informavo žodžiu apie minėtą tyrimą, taip pat perskaičiau kartu pateiktą paciento informavimo formą. Galėjau aptarti tyrimą su tyrėju ir užduoti jam klausimus. Tyrėjas paaiškino tyrimo esmę bei tikslą ir aš suprantu, kas man yra siūloma.

Aš informuotas, kad mano naujagimio dalyvavimas tyrime yra savanoriškas, kad aš galiu atsisakyti, kad mano naujagimis jame dalyvautų arba nutraukti dalyvavimą tyrime bet kuriuo metu, be jokių nuobaudų ir sveikatos priežiūros pablogėjimo.

Suprantu, kad šiuo tyrimu, kuris yra patvirtintas biomedicininio tyrimų etikos komitete, siekiama pagerinti medicinos paslaugų kokybę. Buvau informuotas, kad planuojamame tyrime bus naudojami mano naujagimio ligos istorijos duomenys bei atliekamas mano naujagimio neurologinės būklės ir psichomotorinio vystymosi įvertinimas 1 metų amžiuje. Taip pat paaiškinta ir apie galimą riziką.

Suprantu, kad mano naujagimio dalyvavimas tyrime ir jo individualūs tyrimo duomenys liks paslaptį. Pasinaudoti šiais duomenimis galės tik tyrėjai.

Sąmoningai ir laisva valia sutinku, kad mano naujagimis dalyvautų tyrime, kuris man buvo išaiškintas.

Paciento atstovo vardas, pavardė (didžiosiomis raidėmis):

Paciento atstovo parašas: _____

Data: _____

Aš, tyrėjas, patvirtinu, kad paaiškinau anksčiau minėto paciento atstovui būsimo tyrimo esmę ir tikslą.

Tyrėjo vardas, pavardė : *Aušrelė Kudrevičienė*

Tyrėjo parašas: _____

Jeigu Jums iškilo klausimų ar problemų dėl šio tyrimo, prašome pranešti pagrindiniam tyrėjui prof. A. Basevičiui, tel. 8 37 327191

10 priedas

Atvejų grupės naujagimių Vd vidurkiai priekinėse smegenų arterijose (ACAVd) 1-5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų patologinius rodmenis

Virkštelės arterijos kraujo	ACAVd V(SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
<7	11,52(3,42)	12,07(2,79)	12,68(3,2)	12,33(2,97)	12,64(3,05)
≥7	11,89(6,77)	11,96(5,33)	11,84(5,71)	13,59(10,69)	13,88(6,2)
p reikšmė	0,8	0,6	0,5	0,8	0,9
BE (mmol/l)					
≤ -12	11,55(5,03)	11,84(3,91)	12,63(4,93)	12,99(7,73)	13,34(3,86)
> -12	12,34(4,37)	12,68(3,6)	12,55(3,22)	12,49(4,37)	12,68(4,83)
p reikšmė	0,5	0,9	0,8	0,7	0,2
Bikarbonatai (mmol/l)					
<19	11,47(4,9)	12,06(3,92)	12,32(4,57)	12,46(6,82)	12,85(3,78)
≥19	12,37(4,26)	12,67(3,38)	13,34(2,93)	13,62(5,04)	12,56(5,65)
p reikšmė	0,6	0,9	0,3	0,4	0,8
Laktatai (mmol/l)					
<6	11,98(3,81)	13,44(2,92)	15,08(4,8)	12,11(4,13)	14,93(4,53)
≥6	11,92(6,29)	13,72(5,35)	11,61(5,02)	12,29(5,3)	13,63(5,68)
p reikšmė	0,6	0,3	0,2	0,9	0,5

Atvejų grupės naujagimių RI vidurkiai priekinėse smegenų arterijose (ACA RI) 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į virkštelės arterijos kraujo pH, BE, bikarbonatų ir laktatų patologinius rodmenis

Virkštelės arterijos kraujo	ACA RI V(SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
<7	0,64(0,07)	0,64(0,07)	0,65(0,08)	0,66(0,06)	0,67(0,07)
≥7	0,64(0,14)	0,64(0,14)	0,67(0,15)	0,7(0,12)	0,66(0,08)
p reikšmė	0,9	0,9	0,5	0,2	0,5
BE (mmol/l)					
≤ -12	0,63(0,11)	0,63(0,11)	0,65(0,13)	0,67(0,09)	0,65(0,06)
> -12	0,63(0,08)	0,64(0,08)	0,65(0,08)	0,66(0,07)	0,68(0,09)
p reikšmė	0,9	0,6	0,9	0,8	0,2
Bikarbonatai (mmol/l)					
<19	0,63(0,1)	0,63(0,1)	0,66(0,11)	0,67(0,09)	0,66(0,07)
≥19	0,63(0,08))	0,64(0,09)	0,62(0,08)	0,65(0,08)	0,67(0,1)
p reikšmė	0,3	0,6	0,3	0,4	0,8
Laktatai (mmol/l)					
<6	0,65(0,06)	0,61(0,05)	0,62(0,06)	0,68(0,09)	0,67(0,07)
≥6	0,63(0,12)	0,64(0,13)	0,66(0,13)	0,66(0,12)	0,65(0,09)
p reikšmė	0,7	0,7	0,5	0,7	0,7

12 priedas

Atvejų grupės naujagimių Vs vidurkiai vidurinėse smegenų arterijose (ACM Vs) 1-5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į naujagimio kapiliarinio kraujo pH, BE ir bikarbonatų patologinius rodmenis

Naujagimio kapiliarinio kraujo	ACM Vs V(SN) (cm/s)				
	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para
pH					
<7	48,65(23,17)	50,05(21,50)	53,37(12,39)	54,08(8,17)	61,13(20,20)
≥7	48,62(11,78)	53,36(10,98)	56,35(12,63)	58,10(12,34)	61,27(12,86)
p reikšmė	0,5	0,6	0,8	0,3	0,8
BE (mmol/l)					
≤ -12	49,65(15,59)	53,50(14,40)	58,18(13,74)	59,68(12,91)	63,21(14,81)
> -12	47,06(9,09)	52,29(8,65)	53,24(10,22)	55,13(10,40)	58,59(11,21)
p reikšmė	0,4	0,7	0,1	0,1	0,1
Bikarbonatai (mmol/l)					
<19	48,48(13,51)	52,57(12,26)	55,92(12,32)	57,12(11,71)	61,19(13,80)
≥19	49,57(13,23)	55,90(13,07)	57,32(14,60)	61,94(14,07)	61,86(12,13)
p reikšmė	1,0	0,8	0,9	0,4	0,9

ACA Vs ir ACM Vs <20 cm/s 1-5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į IUG tyrimo metu nustatytą HI pažeidimą

ACA Vs/ ACM Vs <20 cm/s	Atvejų grupė (n=78)						p reikšmė χ^2 ; IIs; *p reikšmė
	Be pakitimų, proc. (n)	KBR pažeidimas, proc. (n)	KBR/G/PG pažeidimas, proc. (n)	E/G/PG pažeidimas, proc. (n)	E/G/PG/S/K pažeidimas, proc. (n)	Kraujosruvės, proc. (n)	
1 para	0/0	0/0	0/0	0/0	50,0 (n=2)*/ 50,0(n=1)	0/0	$\chi^2=28,9$; IIs=5; p=0,01/ $\chi^2=7,5$; IIs=3; p=0,1
2 para	0/0	0/0	0/0	0/0	25,0(n=1)/ 100,0(n=1)	0/0	$\chi^2=14,5$; IIs=4; p=0,1/ $\chi^2=6$; IIs=2; p=0,2
3 para	0/0	6,3(n=1)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	$\chi^2=2,6$; IIs=5; p=0,76
4 para	–	–	–	–	–	–	–
5 para	0/0	0/0	0/0	0/0	100,0(n=1)/0	0/0	$\chi^2=49$; IIs=5; p=0,08

*Remiantis Monte Karlo metodu

14 priedas

Vd>20 cm/s priekinėse ir vidurinėse smegenų (ACA ir ACM) 1-5-q gyvenimo parą šansų santykis, numatant HIE stadiją

Vd (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	N (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACA>20	1	nenustatyta	0		
		I	0		
		II	5(20,8)	1	
		III	1(33,3)	1,9	0,1–25,4
	2	nenustatyta	0		
		I	1(3,2)	1	
		II	4(16,0)	5,7	0,6–54,8
		III	3(100)		
	3	nenustatyta	0		
		I	3(10,0)	1	
		II	5(20,8)	2,4	0,5–11,1
		III	1(50,0)	9,0	0,4–184,0
	4	nenustatyta	0		
		I	1(3,2)	1	
		II	4(16,0)	5,7	0,6–54,8
		III	1(100)		
	5	nenustatyta	0		
		I	0		
		II	5(18,5)		
		III	2(100)		
ACM>20	1	nenustatyta	6(9,8)	1	
		I	7(23,3)	2,8	0,8–9,2
		II	7(25,9)	3,2	10,7
		III	2(66,7)	18,3	1,4–233,4*
	2	nenustatyta	10(16,4)	1	
		I	14(45,2)	4,2	1,6–11,2*
		II	9(34,6)	2,7	0,9–7,6
		III	3(100)		
	3	nenustatyta	16(26,2)	1	
		I	10(33,3)	1,4	0,5–3,6
		II	11(42,3)	2,1	0,8–5,4
		III	2(100)		

Tęsinys

Vd (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	N (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACM>20	4	nenustatyta	16(29,6)	1	
		I	12(38,7)	1,5	0,6–3,8
		II	11(40,7)	1,6	0,6–4,3
		III	1(35,4)		
	5	nenustatyta	10(19,6)	1	
		I	11(36,7)	2,4	0,9–6,5
		II	16(59,3)	6,0	2,1–16,8*
		III	2(100)		

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; *p<0,05

15 priedas

Vd<5 cm/s priekinėse ir vidurinėse smegenų (ACA ir ACM) 1-5-q gyvenimo parą šansų santykis, numatant HIE stadiją

Vd (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACA<5	1	nenustatyta	0	–	–
		I	1(3,3)	–	–
		II	3(13,6)	4,6	0,4–47,3
		III	2(50,0)	29,0	1,8–474,8*
	2	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	2(8,7)	–	–
		III	1(100)	–	–
	3	nenustatyta	0	–	–
		I	1(3,6)	–	–
		II	3(13,6)	4,3	0,4–44,2
		III	0	–	–
	4	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	2(8,7)	–	–
		III	1(100)	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	0	–	–
		III	1(100)	–	–

Tęsinys

Vd (cm/s)	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACM<5	1	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	0	–	–
		III	2(66,7)	–	–
	2	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	1(5,6)	–	–
		III	1(100)	–	–
	3	nenustatyta	0	–	–
		I	1(4,8)	–	–
		II	1(6,3)	1,3	0,1–23,1
		III	0	–	–
	4	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	0	–	–
		III	1(100)	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	0	–	–
		III	1(100)	–	–

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; *p<0,05

RI 0,56–0,59 priekinėse ir vidurinėse smegenų (ACA ir ACM) 1–3-q gyvenimo parą šansų santykis, numatant HIE stadiją

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACA RI 0,56–0,59	1	nenustatyta	0	–	–
		I	4(18,2)	1	–
		II	6(40,0)	3,0	0,7–13,4
		III	0	–	–
	2	nenustatyta	2(3,4)	1	–
		I	5(20,0)	7,1	1,3–39,7*
		II	3(20,0)	7,1	1,1–47,4*
		III	0	–	–
	3	nenustatyta	1(1,7)	1	–
		I	5(23,8)	18,1	2,0–166,4*
		II	2(12,58)	8,3	0,7–98,0
		III	0	–	–
	4	nenustatyta	1(1,9)	1	–
		I	4(13,3)	8,2	0,9–76,7
		II	3(15,8)	9,9	1–102,3*
		III	0	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	4(15,4)	1	–
		II	4(19,0)	1,3	0,3–5,9
		III	1(100)	–	–
ACA RI 0,56–0,59	1	nenustatyta	2(3,4)	1	–
		I	2(7,4)	2,3	0,3–17,1
		II	2(10,5)	3,4	0,4–25,6
		III	0	–	–
	2	nenustatyta	0	–	–
		I	2(7,1)	1	–
		II	5(26,3)	4,6	0,8–27,1
		III	0	–	–
	3	nenustatyta	0	–	–
		I	2(7,4)	1	–
		II	2(10,5)	1,5	0,2–11,5
		III	0	–	–

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACA RI 0,56–0,59	4	nenustatyta	1(1,9)	1	–
		I	1(3,3)	1,8	0,1–30,3
		II	2(9,5)	5,6	0,5–65,1
		III	0	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	3(13,6)	–	–
		III	0	–	–

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; *p<0,05

17 priedas

RI>0,8 priekinėse ir vidurinėse smegenų (ACA ir ACM) I–3-q gyvenimo parą šansų santykis, numatant HIE stadiją

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACA >0,8	1	nenustatyta	0	–	–
		I	1(5,3)	1	–
		II	3(25,0)	6,0	0,5–66,2
		III	1(50,0)	18,0	0,6–553,6
	2	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	3(20,0)	–	–
		III	0	–	–
	3	nenustatyta	1(1,7)	1	–
		I	3(15,8)	10,9	1,1–111,8*
		II	4(22,2)	16,6	1,7–160,0*
		III	0	–	–
	4	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	3(15,8)	–	–
		III	1(100)	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	1(4,3)	1	–
		II	1(5,5)	1,3	0,1–22,2
		III	1(100)	–	–

Tęsinys

RI	Gyvenimo paros	HIE stadija	n (proc.)	ŠS	95 proc. PI
ACM >0,8	1	nenustatyta	1(1,7)	1	–
		I	1(3,8)	2,3	0,1–37,9
		II	0	–	–
		III	1(50,0)	57,0	1,9–1715,9*
	2	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	2(12,5)	–	–
		III	0	–	–
	3	nenustatyta	0	–	–
		I	1(3,8)	1	–
		II	1(5,6)	1,5	0,09–25,2
		III	0	–	–
	4	nenustatyta	0	–	–
		I	0	–	–
		II	1(5,0)	–	–
		III	1(100)	–	–
	5	nenustatyta	0	–	–
		I	1(3,4)	1	–
		II	1(5,0)	1,5	0,09–25,0
		III	1(50,0)	28,0	0,9–851,6

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; *p<0,05

Atvejų grupės ACA Vs 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACA Vs (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)					F, lls, p; χ^2 , lls; p
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n=32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažė- jusi kūno bei galūnių jėga (n = 3)	Spastinė kvadripa- rezė (n=4)	
ACA Vs1	30,9 (7,3)	33,0 (7,9)	33,6 (6,2)	31,3 (11,9)	37,5 (7,6)	F=0,7; lls=4; p=0,6 χ^2 =3,5; lls=4; p=0,5
ACA Vs2	33,1 (8,2)	33,2 (6,8)	34,8 (6,9)	33,4 (5,0)	45,3 (14,2)	F=1,8; lls=4; p=0,1 χ^2 =4,5; lls=4; p=0,3
ACA Vs3	33,2 (5,4)	35,4 (6,8)	35,3 (5,7)	38,6 (10,8)	46,4 (20)	F=2,4; lls=4; p=0,06 χ^2 =2,4; lls=4; p=0,7
ACA Vs4	34,6 (6,5)	35,9 (6)	35,1 (5,1)	38,2 (8,6)	41,0 (11,9)	F=0,8; lls=4; p=0,5 χ^2 =1,5; lls=4; p=0,8
ACA Vs5	36,8 (4,2)	38,2 (8,3)	37,6 (6,1)	37,3 (7,3)	52,1 (15,5)	F=3,6; lls=4; p=0,01 χ^2 =4,2; lls=4; p=0,4

V(SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis); F – Fišerio kriterijus; lls – laisvės laipsnis; χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

19 priedas

Kontrolės grupės ACA Vs 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACA Vs (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Kontrolės gr. (n=69)			
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n=32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	F, lls, p; χ^2 , lls; p
ACA Vs1	30,9 (4,5)	31 (4,9)	32,2 (0)	F=0,03; lls=2; p=1,0 $\chi^2=0,1$; lls=2; p=0,9
ACA Vs2	35,0 (4,7)	33,0 (4,7)	37,5 (0)	F=0,8; lls=2; p=0,5 $\chi^2=1,9$; lls=2; p=0,4
ACA Vs3	37,6 (5,5)	34,6 (5,5)	39 (0)	F=1,0; lls=2; p=0,4 $\chi^2=1,7$; lls=2; p=0,4
ACA Vs4	38,4 (5,1)	32,8 (4,3)	42,4 (0)	F=4,0; lls=2; p=0,3 $\chi^2=7,1$; lls=2; p=0,3
ACA Vs5	39,6 (4,9)	35 (3,7)	50,8 (0)	F=5,4; lls=2; p=0,1 $\chi^2=7,4$; lls=2; p=0,3

V(SN) – vidurkis(standartinis nuokrypis), F – Fišerio kriterijus, lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

20 priedas

Kontrolės grupės ACA Vd 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACAVd (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Kontrolės gr. (n=69)			
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n=32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	F, lls, p; χ^2 , lls; p
ACAVd1	10,3 (1,9)	10,3 (2,5)	11,3 (0)	F=0,1; lls=2; p=0,9 $\chi^2=0,6$; lls=2; p=0,8
ACAVd2	11,2 (2,3)	10,5 (1,9)	13,1 (0)	F=0,8; lls=2; p=0,5 $\chi^2=1,5$; lls=2; p=0,5
ACAVd3	11,8 (2,3)	9,9 (1,8)	14,0 (0)	F=3,2; lls=2; p=0,05 $\chi^2=5,4$; lls=2; p=0,07
ACAVd4	12,0 (2,4)	9,7 (1,3)	11,3 (0)	F=3,0; lls=2; p=0,06 $\chi^2=6,0$; lls=2; p=0,06
ACAVd5	12,2 (2,3)	10,7 (0,9)	13,0 (0)	F=1,4; lls=2; p=0,3 $\chi^2=4,8$; lls=2; p=0,09

V(SN) – vidurkis(standartinis nuokrypis), F – Fišerio kriterijus, lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Kontrolės grupės ACA RI 1–5-ą gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACA RI 1–5 parą, V(SN)	Kontrolės gr. (n=69)			
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n=32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	F, lls, p; χ^2 , lls, p
ACARI1	0,67(0,04)	0,67(0,04)	0,65(0)	F=0,2; lls=2; p=0,9 χ^2 =0,6; lls=2; p=0,7
ACARI2	0,68(0,04)	0,68(0,03)	0,65(0)	F=0,3; lls=2; p=0,7 χ^2 =0,7; lls=2; p=0,7
ACARI3	0,69(0,04)	0,69(0,04)	0,64(0)	F=0,7; lls=2; p=0,5 χ^2 =1,7; lls=2; p=0,4
ACARI4	0,69(0,04)	0,70(0,04)	0,74(0)	F=0,8; lls=2; p=0,4 χ^2 =1,6; lls=2; p=0,55
ACARI5	0,69(0,04)	0,69(0,03)	0,75(0)	F=0,9; lls=2; p=0,4 χ^2 =2,2; lls=2; p=0,3

V(SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis); F – Fišerio kriterijus, lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Atvejų grupės ACM Vs 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACM Vs (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Atvejų gr. (n=69)					
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar refleksai (n = 32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	Pakitę tonusas bei refleksai ir sumažė- jusi kūno bei galūnių jėga (n = 3)	Spastinė kvadrupa- rezė (n=4)	F, lls, p; χ^2 , lls; p
ACM Vs1	44,6 (7,4)	52,2 (13,2)	50,4 (8,1)	54,3 (30,0)	51,6 (18,0)	F=1,4; lls=4; p=0,3 χ^2 =5,2; lls=4; p=0,3
ACM Vs2	49,2 (7,2)	55,5 (10,5)	52,9 (10,3)	60,4 (19,1)	58,7 (25,0)	F=1,7; lls=4; p=0,2 χ^2 =5,7; lls=4; p=0,2
ACM Vs3	54,6 (11,6)	57,2 (11,1)	54,3 (13,0)	59,2 (23,0)	57,2 (29,0)	F=0,2; lls=4; p=0,9 χ^2 =0,8; lls=4; p=0,9
ACM Vs4	56,4 (10,3)	59,2 (11,2)	55,8 (11,2)	57,7 (26,0)	61,3 (28,1)	F=0,3; lls=4; p=0,9 χ^2 =1,8; lls=4; p=0,8
ACM Vs5	59,1 (10,3)	62,3 (11,9)	62,6 (10,9)	60,8 (30,5)	71,3 (25,0)	F=0,8; lls=4; p=0,6 χ^2 =3,3; lls=4; p=0,5

V(SN) – vidurkis(standartinis nuokrypis); F – Fišerio kriterijus, lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

23 priedas

Kontrolės grupės ACM Vs 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACM Vs (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Kontrolės gr. (n=69)			
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar reflek- sai (n=32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	F, lls, p; χ^2 , lls, p
ACM Vs1	43,3(7)	43,7(4,7)	47,2(0)	F=0,2; lls=2; p=0,8 $\chi^2=1,1$; lls=2; p=0,6
ACM Vs2	49,6(9,5)	49,5(6,4)	51,3(0)	F=0,02; lls=2; p=1,0 $\chi^2=0,2$; lls=2; p=0,9
ACM Vs3	54,6(9,4)	49(5,5)	53,8(0)	F=1,3; lls=2; p=0,3 $\chi^2=2,4$; lls=2; p=0,3
ACM Vs4	56(9,7)	50,7(6,9)	56,4(0)	F=0,9; lls=2; p=0,4 $\chi^2=1,9$; lls=2; p=0,4
ACM Vs5	57,6(8,6)	52,7(8,7)	64,6(0)	F=1,2; lls=2; p=0,3 $\chi^2=2,5$; lls=2; p=0,3

V(SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis); F – Fišerio kriterijus, lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

24 priedas

Kontrolės grupės ACM Vd 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACM Vd (cm/s) 1–5 parą, V(SN)	Kontrolės gr. (n=69)			
	Norma (n=22)	Neženkliai pakitę tonusas ar reflek- sai (n=32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	F, lls, p; χ^2 , lls, p
ACM Vd1	13,6(3,2)	13,4(2,6)	15,4(0)	F=0,2; lls=2; p=0,8 $\chi^2=0,9$; lls=2; p=0,6
ACM Vd2	15,6(3,4)	17,5(2,9)	18,4(0)	F=1,2; lls=2; p=0,3 $\chi^2=3,1$; lls=2; p=0,2
ACM Vd3	17,1(3,2)	15,1(2,4)	13(0)	F=2,1; lls=2; p=0,1 $\chi^2=3,8$; lls=2; p=0,1
ACM Vd4	17,4(3,6)	16,1(2,5)	15,3(0)	F=0,6; lls=2; p=0,6 $\chi^2=1,4$; lls=2; p=0,5
ACM Vd5	16,7(3,2)	16,6(3,2)	16,4(0)	F=0,006; lls=2; p=1,0 $\chi^2=0,01$; lls=2; p=1,0

V(SN) – vidurkis (standartinis nuokrypis); F – Fišerio kriterijus, lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi)

Kontrolės grupės ACM RI 1–5-q gyvenimo parą, atsižvelgiant į neuromotorinę raidą

ACM RI 1–5 parą, V(SN)	Kontrolės gr. (n=69)			
	Norma (n=22)	Neženkliai pa- kitę tonusas ar refleksai (n=32)	Neženkliai pakitę ir tonusas, ir refleksai (n = 5)	F, lls, p; χ^2 , lls; p
ACM RI1	0,69 (0,1)	0,70(0,04)	0,68(0)	F=0,1 lls=2; p=0,9 $\chi^2=0,7$; lls=2; p=0,7
ACM RI2	0,69 (0,04) ^a	0,65(0,03) ^a	0,64(0)	F=4,7; lls=2; p=0,02 $\chi^2=8,1$; lls=2; p=0,02
ACM RI3	0,69 (0,05)	0,69(0,04)	0,76(0)	F=1,2; lls=2; p=0,3 $\chi^2=2,5$; lls=2; p=0,3
ACM RI4	0,69 (0,04)	0,69(0,05)	0,73(0)	F=0,4; lls=2; p=0,6 $\chi^2=1,3$; lls=2; p=0,5
ACM RI5	0,71 (0,04)	0,69(0,02)	0,75(0)	F=1,3; lls=2; p=0,3 $\chi^2=3,3$; lls=2; p=0,2

F – Fišerio kriterijus, V(SN) – vidurkis(standartinis nuokrypis), lls – laisvės laipsnis, χ^2 – chi kvadrato kriterijus (remiantis parametrine ANOVA analize ir neparametriniu Kruskalo-Voliso kriterijumi); ^ap<0,05 lyginant tiriamąsias grupes (remiantis Mano-Vitnio testu)

PADĖKOS

Nuoširdžiai dėkoju

Moksliniam vadovui prof. dr. A. Basevičiui, moksliniam vadovui už idėjas, organizacinę ir mokslinę pagalbą, už nuoširdų bendravimą.

Konsultantui prof. dr. Sauliui Lukoševičiui už labai vertingus mokslinius patarimus, mokslinę pagalbą sprendžiant dideles ir mažas problemas.

Dr. Jūratei Girgonienei ir Vitalijai Marmienei už pagalbą renkant duomenis bei malonų bendradarbiavimą.

Visiems Neonatologijos klinikos gydytojams ir slaugytojoms, Gimdymo skyriaus gydytojams ir akušerėms, Radiologijos klinikos Tomografijų skyriaus gydytojams ir laborantams, Neurologijos klinikos Nervų sistemos ligų ambulatorinio skyriaus registratūros darbuotojoms už nuoširdų bendradarbiavimą ir pagalbą renkant duomenis.

Irenai Nedzelskienei už pagalbą atliekant skaičiavimus.

Neonatologijos klinikos vadovei dr. R. Tamelienei už paskatinimą žengti mokslo keliu ir nuolatinį palaikymą.

Neonatologijos klinikos docentei dr. Jūratei Buinauskienei už labai vertingus mokslinius patarimus ir optimizmą.

Akušerijos ir ginekologijos klinikos vadovei prof. R. J. Nadišausienei už pasitikėjimą, mokslinį išvalgumą ir psichologinį palaikymą.

Akušerijos ir ginekologijos klinikos administratorei Rūtai Gruodei už pagalbą visais rūpimais klausimais.

Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės gydytojai vaikų neurologai ir echoskopuotojai Audronei Černiauskaitei – už pagalbą mokantis naujagimių neurosonografijos, nuoširdumą ir palaikymą.

Visiems tyrime dalyvavusiems **naujagimiams** ir jų tėveliams.

Visiems draugams ir kolegoms už palaikymą.

Algiui už geležinę kantrybę, gebėjimą išklausyti, supratingumą ir dvidešimt aštuonis metus buvimą šalia.

Lukui už nuolatinę pagalbą ir konsultacijas informatikos ir dizaino klausimais.

Marijai už palaikymą, gerumą ir širdies šilumą.