

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
У МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА**

Специальность: 3220.01 – Педиатрия

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Нушаба Фархад гызы Панахова**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук

Баку – 2021

Диссертационная работа выполнена на кафедре детских болезней 2 Азербайджанского медицинского университета

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Сафихан Шамиль оглы Гасанов

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Ибрагим Иса оглы Исаев

доктор медицинских наук
Раксана Юсиф гызы Мамедова

доктор медицинских наук, профессор
Камал Мудафа оглы Гаджиев

доктор медицинских наук, доцент
Андрей Михайлович Лобода

Диссертационный совет ED 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского медицинского университета.

Председатель диссертационного совета:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Ягуб Зияддин оглу Гурбанов

Ученый секретарь диссертационного совета:

_____ доктор философии по медицине, доцент
Тора Акиф гызы Садыгова

Председатель научного семинара:

_____ заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Амалия Абдулла гызы Эюбова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и разработанность темы: Медицинское сообщество беспрестанно объединяет усилия по разрешению проблем материнского и детского здоровья, которые на фоне демографических проблем современности, приобрели политическую и социальную значимость. Малый вес при рождении остается чрезвычайной дилеммой клинической неонатологии и возрастной физиологии. Хотя в связи с развитием перинатальной медицины шансы на выживание у маловесных детей повысились, период ранней адаптации у данной категории пациентов протекает крайне напряженно с развитием многочисленных жизнеугрожающих состояний^{1, 2}. Это, в свою очередь, сопровождается увеличением летальности в более поздние периоды жизни ребенка, формированием отсроченных соматических и неврологических осложнений³. Одной из основных причин заболеваемости и смертности, формирования инвалидизации детей раннего возраста являются выраженные гомеостатические изменения в организме ребенка, возникающие в результате негативных полиэтиологических воздействий разнообразных факторов на развивающийся плод в период гестации и в родах⁴. В большинстве случаев дезадаптационный синдром является результатом «травматического» воздействия на плод пре- и интранатальной гипоксии.

¹Имамбетова, А.С. Ультразвуковые методы исследования в практике врача неонатолога / А.С. Имамбетова, Д.Е. Джусупбекова, К.Б. Жубанышева [и др.] // Наука о жизни и здоровье, – 2020. № 2, – с. 22-33.

²Stoll, V.J. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012 / V.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // JAMA, – 2015. 314 (10), – p.1039-1051.

³Виноградова, И.В., Краснов, М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни // Вестник современной клинической медицины, – 2013. № 6 (1), – с. 20-26.

⁴Тумаева, Т. С. Постнатальная адаптация и предикторы развития кардиocereбральных нарушений у детей первого года жизни, перенесших внутриутробную гипоксию: / автореферат дисс. доктора медицинских наук. /– Самара, 2019. – 44 с

Вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС) является закономерным осложнением гипоксии, которое проявляется как гипоксически-ишемическая энцефалопатия⁵. В условиях перинатальной гипоксии в ответ на недостаточное поступление кислорода происходит периферический спазм и централизация кровообращения плода с увеличением притока крови к жизненно важным органам - мозгу, миокарду и надпочечникам («brain sparing effect»)⁶. Речь идет об элективном кровоснабжении жизненно-важных органов за счет редукации кровотока в органах и тканях-донорах. Это сопровождается гипоксически-ишемическим повреждением их структурных компонентов с нарушением компенсаторно-приспособительных возможностей, ограничением способности к адекватному изменению своих функций для оптимального режима деятельности в постнатальном онтогенезе⁷. Непосредственными факторами, определяющими выраженность функциональных изменений со стороны различных органов являются: различная способность органов и тканей противостоять гипоксии, характер повреждающего фактора и исходное состояние самого органа или системы. Развитие функциональных расстройств при гипоксии чаще всего происходит исподволь и проявляется дисфункцией нескольких органов, что зачастую является полной неожиданностью для клинициста. Это обусловлено тем, что клинические проявления органных дисфункций зависят от тяжести основной патологии и носят неспецифический характер, что приводит к недооценке степени тяжести больных на

⁵ Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных // А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 3 изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, – 2011. – 272 с.

⁶ Семина В. И. Оценка церебральной гемодинамики плода в условиях физиологической гестации и перинатальной гипоксии: / дисс. кандидата медицинских наук. / - Москва, 2020. – 123 с.

⁷ Тупикова С. А. Постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей, как фактор риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний при рождении в условиях Перинатального центра: / автореферат дисс. кандидата медицинских наук. /- Самара, 2015. - 23 с.

раннем этапе ⁸.

Наряду с осложнениями неонатального периода, дальнейшее состояние здоровья маловесных детей рождает целый комплекс сложных медико-социальных проблем, связанных с возможностями реабилитации данного контингента детей и повышения качества их жизни ⁹, так как наряду с увеличением количества выживших новорожденных детей растет процент ранней инвалидизации ¹⁰. Чаще всего это недоношенные дети с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, с такими исходами, как минимальные мозговые дисфункции, нейросенсорные расстройства, детский церебральный паралич (ДЦП), с персистирующими в дошкольном и школьном возрасте когнитивными, психоэмоциональными и поведенческими расстройствами ¹¹, не говоря уже о целом спектре функциональных и транзиторных проблем - высокой инфекционной заболеваемости, дефицитных состояний, низких темпах физического развития ¹². Однако отсутствие полноценной осведомленности врачей амбулаторно-поликлинической службы в вопросах физиологии, особенностях роста и развития детей, рожденных раньше срока или малых к

⁸ Александрович, Ю.С. Прогнозирование ранних исходов полиорганной недостаточности у новорожденных / Ю.С. Александрович, Б.К. Нурмагамбетова, К.В. Пшениснов [и др.] // Сибирский медицинский журнал, – 2010. № 4, – стр. 65-69.

⁹Monier, I. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth / Isabelle Monier, Pierre-Yves Ancel, Anne Ego [et al.] // Original research obstetrics, - 2017. 216 (5), - p.516.e1-516. e10.

¹⁰Сафина, А.И. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани / А. И. Сафина Е. В. Волянюк, Т. С. Фишелева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии, - 2018. - 63 (5),- с.192-196.

¹¹Velde, T.A. Early diagnosis and classification of Cerebral Palsy: An historical perspective and barriers to an early diagnosis / Anna Te Velde, Cathy Morgan, Iona Novak [et al.] // J. Clin. Med, - 2019. 8,- 1599; doi:10.3390/jcm8101599.

¹²Moreno-Fernandez, J. Iron deficiency and iron Homeostasis in low birth weight preterm infants: A Systematic Review: [Electronic resource] / J. Moreno-Fernandez, Y. Latunde-Dada, J. Ochoa [et al.] // Nutrients 2019. 11, - 1090; doi:10.3390/nu11051090.

своему гестационному возрасту, создает предпосылки как для недооценки имеющихся нарушений, так и для гипердиагностики и полипрагмазии^{13, 14}. Таким образом, совершенствование методов ранней диагностики, прогнозирования перинатальных патологий являются наиболее важными задачами современной неонатологии, решение которых позволит наряду со снижением неонатальной и младенческой смертности, сохранить здоровье и качества жизни выживших маловесных новорожденных детей.

Объект исследования: Новорожденные различного гестационного возраста (29-41 неделя), подверженные воздействию перинатальной гипоксии.

Цель исследования.

Разработка ранних диагностических и прогностических маркеров функциональных нарушений у маловесных новорожденных различного гестационного возраста.

Задачи исследования:

1. Выявить наиболее значимые пре- и перинатальные факторы риска развития функциональных нарушений у маловесных новорожденных;
2. Установить структуру и выраженность функциональных нарушений у маловесных новорожденных в зависимости от гестационного возраста;
3. Оценить характер органных дисфункций в зависимости от соответствия массы тела гестационному возрасту;
4. Изучить состояние интестинального барьера в зависимости от характера структурных изменений на нейросонографии;
5. Изучить роль кардиореспираторной дезадаптации в развитии органных нарушений в динамике раннего неонатального периода;

¹³Молоканова, Н.П., Гавриков, Л.К. Применение парентерального питания у недоношенных детей // Вопросы современной педиатрии, - 2015. т.14, № 2, - с. 207–211.

¹⁴Рафикова, Ю.С. Отдаленные последствия недоношенности: нарушения физического развития и пищевого поведения детей и подростков / Ю. С. Рафикова, М. А. Подпорина, Т. В. Саприна [и др.] // Бюллетень сибирской медицины, - 2018. т.17, №2, - с.80–92.

6. Определить наиболее ранние и информативные диагностические маркеры поражения ЦНС, печени, кишечника и почек;
7. Уточнить патогенетические механизмы органических дисфункций у маловесных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии;
8. Определить предикторы неблагоприятных исходов органических поражений у маловесных новорожденных;
9. По результатам комплексного анализа анамнеза, клинических и лабораторных показателей разработать математическую модель прогнозирования летального исхода у маловесных новорожденных;
10. Оценить особенности формирования соматического здоровья и последствия перинатальных поражений ЦНС в динамике первых трех лет жизни в зависимости от анте- и неонатальных факторов риска.

Методы исследования. Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Для определения уровня органоспецифических маркеров в образцах периферической крови и моче применяли метод иммуноферментного анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- Отягощенный акушерский анамнез, наряду с осложненным течением беременности играют важную роль в реализации функциональных нарушений у маловесных новорожденных детей; наличие в материнском анамнезе анемии, преэклампсии и угрозы прерывания беременности следует учитывать в качестве вероятного предиктора острого повреждения почек у маловесных новорожденных;
- Характер функциональных нарушений зависит от длительности и тяжести перинатальной гипоксии и определяется зрелостью новорожденных детей; в группе глубоко недоношенных детей малых к гестационному возрасту поражение периферических органов сопровождается истощением их антиоксидантного потенциала;
- Доказанная корреляционным методом достоверная взаи-

мосьязь между уровнем антител к глутаматным рецепторам и маркерами поражения печени, почек и кишечника указывает, что наряду с постгипоксическими и реперфузионными механизмами, определенную роль в повреждении этих органов играет нарушение центральной регуляции их функционального статуса;

- Ишемически-реперфузионные осложнения при перинатальной гипоксии сопровождаются поражением кишечного барьера, транслокацией эндотоксина и развитием эндотоксикоза, еще более усугубляющего повреждение органов и систем, о чем свидетельствуют достоверные корреляционные зависимости между уровнем липополисахаридсвязывающего белка и органоспецифическими маркерами;
- Оценка уровня аутоантител к NR2 рецепторам позволит прогнозировать развитие перивентрикулярной лейкомаляции, а липополисахаридсвязывающего белка – развитие некротического энтероколита с первых дней постнатального онтогенеза;
- Осложненная преэклампсией беременность в сочетании с интранатальной асфиксией, респираторным дистресс синдромом, некротическим энтероколитом и определенными клинико-лабораторными показателями (рН, Hb, альбумин, АЛТ, АСТ, IFABP), отражающими нарушение постоянства внутренней среды организма, имеют прогностическое значение для летального исхода; созданная на основании этих показателей регрессионная модель прогноза позволяет определить риск неонатальной смертности на индивидуальном уровне;
- Прогнозирование соматической и неврологической патологии в постнеонатальном периоде позволит оптимизировать ближайшие и отдаленные исходы маловесных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС.

Научная новизна:

- на основании комплексного анализа клинико-anamnestических данных и результатов лабораторно-

инструментальных методов исследования определены причинно-значимые анте- и интранатальные факторы высокого риска развития функциональных нарушений у маловесных новорожденных детей;

- определено влияние гестационного возраста и задержки внутриутробного развития на особенности органной дисфункции;
- на основании регрессионного анализа определены наиболее информативные критерии ранней диагностики функциональных нарушений с прогнозированием перинатальных исходов;
- расширены представления о структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности среди маловесных новорожденных различного гестационного возраста;
- систематизированы критерии прогноза отклонений в соматическом статусе и развитии тяжелой неврологической патологии, приводящей к инвалидизации у детей с малой массой тела при рождении.

Теоретическая и практическая значимость исследования:

Использование ранних высокочувствительных маркеров поражения отдельных органов и систем позволит провести доклиническую диагностику функциональных нарушений у маловесных новорожденных и провести своевременную патогенетически обоснованную коррекцию этих изменений.

Выявление перинатальных предикторов органных повреждений у маловесных новорожденных даст возможность обосновать комплекс лечебно-профилактических мероприятий функциональных нарушений, что позитивно отразится на состоянии здоровья этих младенцев и сократит длительность их госпитализации и материальные траты.

Расчет вероятности риска летального исхода позволяет выделить новорожденных, требующих повышенного внимания с проведением превентивных мероприятий, предупреждающих развитие жизнеугрожающих состояний. Определение этих маркеров позволит предупредить агрессивность тактики лечения.

Система прогнозирования реализации неврологических и соматических патологий в последующие годы жизни в зависимости от перинатальных и неонатальных факторов риска, а также уровня органоспецифических маркеров в раннем неонатальном периоде может быть использована для дифференцированного подхода при диспансеризации этих детей, своевременного проведения профилактических и реабилитационных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях.

Апробация диссертации и внедрение. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на межкафедральном заседании (22.05.2018, протокол № 12) и на научном семинаре Диссертационного совета ЕД 2.27 при Азербайджанском медицинском университете (21.05.2021 г., протокол № 4).

Основные результаты диссертации были доложены и обсуждены на: I Медицинском конгрессе Туркоязычных стран (Баку, 2011 г), на 4-ом конгрессе Педиатрических сообществ Европейской академии (Стамбул, 2012 г), на конгрессе Педиатров Туркоязычных стран (Баку, 2015 г), на I Мировом конгрессе «Материнская, Фетальная, Неонатальная Медицина» (Лондон, 2017), на Научно-Практической Конференции, посвященной 90-летию НИИ Педиатрии им. К. Фараджевой (Баку, 2017), на 7 Конгрессе Педиатрических обществ Европейской академии (Париж, 2018), на II Мировом конгрессе «Материнская, Фетальная, Неонатальная Медицина» (Лондон, 2019), на V международной научно-практической веб-конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». Астрахань 9-10 октября 2020.

Результаты исследования внедрены в повседневную клиническую работу отделения анестезиологии и реанимации новорожденных и в отделение патологии недоношенных новорожденных НИИ Педиатрии имени К. Фараджевой.

Полученные в ходе работы данные внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней при преподавании раздела «неонатология», с включением соответствующих данных в учебно-методические комплексы.

Место проведения исследования. Исследовательская ра-

бота выполнена на клинических базах кафедры детских болезней 2 Азербайджанского медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 45 работ, отражающих основные положения исследования. Из них: 29 статей из которых 6 - в научных журналах, включенных в перечень Thomson Reuters. 14 тезисов докладов в материалах научных конференций, главы 2-х книг.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 353 страницах (365.900 знаков), состоит из введения (12.300 знаков), обзора литературы (68.600 знаков), описания материалов и методов исследования (48.400 знаков), 3-х глав изложения результатов собственных исследований (56.600 + 88.600 + 43.000 знаков), дискуссии полученных результатов заключения, выводов, практических рекомендаций (48.400 знаков), списка использованных источников, включающих 471 наименований. Работа иллюстрирована 75 графиками, 86 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа является частью проекта проводимого при поддержке Фонда развития науки при Президентском аппарате Азербайджанской Республики. Название проекта: «Роль перинатальных факторов в формировании нейросоматического статуса недоношенных новорожденных». Сравнительное, контролируемое трехэтапное исследование проведено с одобрения Локального этического комитета на базе Азербайджанского медицинского университета. Работа выполнялось с 2010 по 2014 год на учебных базах кафедры детских болезней 2 АМУ в 5-ом родильном доме им. Ш. Алескеровой и НИИ Педиатрии им. К. Фараджевой. Под наблюдением находилось 287 новорожденных различного гестационного возраста (29-41 неделя), разделенные на основную и контрольную группы.

В контрольную группу вошли 50 условно-здоровых новорожденных, родившихся у матерей с физиологическим течением

беременности и родов, подразделенные, в свою очередь, на 2 подгруппы: 22 новорожденных, родившихся в срок и 28 – родившихся преждевременно. Новорожденные контрольной группы соответствовали следующим критериям: оценка по шкале Апгар на 1-й минуте выше 5 баллов; рН пуповинной крови выше 7,25; физиологическое течение адаптационного периода; отсутствие неврологической симптоматики.

237 новорожденных, родившихся от матерей с отягощенным анамнезом, основным диагнозом которых при переводе в отделение патологии новорожденных 5-го родильного дома и в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии им. К. Фараджевой явилась перинатальная гипоксическая энцефалопатия, составили основную группу. Новорожденные основной группы в зависимости от гестационного возраста разделены на 3 группы: в 1-ой группе объединены новорожденные, родившиеся в срок, на 37-41 неделе беременности (n=82), во 2-ую группу включены младенцы с гестационным возрастом 33-36 недель (n=100), 3-ью группу составили глубоконе доношенные младенцы с гестационным возрастом 32-29 недель (n=55). В каждой группе выделены младенцы антропометрические данные, которых соответствовали их гестационному возрасту (СГВ) – подгруппа А (1А=47, 2А=68, 3А=39) и малые к гестационному возрасту МГВ – подгруппа В (1В=35, 2В=32, 3В=16). При изучении влияния антенатального анамнеза и перинатальных патологий на уровень и динамику органоспецифических маркеров, новорожденные основной группы были подразделены на подгруппы с наличием и отсутствием соответствующего отягощающего фактора.

Критерии исключения: мертворожденные, новорожденные с бактериальными инфекциями, подтвержденными лабораторными методами и клинической манифестацией TORCH инфекций, с пороками развития (исключение – мелкие пороки развития, не представляющие угрозу для жизни ребенка), новорожденные от многоплодной беременности.

Оценка антенатального анамнеза проводилась на основании результатов проспективного обследования беременных, по-

ступивших в 5 родильный дом им. Ш. Алескеровой и ретроспективных данных матерей новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии им. К. Фараджевой.

Проведенное проспективное исследование включало ежедневную клиническую оценку состояния новорожденного на протяжении неонатального периода и в соответствии со сроками диспансеризации до 3-х летнего возраста.

Каждый младенец при рождении оценивался по шкале Апгар для уточнения тяжести перенесенной гипоксии. Физическое развитие новорожденных, соответствие их антропометрических показателей гестационному возрасту оценивали на основании центильных таблиц и в соответствии с таблицей, разработанной на кафедре Неонатологии под руководством профессора Н. Тагиева. Оценка состояния нервной системы и тяжесть энцефалопатии проводилось в течение первых 24 часов жизни по шкале, предложенной Sarnat H., Sarnat M., (1976) в модификации Stoll B., Kliegman R. (2004).

Всем новорожденным проводили нейросонографическое исследование с целью объективизации клинических признаков поражения ЦНС и наблюдения за трансформацией выявленных структурных церебральных нарушений. Геморрагические изменения оценивались согласно классификации, разработанной Papile, выделяющей 4 степени кровоизлияния в головной мозг. Диагноз перивентрикулярной лейкомаляции выставлялся на основании повышенной эхогенности перивентрикулярных зон с образованием мелких фронто-париетальных кист.

Наряду с нейросонографией проводился анализ данных Эхо КГ, ультразвукового исследование почек с оценкой морфометрических характеристик на аппарате с конвекционным датчиком с частотой 2,5 – 5,0 МГц, с измерением кровотока, рентгенологическое исследование грудной клетки и брюшной полости.

Для оценки функционального статуса новорожденных наряду с рутинными анализами в образцах периферической крови, взятых на 1-3 и 7-10 сутки жизни, были определены марке-

ры, отражающие как компенсаторно-защитные возможности, так и степень поражения органов и систем в ответ на гипоксическое повреждение:

Маркеры поражения нервной системы: нейроспецифическая энолаза (NSE) и антитела к NR2-рецепторам в сыворотке периферической крови (а NR2);

Маркеры поражения почек – молекула повреждения почек-1 (МПП-1), липокалин, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP) в моче, липокалин в крови;

Маркеры поражения кишечника – интестинальная форма белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), муцин (MUC-2), трефойл фактор (ITF) в сыворотке периферической крови, I-FABP в моче;

Маркеры поражение печени – печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), аланинаминотрансфераза (ALT), аспаратаминотрансфераза (AST) в сыворотке периферической крови;

Для оценки степени эндотоксинемии определяли уровень липополисахарид связывающего белка (LPB) в сыворотке периферической крови.

Для определения уровня органоспецифических маркеров в крови и в моче использован количественный метод, основанный на иммуноферментном анализе по методу «сэндвич».

Для выявления баланса кишечной микрофлоры проводили анализ каловых масс на дисбактериоз.

С целью исключения внутриутробных инфекций группы TORCH, как причины тяжести состояния новорожденного, использовалось серологическое исследование крови с помощью иммуноферментного анализа. Для исключения внутриутробного сепсиса проводилось бактериологическое исследование биологических сред и определение C-реактивного белка с первых суток жизни.

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ SPSS Statistics 20. Показатели групп сравнивались параметрическим – t-критерий Стьюдента (в случае нормальных распределений) и непараметрическим – U-критерий

Манна-Уитни методами анализов. Дисперсионный анализ проводился методом однофакторного анализа one-way ANOVA. Для оценки взаимосвязи клинико-лабораторных параметров использовали корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для создания прогностических алгоритмов определения риска заболеваемости в последующие годы жизни в зависимости от уровня органоспецифических маркеров нами был использован метод пошагового линейного регрессионного анализа. Для определения информативности (диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС)) и пороговых значений (cut off) исследуемых параметров применяли ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роль антенатальных факторов в формировании функциональных нарушений у маловесных новорожденных детей.

Новорожденные от матерей с отягощенным акушерским анамнезом (подгруппа ОАА+) по сравнению с новорожденными, родившимися у матерей без ОАА (подгруппа ОАА-) характеризовались достоверно низкой оценкой по шкале Апгар ($5,79 \pm 0,29$ против $6,46 \pm 0,16$, $p=0,048$), высокой частотой респираторных ($38,5\%$ против 25% , $p=0,041$) и микроциркуляторных ($53,8\%$ против $25,5\%$, $p<0,05$) расстройств. При этом достоверно более низкие показатели NSE в подгруппе новорожденных, от матерей с ОАА ($52,2 \pm 5,7$ нг/мл против $62,2 \pm 1,7$ нг/мл, $p=0,02$) могут свидетельствовать об адаптации структур головного мозга к стрессовым ситуациям, т.е. дети, подвергшиеся нескольким повреждающим воздействиям во внутриутробном периоде, демонстрируют менее выраженный ответ нейтроцитов на асфиксию в родах (табл.1).

Повышение уровня плазменного липокалина ($213,72 \pm 11,57$ нг/мл – у новорожденных подгруппы ОАА+, $152,12 \pm 31,01$ нг/мл – у новорожденных подгруппы ОАА-, $p=0,092$) с первых суток

жизни и LBP ($38,40 \pm 3,01$ нг/мл – у новорожденных подгруппы ОАА+, $28,17 \pm 2,9$ нг/мл – у новорожденных подгруппы ОАА-, $p=0,034$) к концу раннего неонатального периода (табл.2) свидетельствует о подверженности новорожденных от матерей с ОАА воспалительным процессам.

Таблица 1
Уровень NSE у новорожденных исследуемых групп
в динамике раннего неонатального периода

Показатель	Группа	Среднее	Стд. ошибка	95% ДИ		P	p1
				НГ	ВГ		
NSE 1-3 сутки	ОАА- (n=60)	57,6	2,2	53,0	62,1	<0,001	
	ОАА+ (n=16)	55,0	5,4	42,5	67,6	<0,001	0,844
	контроль (n=15)	25,0	1,8	21,3	28,8		
NSE 7-10 сутки	ОАА- (n=32)	62,2	1,7	58,7	65,8	<0,001	
	ОАА+ (n=19)	52,2	5,7	38,3	66,1	<0,001	0,018
	контроль (n=15)	17,5	1,1	15,3	19,8		

p-достоверность разницы по отношению к контрольной группе
p1-достоверность разницы между подгруппами основной группы

Таблица 2
Уровень LBP у новорожденных исследуемых групп
в динамике раннего неонатального периода

Показатель	Группа	Среднее	Стд. ошибка	95% ДИ		P	p1
				НГ	ВГ		
LBP на 1-3-и сутки	ОАА- (n=45)	31,67	2,59	26,45	36,88	<0,001	
	ОАА+ (n=24)	30,11	3,25	23,35	36,86	<0,001	0,914
	контроль (n=15)	7,92	1,14	5,59	10,25		
LBP на 7-10-е сутки	ОАА- (n=40)	28,17	2,91	22,21	34,14	<0,001	
	ОАА+ (n=21)	38,40	3,01	32,02	44,78	<0,001	0,034
	контроль (n=15)	14,85	1,80	11,17	18,53		

p-достоверность разницы по отношению к контрольной группе
p1-достоверность разницы между подгруппами основной группы

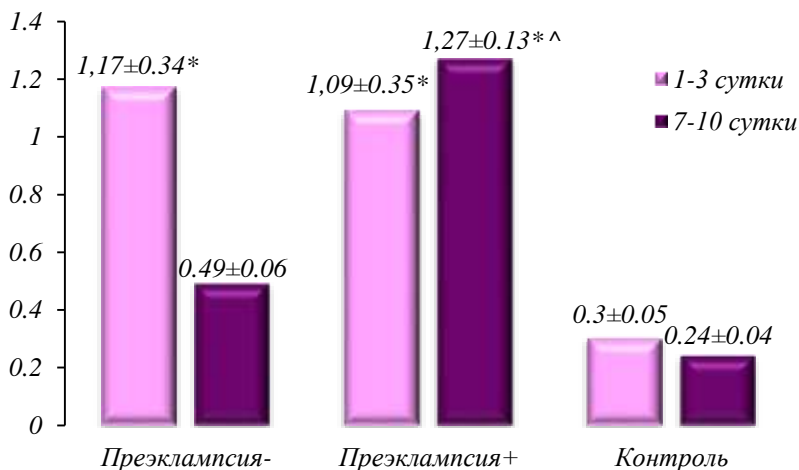
У новорожденных, матери которых страдали анемией во время настоящей беременности (подгруппа анемия+), асфиксия в родах (Апгар 5,17±0,32 – в подгруппе анемия+ против 6,09±0,28 – в подгруппе анемия -, $p=0,034$) и респираторный дистресс синдром (27,7% – в подгруппе анемия+ против 15,9% – в подгруппе анемия -, $p=0,11$), способствуют персистированию гипоксического состояния новорожденного в постнатальном периоде, что сопровождается более выраженным характером поражения органов. Ишемическое поражение кишечника, о чем свидетельствует высокая концентрация I-FABP в подгруппе анемия+ (11,15±5,46 нг/мл) по отношению, как к подгруппе анемия- (5,45±2,29 нг/мл), так и к контрольной группе (2,74±0,29 нг/мл), в свою очередь, индуцирует регенеративный ответ в виде повышения экспрессии треофил фактора (29,7±6,0 нг/мл – в подгруппе анемия+ против 18,4±7,2 нг/мл – в подгруппе анемия-, $p=0,29$), направленного на восстановление слизистого барьера кишечника и предотвращение бактериальной транслокации. Однако отсутствие параллельного повышения другого структурного компонента защитного слизистого барьера муцина-2 (11,1±1,4 нг/мл – в подгруппе анемия+ против 13,0±1,9 нг/мл – в подгруппе анемия-, $p=0,835$) указывает на несостоятельность этого компенсаторного механизма, что проявилось клинически в виде гастроинтестинального синдрома. Оценка состояния канальцевого аппарата почек новорожденных, родившихся у матерей с анемией, демонстрирует достоверно высокий уровень липокалина (181,2±10,9 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (90,3±4,5 нг/мл) и подгруппой новорожденных анемия- (85,8±5,4) ($p<0,001$). Плазменная концентрация печеночного FABP в подгруппе анемия+ (2,55±0,4 нг/мл) достоверно превышает значения такового в подгруппе анемия- (1,51±0,31 нг/мл, $p=0,02$).

При анализе перинатальных исходов детей, родившихся от матерей с гестозом, установлено, что беременность, осложненная преэклампсией, оказывает существенное влияние на состояние плода и новорожденного, ассоциируясь с задержкой развития плода (60,5% - в подгруппе преэклампсия+ против 27,3% - в

подгруппе преэклампсия -, $p=0,002$) и риском рождения детей в состоянии асфиксии ($5,22\pm 0,37$ - в подгруппе преэклампсия+ против $6,09\pm 0,28$ - в подгруппе преэклампсия -, $p=0,06$) с повышенной частотой летального исхода. Отсутствие статистически значимой разницы в уровне маркеров, отражающих органную дисфункцию между сравниваемыми подгруппами, свидетельствует о том, что независимо от причин, ее порождающих, хроническая гипоксия, являясь универсальным повреждающим фактором, оказывает выраженное неблагоприятное влияние на протекание метаболических и физиологических процессов в организме. Исключение составляют почки, повреждение которых, имеет более выраженный и стойкий характер у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. Поражение почек сопровождается одновременным вовлечением в патологический процесс гломерулярного и канальцевого аппарата. При этом в отличие от клубочковой фильтрации, поражение канальцевого эпителия имеет более пролонгированный характер. Исследование уровня МПП-1 выявило достоверное его повышение в подгруппах основной группы с первых дней жизни. Однако к 7-10-ым суткам жизни концентрация данного маркера в подгруппе преэклампсия - имела тенденцию к снижению, в то время как в группе новорожденных от матерей с преэклампсией уровень его продолжал оставаться на высоких значениях и достоверно отличался от показателей контрольной группы и подгруппы преэклампсия - ($p < 0,05$ – по отношению к подгруппе преэклампсия -; $p < 0,001$ – по отношению к контрольной группе) (график 1).

Уровень липокалина в моче у новорожденных подгруппы преэклампсия - не отличался от значений контрольной группы ($85,8\pm 5,5$ нг/мл против $90,3\pm 4,5$ нг/мл, $p=0,69$). В подгруппе же преэклампсия+ концентрация этого маркера ($167,1\pm 30,3$ -1-3 сутки, $163,1\pm 9,7$ нг/мл – 7-10 сутки) на протяжении первых десяти дней жизни достоверно превышала таковую в контрольной группе и в подгруппе преэклампсия- ($p < 0,001$). Преэклампсия и хроническая внутриутробная гипоксия приводят к сокращению числа нефронов с преобладанием эмбриональных клубочков у новорожденных. Таким образом, меньшая зрелость при рожде-

нии и более интенсивный характер развития в раннем постнатальном периоде способствуют большей чувствительности канальцевого эпителия почек к гипоксии.



Прим.: статистически значимая разница по отношению:

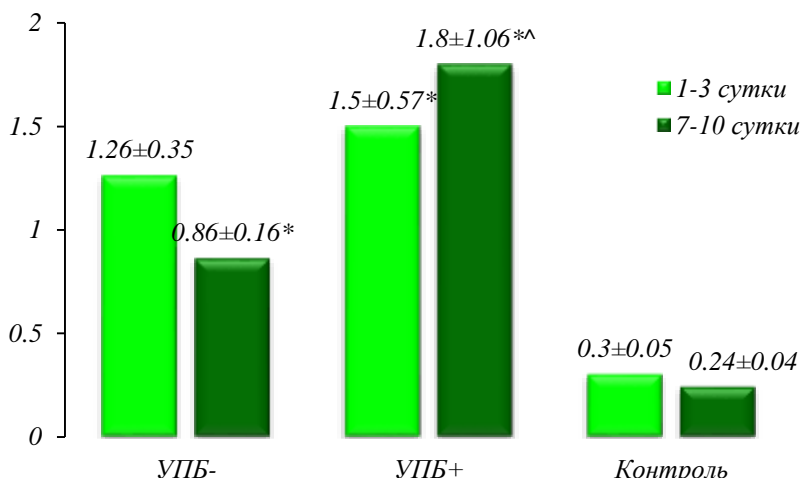
* – $p < 0,05$ – к контрольной группе

^ – $p < 0,05$ – к подгруппе сравнения.

График 1. Уровень МПП-1 у новорожденных исследуемых подгрупп.

В структуре перинатальной патологии новорожденных, родившихся у матерей с угрозой прерывания беременности (УПБ), обращает на себя внимание частота внутриутробной гипотрофии (50% - в подгруппе УПБ+, 45,9% - в подгруппе УПБ-, $p=0,04$). Мочевыделительная система новорожденных явилась наиболее чувствительной и ранимой при данной патологии беременности, что необходимо учитывать при ведении новорожденных, родившихся у матерей с УПБ. Хроническая гипоксия, как эндогенная причина воспаления, проявлялась стойким повышением мочевого концентрации липокалина ($212,2 \pm 6,8$ нг/мл – в подгруппе УПБ+, $151,5 \pm 14,7$ нг/мл – в подгруппе УПБ-, $p=0,01$). Высокая концентрация в моче маркера ишемии МПП-1 ($p=0,043$) на 7-10 сутки отражает состояние гистотоксической

гипоксии почечной ткани (график 2).



Прим.: статистически значимая разница по отношению:

* – $p < 0,05$ – к контрольной группе

^ – $p < 0,05$ – к подгруппе сравнения

График 2. Уровень МПП-1 у новорожденных исследуемых подгрупп.

Повышение мочевого LFABP у новорожденных от матерей с угрозой прерывания беременности ($12,68 \pm 2,05$ - в подгруппе УПБ+, нг/мл против $6,94 \pm 1,79$ нг/мл – в подгруппе УПБ-, $p=0,045$), с одной стороны, подтверждает наличие ишемии почек, а с другой стороны, является приспособительным механизмом в ответ на нарушение окисления жирных кислот при тканевой гипоксии.

Маловесные новорожденные, родившиеся через естественные родовые пути (подгруппа кесарево-) при осложненном течении беременности по сравнению с младенцами, извлеченными путем кесарева сечения (подгруппа кесарево+), характеризуются более выраженными дезадаптационными расстройствами раннего неонатального периода.

Перинатальный стресс, о чем свидетельствует низкая

оценка по шкале Апгар ($5,81 \pm 0,23$ – в подгруппе кесарево + против $5,12 \pm 0,24$ – в подгруппе кесарево-, $p=0,046$), вызывая каскад ишемически-опосредованных патологических процессов в органах и тканях, на фоне функциональной незрелости и неустойчивости структур головного мозга маловесных новорожденных, развивающихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии, неблагоприятно отражается на их неврологическом статусе и желудочно-кишечном тракте.

Новорожденные, родившиеся через родовые пути (подгруппа кесарево-), характеризуются достоверно высокой частотой синдрома угнетения функций ЦНС ($p=0,039$). При анализе данных, полученных при ультразвуковом и доплерографическом исследовании головного мозга, статистически значимой разницы в отношении ПВЛ между подгруппами не обнаружено, хотя, интравентрикулярное кровоизлияние 3-ей степени и дилатация боковых желудочков ($p=0,007$) выявлены, исключительно, у новорожденных, извлеченных вагинальным путем. В то же время иммунохимический анализ не выявил достоверного влияния метода родоразрешения на показатели, отражающие состояния ЦНС. Уровень антител к NMDA рецепторам при 1-ом измерении практически не отличался в сравниваемых подгруппах ($3,96 \pm 0,32$ нг/мл – в подгруппе кесарево-, $3,92 \pm 0,45$ – в подгруппе кесарево+, $p=0,99$). В динамике снижение уровня антител имело более выраженный характер у новорожденных при вагинальном родоразрешении ($3,36 \pm 0,32$ нг/мл – в подгруппе кесарево-, $3,72 \pm 0,73$ – в подгруппе кесарево+, $p=0,79$). Содержание же НСЕ в подгруппе кесарево+ имело некоторую тенденцию к снижению, а в подгруппе кесарево-, наоборот, к повышению ($55,6 \pm 2,9$ нг/мл – в подгруппе кесарево-, $66,1 \pm 2,4$ – в подгруппе кесарево+, $p=0,99$, 1-3 сутки; $60,75 \pm 2,5$ нг/мл – в подгруппе кесарево-, $58,75 \pm 3,64$ – в подгруппе кесарево+, $p=0,27$).

Клинические проявления гастроинтестинальных нарушений сопровождаются у новорожденных при вагинальном родоразрешении повышением маркера интестинальной ишемии IFABP ($5,56 \pm 0,94$ нг/мл – в подгруппе кесарево - против $3,14 \pm 0,9$ нг/мл – кесарево +, $p=0,08$) и продукта секреции бокаловидных

клеток ITF ($27,8 \pm 4,8$ нг/мл – в подгруппе кесарево- против $16,2 \pm 3,1$ нг/мл в подгруппе кесарево+, $p=0,05$), что демонстрирует выраженность ишемизации и воспалительных изменений в кишечнике. Таким образом, маловесные новорожденные, родившиеся через естественные родовые пути по сравнению с младенцами, извлеченными путем кесарева сечения при осложненном течении беременности, характеризуются более выраженными дезадаптационными расстройствами раннего неонатального периода. Проведение кесарева сечения является оправданным у маловесных новорожденных при наличии перинатального риска.

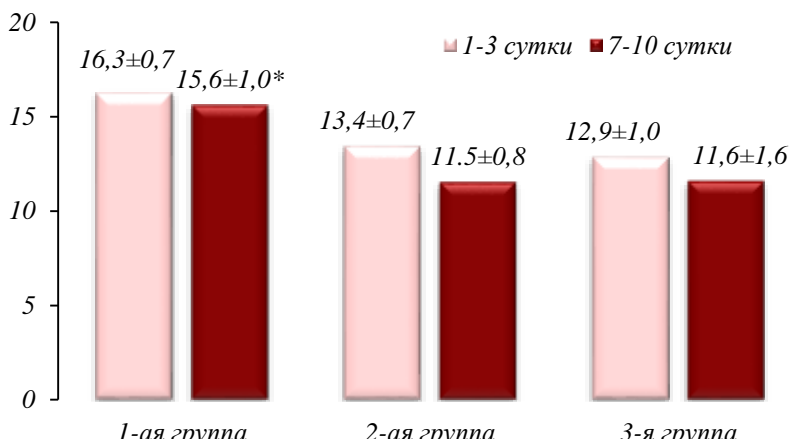
Особенности органной дисфункции в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении.

При анализе уровня органоспецифических маркеров в зависимости от гестационного возраста наиболее высокие значения молекулы повреждения почек (МПП-1) в первые сутки жизни установлены у доношенных новорожденных, дважды превышающие показатели недоношенных новорожденных ($1,66 \pm 0,14$ нг/мл - в 1-ой группе, против $1,02 \pm 0,11$ нг/мл – во 2-ой, $0,84 \pm 0,13$ нг/мл – в 3-ей группе, $p < 0,001$), что свидетельствует о более выраженном характере ответных реакций у зрелых детей в ответ на ишемизацию почечной ткани.

Плазменная концентрация L-FABP у новорожденных основных групп достоверно превышала показатели контрольных групп ($p > 0,05$). Хотя мы не выявили достоверных межгрупповых различий в зависимости от гестационного возраста, относительно высокая концентрация этого белка обнаружена у доношенных новорожденных ($2,69 \pm 0,41$ нг/мл), а самая низкая в группе глубоконедоношенных ($2,24 \pm 0,51$ нг/мл), что по-видимому, обусловлено низкими функциональными резервами печени у незрелых новорожденных детей.

Уровень MUC-2 у недоношенных новорожденных при первом измерении имеет практически одинаковые значения во 2-й и 3-й группах и достоверно уступает показателю доношенных детей. На 7-10 сутки разница между доношенными и недоношенными детьми приобретает статистическую значи-

мость, указывающая на низкую репаративную способность интестинального барьера у новорожденных, родившихся раньше срока ($p=0,05$) (график 3).



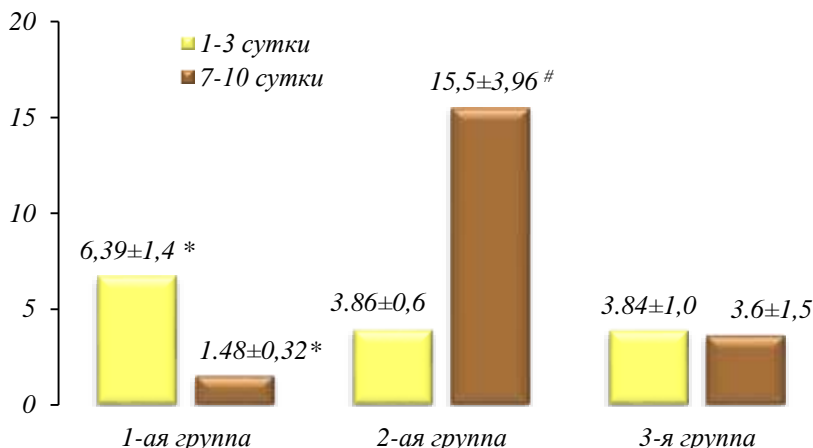
Прим.: * – статистически значимая разница между 1-ой и 2-ой группой ($p<0,01$)

График 3. Уровень муцина-2 в сравниваемых группах.

В отличие от секреторных муцинов, экспрессия интестинального треофил фактора в первые дни неонатального периода, как у доношенных, так и новорожденных, родившихся раньше срока, достоверно превышает показатели здоровых новорожденных ($p<0,05$). В динамике уровень этого маркера снижается во всех трех группах, оставаясь при этом выше показателей контрольных групп. 1-3 сутки характеризуются доминированием этого показателя в группе глубококондошенных детей, где ИТФ достоверно превышал значения не только одноименного показателя доношенных детей, но и новорожденных, входящих во 2-ую группу ($33,0\pm5,5$ нг/мл – в 3-ей группе против $25,8\pm4,2$ нг/мл – в 1-ой и $19,1\pm1,8$ нг/мл – во 2-ой группе новорожденных, $p<0,05$).

Наиболее высокий уровень ИФАВР в начале неонатального периода отмечается у доношенных новорожденных, что, по-видимому, связано со способностями зрелых энтероцитов выра-

батывать этот белок. В динамике уровень этого показателя у доношенных новорожденных, снижаясь в 3,7 раза, не отличается от показателей здоровых новорожденных ($1,48 \pm 0,32$ нг/мл против $2,95 \pm 0,33$, $p=0,98$). Во 2-й группе содержание этого белка резко нарастает ($15,49 \pm 3,96$ нг/мл), достоверно отличаясь от показателя первых суток и 7-10 суток по сравнению с соответствующим показателем 1-ой и 3-й групп ($p=0,001$) (график 4).



Прим.: статистически значимая разница между:

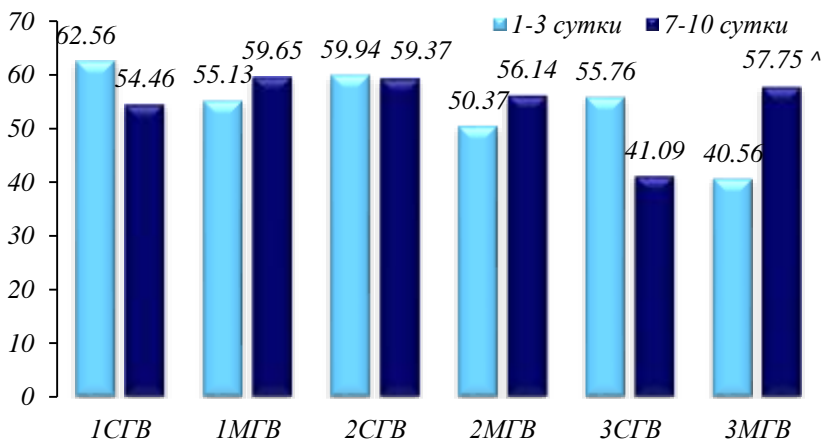
*- $p < 0,05$ – 1-ой и 2-ой группой; # - $p < 0,05$ – 2-ой и 3-ей группой

График 4. Уровень сывороточного IFAVP в сравниваемых группах.

При сравнении уровня органоспецифических маркеров в зависимости от соответствия массы тела гестационному возрасту установлено достоверно высокое значение NSE в МГВ подгруппе глубоконедоношенных новорожденных по сравнению с уровнем этого маркера в СГВ подгруппе ($p=0,008$) (график 5).

При оценке состояния почек концентрация молекула повреждения почек-1 (МПП-1) у СГВ подгруппы 1-ой группы достоверно превышает показатели МГВ новорожденных на первые сутки жизни ($2,06 \pm 0,2$ нг/мл против $1,19 \pm 0,14$ нг/мл, $p=0,002$). В динамике уровень этого маркера у СГВ новорожденных резко

уменьшается, в то время как у новорожденных малых к гестационному возрасту остается на высоких цифрах (1,97 нг/мл), статистически значимо, превышая значения подгруппы СГВ ($0,7 \pm 0,076$, $p < 0,001$).



Прим.: ^ – статистически значимая разница между подгруппами 3-ей группы ($p < 0,05$).

График 5. Уровень NSE в подгруппах основной группы.

Анализ уровня плазменной и мочевой концентрации липокалина между СГВ и МГВ подгруппами показал, что 1-3 сутки характеризуются достоверно высоким уровнем плазменной концентрации липокалина в подгруппе СГВ ($177 \pm 40,6$ нг/мл против $80,7 \pm 41,9$ нг/мл в СГВ подгруппе, $p = 0,012$), тогда как к 7-10 суткам плазменная концентрация этого вещества в 2,5 раза нарастает в МГВ подгруппе ($168,0 \pm 33,7$, $p = 0,05$), незначительно превышая показатели СГВ новорожденных ($p > 0,05$). Во второй группе при первом измерении уровень липокалина в крови в МГВ подгруппе ниже, а при втором измерении значение этого маркера достоверно повышаясь ($p = 0,05$), становится выше показателей новорожденных СГВ подгруппы при отсутствии значимой разницы между подгруппами ($p = 0,89$). Повышение концентрации маркеров поражения почек в динамике раннего неона-

тального периода свидетельствуют о высокой чувствительности и ранимости канальцевого аппарата почек новорожденных малых к гестационному возрасту, что по-видимому обусловлено недостаточным количеством корковых нефронов и неспособностью незрелых почек быстро адаптироваться к повышенным метаболическим нагрузкам постнатального онтогенеза.

Уровень LFABP в моче в МГВ подгруппе 1-ой группы десятикратно, а во 2-й группе более, чем двукратно превышает аналогичные показатели СГВ новорожденных ($8,97 \pm 3,31$ нг/мл против $0,83 \pm 0,24$ нг/мл, $p=0,63$ – 1-ая группа; $10,23 \pm 3,82$ нг/мл против $4,56 \pm 1,08$ нг/мл, $p=0,75$ – 2-ая группа) при отсутствии статистической значимости между подгруппами. В 3-ей группе уровень этого маркера у МГВ младенцев, напротив, достоверно ниже показателя новорожденных, соответствующих гестационному возрасту ($12,94 \pm 4,36$ нг/мл – в СГВ подгруппе против $2,29 \pm 0,67$ нг/мл – в МГВ подгруппе, $p=0,43$). Динамика плазменной концентрации этого белка (пLFABP) характеризуется достоверным снижением в МГВ подгруппе доношенных новорожденных ($p < 0,05$).

Статистически значимые отличия в отношении содержания маркера интестинальной ишемии (IFABP) выявлены между подгруппами 2-ой группы. У недоношенных новорожденных 2-ой группы, концентрация этого маркера увеличивается в 2,4 раза в СГВ подгруппе и 8,8 раза у новорожденных малых к гестационному возрасту, с достоверностью этого увеличения в МГВ подгруппе ($9,97 \pm 4,28$ нг/мл – в СГВ подгруппе против $24,9 \pm 6,83$ нг/мл – в МГВ подгруппе, $p=0,05$). По-видимому, начало энтерального вскармливания на фоне незрелости пищеварительного тракта у новорожденных малых к гестационному возрасту сопровождаются гемодинамическими нарушениями и ишемизацией кишечника.

Уровень основных компонентов мукозального секрета у новорожденных малых к гестационному возрасту на 1-3 дни постнатального периода превышает уровень одноименных показателей в подгруппе СГВ. Достоверный характер эта разница имела в отношении муцина 1-ой группы ($20,6 \pm 0,1$ нг/мл против

15,2±0,7, p=0,035) в, в отношении ITF во 2-ой группе (54,1±2,8 нг/мл против 19,8±3,7 нг/мл, p<0,001). В динамике мы наблюдали снижение этих показателей у новорожденных малых к гестационному возрасту (41,4±8,4 нг/мл 1-3 сутки, 15,7±2,7 нг/мл – на 7-10 сутки жизни, p<0,05).

Таким образом, хроническая гипоксия характеризуется наличием полиорганных, мультифункциональных нарушений, проявляющихся на системном уровне. Их выраженность зависит от длительности и тяжести воздействия неблагоприятного фактора. При отсутствии достоверности разницы в отношении нейроспецифических маркеров в 1-ой и 2-ой группе, динамика их содержания в 3-ей группе указывает на отсроченный характер поражения ЦНС у глубоконе доношенных новорожденных малых к гестационному возрасту. Поражение почек у МГВ новорожденных зависит от гестационного возраста. Высокие с первых дней жизни значения МПП-1 и липокалина в сочетании с повышением мочевого LFABP по сравнению с новорожденными, соответствующими гестационному возрасту, в 1-й и 2-й группе указывают, что поражение канальцевого аппарата почек, сопровождается подключением антиоксидантной защиты. В 3-й группе снижение мочевого LFABP при повышении маркеров почечной ишемии, демонстрирует несостоятельность компенсаторных механизмов у глубоконе доношенных новорожденных малых к гестационному возрасту. Характерной особенностью интестинальной дисфункции у МГВ новорожденных явилось истощение защитных компонентов слизистого барьера на фоне ишемии кишечника наиболее выраженное во 2-й группе младенцев. Достоверное повышение маркера антиэндоксиновой защиты у глубоконе доношенных младенцев малых к гестационному возрасту отражает выраженность бактериальной транслокации в этой группе новорожденных.

Влияние перинатальных патологий на характер и выраженность органических дисфункций

Установлено, что для маловесных новорожденных, подверженных острой асфиксии в родах, характерна высокая выявляемость органических и системных нарушений постгипоксического

генеза. Высокие на первые дни жизни уровни, как NSE ($60,86 \pm 2,6$ нг/мл в подгруппе асфиксия +, $47,49 \pm 9,4$ нг/мл в подгруппе асфиксия-, $25,03 \pm 1,83$ нг/мл – в контрольной группе), так и aNR2 ($4,46 \pm 0,83$ нг/мл в подгруппе асфиксия +, $3,06 \pm 0,45$ нг/мл в подгруппе асфиксия-, $1,13 \pm 0,05$ нг/мл – в контрольной группе), свидетельствуют, что перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов вследствие некроза и/или апоптоза, нарушению целостности структуры гематоэнцефалического барьера, попаданию в системный кровоток мозговых антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку антимозговых антител.

Расстройства системного и периферического кровообращения, нарушения поглощения и доставки кислорода к тканям, сопровождающие перинатальную асфиксию, развивают ряд патофизиологических и патобиохимических каскадов, приводящих к вторичному повреждению паренхимы почек. Мочевой липокалин на 1-3-ые сутки у новорожденных, подверженных острой асфиксии, почти двукратно превышает показатели подгруппы асфиксия- ($178,8 \pm 69,1$ - у новорожденных асфиксия +, $99,3 \pm 14,8$ – у новорожденных асфиксия -, $p=0,05$). Поражение почечной ткани у новорожденных, родившихся в состоянии острой асфиксии, сопровождается напряжением процессов антиоксидантной защиты в почечной ткани, о чем свидетельствует повышение уровня мочевого L-FABP, достоверно превышающего показатель контрольной группы и подгруппы асфиксия- ($17,02 \pm 3,4$ нг/мл – в подгруппе асфиксия+, $6,3 \pm 0,6$ нг/мл – в подгруппе асфиксия-, $p=0,046$).

Вовлечение в патологический процесс желудочно - кишечного тракта (ЖКТ) является логичным итогом тяжелого гипоксического поражения. Причиной поражения ЖКТ являются нарушения гемодинамики, в том числе, и региональной со снижением кровообращения в брыжеечных артериях в первые минуты жизни у новорожденных, перенесших асфиксию. Интестинальная ишемия и ответная воспалительная реакция, о чем свидетельствует достоверное повышение мочевого IFABP ($5,06 \pm 0,2$

нг/мл – в подгруппе асфиксия+, $0,76 \pm 0,1$ нг/мл – в подгруппе асфиксия-, $p < 0,05$) и ITF ($37,3 \pm 9,0$ нг/мл – в подгруппе асфиксия+, $15,58 \pm 3,7$ нг/мл, $p = 0,05$) в подгруппе новорожденных, подверженных острой асфиксии в родах, не сопровождается компенсаторным повышением маркера антиэндотоксиновой агрессии. Асфиксия маловесных новорожденных характеризуется этапностью развития органной патологии с ранним вовлечением в процесс центральной нервной системы и почек и отсроченным повреждением интестинального барьера.

Далее при изучении влияния характера поражения ЦНС на уровень и динамику органоспецифических маркеров, установлено наличие высоких показателей нейроспецифических белков у новорожденных основной группы, что отражает наличие деструктивных изменений в ЦНС на клеточном уровне, даже при отсутствии изменений на нейросонографии. Высокие значения антител к NR2 ($6,76 \pm 1,23$ нг/мл – у новорожденных с ПВЛ, $3,34 \pm 0,04$ нг/мл – у новорожденных без структурных изменений на нейросонографии, $p < 0,05$) и LBP ($45,54 \pm 0,91$ – у новорожденных с ПВЛ, $27,72 \pm 3,06$ нг/мл – у новорожденных без структурных изменений на нейросонографии, $p < 0,05$) отражают более глубокий и сочетанный характер повреждения (гипоксия-ишемия, воспаление) ЦНС при перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Высокие значения IFABP у новорожденных с геморрагическим поражением ЦНС ($8,01 \pm 1,22$ нг/мл – у новорожденных с геморрагическим характером поражения, $2,02 \pm 0,57$ нг/мл – у новорожденных без структурных изменений на нейросонографии, $p = 0,08$) на 1-3 сутки и повышение этого показателя к 7-10 суткам ($8,47 \pm 3,39$ нг/мл) обусловлено, по-видимому, реперфузионными осложнениями в ответ на энтеральное питание, интестинальную колонизацию после периода длительного кислородного голодания. Высокий уровень ITF ($39,12 \pm 7,62$ нг/мл против $16,7 \pm 5,3$ нг/мл, $p = 0,03$) в сочетании с низкой концентрацией MUC2 ($12,47 \pm 1,64$ нг/мл против $17,43 \pm 1,09$ нг/мл, $p = 0,04$) отражает истощение секреторной функции бокаловидных клеток у новорожденных со структурными изменениями при сохранении стимулирующего влияния ITF на муцинообразование.

Нарушение взаимоотношения муцинов и треофайлового фактора снижает защитные свойства муцинов и регенераторный потенциал слизистой оболочки толстого кишечника у больных с тяжелой степенью поражения ЦНС.

С целью выявления влияния РДС на уровень органоспецифических маркеров новорожденные основной группы разделены на 2 подгруппы: 1-ая подгруппа с наличием респираторного дистресс синдрома (РДС+), 2-ая подгруппа без наличия данного синдрома (РДС-). У новорожденных с РДС уровень антител к NR2 на первые сутки жизни ($3,76 \pm 0,24$ нг/мл) выше показателей контрольной группы ($1,13 \pm 0,05$ нг/мл), но достоверно ниже значений новорожденных без респираторных нарушений ($3,76 \pm 0,24$ нг/мл, $p < 0,05$), несмотря на высокую частоту кровоизлияний в головной мозг у новорожденных с РДС. По-видимому, это обусловлено низким иммунным ответом незрелых новорожденных, составляющих эту подгруппу. В динамике уровень этого маркера уменьшается в обеих подгруппах новорожденных, но в подгруппе новорожденных без РДС это уменьшение имеет более выраженный характер и выравнивается с показателем детей с респираторными нарушениями ($p_{1-2} = 0,044$ – для 1-3-х суток жизни, $p_{1-2} = 0,644$ – для 7-10-х суток жизни). Уровень другого нейроспецифического маркера (NSE) при первом измерении также преобладает в подгруппе новорожденных без РДС. Несмотря на то, что динамика этого показателя по подгруппам имеет разнонаправленный характер с повышением в подгруппе с РДС и снижением у новорожденных без РДС, достоверных различий между подгруппами не установлено ($52,87 \pm 4,1$ нг/мл – в 1-ой подгруппе, $59,4 \pm 3,3$ нг/мл – во 2-ой подгруппе, $p_{1-2} = 0,630$ – для 1-3-х суток жизни; $61,85 \pm 3,8$ нг/мл – в 1-ой подгруппе, $56,5 \pm 5,8$ нг/мл – во 2-ой подгруппе, $p_{1-2} = 0,220$ – для 7-10-х суток жизни). Высокие значения МПП-1 у новорожденных обеих подгрупп на первые сутки жизни указывают на поражение апикальной мембраны проксимальных канальцев почек, являющейся зоной наиболее чувствительной к воздействию повреждающих факторов. В динамике уровень этого маркера у новорожденных без РДС, снижаясь двукратно, не отличается достоверно от по-

казателей контрольной группы, тогда как в группе младенцев с РДС, персистенция гипоксии на фоне дыхательных нарушений, поддерживает ишемическое состояние этого органа, о чем свидетельствует достоверно высокие значения этого показателя по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) ($1,17 \pm 0,37$ нг/мл – в 1-ой подгруппе, $1,06 \pm 0,26$ нг/мл – во 2-ой подгруппе, $0,98 \pm 0,27$ нг/мл – в контрольной группе, $p = 0,612$ – между 1-ой и 2-ой подгруппой для 1-3-х суток жизни; $0,98 \pm 0,27$ нг/мл – в 1-ой подгруппе, $0,53 \pm 0,23$ нг/мл – во 2-ой подгруппе, $0,24 \pm 0,04$ нг/мл – в контрольной группе, $p = 0,182$ – между подгруппами основной группы для 7-10-х суток жизни). В то же время уровень в моче печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты и редуцирующего процессы перекисного окисления в условиях ишемии/реперфузии, низкий у новорожденных с РДС по отношению к подгруппе младенцев без РДС ($9,1 \pm 2,0$ нг/мл против $22,7 \pm 8,1$ нг/мл, $p = 0,154$ – для 1-3-х суток жизни, $7,2 \pm 1,6$ нг/мл против $13,73 \pm 4,4$ нг/мл, $p = 0,175$ – для 7-10-х суток жизни). Концентрация этого белка в крови также характеризуется достоверным снижением к концу первой недели жизни именно у новорожденных с РДС ($p < 0,05$) ($2,31 \pm 0,29$ нг/мл – в 1-ой подгруппе, $2,66 \pm 0,79$ нг/мл – во 2-ой подгруппе, $1,57 \pm 0,08$ – в контрольной группе нг/мл, $p_{1-2} = 0,725$ – для 1-3-х суток жизни; $1,32 \pm 0,20$ нг/мл – в 1-ой подгруппе, $2,46 \pm 0,83$ нг/мл – во 2-ой подгруппе, $0,86 \pm 0,10$ нг/мл – в контрольной группе, $p_{1-2} = 0,269$ – для 7-10-х суток жизни). Уровень I-FABP на 1-3 сутки жизни у новорожденных обеих подгрупп, подверженных гипоксии, превышает одноименный показатель контрольной группы, как в плазме, так и в моче. В динамике значение этого маркера у новорожденных с РДС увеличивается в 2 раза, но достоверное повышение его к 7-10 суткам жизни отмечается в группе новорожденных без респираторных нарушений ($p < 0,05$), что свидетельствует о значительной ишемизации слизистой кишечника именно в этой подгруппе (график 6). Определенную роль в отсутствии резкого повышения I-FABP, по-видимому, играет также более позднее начало энтерального питания у новорожденных с РДС ввиду тяжести респираторных нарушений.

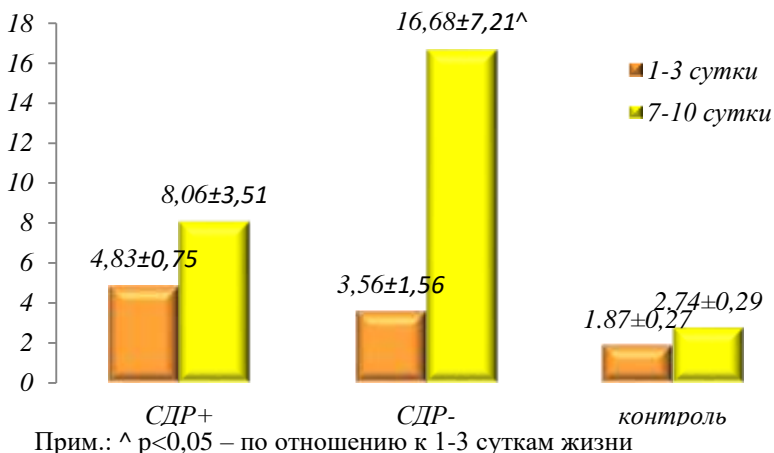


График 6. Плазменная концентрация IFABP у новорожденных с респираторным-дистресс синдромом.

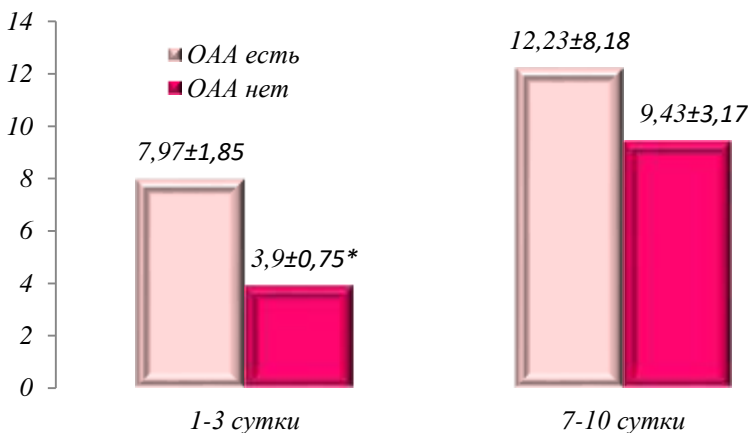
Анализ уровня муцина (14,55±1,13 нг/мл – в 1-ой подгруппе, 16,16±1,13 нг/мл – во 2-ой подгруппе, 17,6±1,38 – в контрольной группе нг/мл, $p_{1-2}=0,326$ – для 1-3-х суток жизни, 10,77±1,6 нг/мл – в 1-ой подгруппе, 14,84±1,36 нг/мл – во 2-ой подгруппе, 15,69±1,56 нг/мл – в контрольной группе $p_{1-2}=0,107$ – для 7-10-х суток жизни), обеспечивающего вязко-эластические свойства слизистого барьера кишечника, выявляет статистически значимое снижение к концу раннего неонатального периода по сравнению с первыми сутками жизни у новорожденных с респираторным дистресс синдромом ($p<0,05$). По-видимому, это обусловлено быстрым истощением бокаловидных клеток на фоне их незрелости из-за низкого гестационного возраста новорожденных, составляющих эту подгруппу.

Таким образом, отличительной чертой функциональных нарушений у новорожденных с респираторными нарушениями является то, что эти изменения в данной подгруппе младенцев происходят на фоне сниженной антиоксидантной защиты, что может еще более усугубить повреждения структурно-

функциональных свойств клеточных мембран, затягивая процессы восстановления.

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП), «обкрадывая» спланхничный кровоток и вызывая мезентериальную гипоперфузию ассоциируется с повышенным риском ишемического повреждения слизистой оболочки кишечника (график 7). Достоверно высокие значения IFABP ($p=0,03$) ассоциируются недостаточной секреторной активностью бокаловидных клеток, выражающееся в статистически значимом снижении ITF ($15,0 \pm 0,63$ нг/мл в подгруппе с ГЗФАП, против $35,8 \pm 4,9$ нг/мл, $p=0,014$).

Наряду с изучением влияния открытого артериального протока на функциональный статус органов и систем маловесных новорожденных, мы также провели анализ уровня органоспецифических маркеров в зависимости от продолжительности симптома «белого пятна», являющегося косвенным маркером периферического кровотока. В зависимости от времени «наполнения капилляров», новорожденные основной группы были разделены на 3 подгруппы.



Прим.: * – статистически значимая разница между подгруппами ($p < 0,05$).

График 7. Плазменная концентрация IFABP у новорожденных с открытым артериальным протоком.

В первую подгруппу включены 12 новорожденных с продолжительностью симптома «белого пятна» 0–3 секунды, во 2-ю

подгруппу – 34 новорожденных с продолжительностью симптома «белого пятна» 4–6 секунд, в 3-ю подгруппу – 14 новорожденных с продолжительностью симптома «белого пятна» 7–10 секунд. В нашем исследовании в первые сутки постнатального периода уровень NSE и антител к NR2-рецепторам у новорожденных 2-й ($3,9 \pm 0,28$ ммоль/л – aNR2, $114,9 \pm 6,7$ ммоль/л – NSE) и 3-й ($3,4 \pm 0,37$ ммоль/л – aNR2, $129,5 \pm 1,5$ ммоль/л – NSE) подгрупп несколько превышали аналогичные показатели 1-й подгруппы ($2,8 \pm 0,48$ ммоль/л – aNR2, $95,9 \pm 17,9$ ммоль/л – NSE), при отсутствии достоверности разницы ($p > 0,05$). В отличие от маркеров поражения нервной системы уровень МПП-1, указывающий на острый ишемический некроз почечных канальцев, у новорожденных 3-й подгруппы достоверно ($p < 0,05$) превышает таковой в 1-й подгруппе ($0,35 \pm 0,06$, $0,9 \pm 0,04$ ммоль/л – показатели 1-й и 3-й подгруппы соответственно). При оценке уровня мочевого NGAL, чувствительного предиктора острого повреждения почек, установлены более высокие значения этого вещества у новорожденных как 2-й ($180,3 \pm 22,8$), так и 3-й подгруппы ($173,7 \pm 31,6$) по сравнению с 1-й подгруппой младенцев ($69,23 \pm 15,8$), но статистической значимости эта разница не имеет. Уровень секретов бокаловидных клеток, образующих защитный слизистый гель на поверхности эпителиальных клеток кишечника, имеет разнонаправленный характер в исследуемых группах. Как во 2-й ($33,6 \pm 5,7$ ммоль/л), так и в 3-й подгруппе ($51,3 \pm 2,9$ ммоль/л) ITF в первые дни жизни имеет достоверно высокие значения по сравнению с новорожденными 1-й подгруппы ($12,9 \pm 3,7$, $p < 0,05$). В противоположность этому уровень муцина-2, снижаясь к концу раннего неонатального периода в 2,7 раза у новорожденных 3-й подгруппы ($6,87 \pm 2,75$ ммоль/л), достоверно отличается от показателей 1-й подгруппы ($16,20 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,05$), что не исключает снижение регенераторного потенциала слизистой оболочки кишечника у новорожденных с выраженными перфузионными нарушениями. Таким образом, симптом «белого пятна», являющийся косвенным маркером эндотелиальной дисфункции и гипоперфузии, может быть использован в качестве дополнительного метода, позволяющего оце-

нить состояние отдельных органов и систем и провести своевременную коррекцию расстройств периферического кровотока в условиях перинатальной гипоксии.

Повышение уровня маркера мезентериальной ишемии (IFABP) в группе новорожденных с гастроинтестинальными нарушениями ($21,84 \pm 0,84$ нг/мл против $6,44 \pm 2,7$ нг/мл, $p=0,04$), сопровождается напряженностью антиэндотоксинового иммунитета ($39,1 \pm 6,4$ нг/мл против $28,8 \pm 2,1$ нг/мл, $p=0,05$) и отсутствием компенсаторных механизмов защиты слизистого слоя кишечника в виде повышения уровня MUC и ITF, что снижает протективные свойства муцинов и регенераторный потенциал слизистой оболочки толстого кишечника у маловесных новорожденных.

Диагностическая и прогностическая значимость органоспецифических маркеров

Для оценки значимости изучаемых маркеров в диагностике гипоксического поражения ЦНС, печени, почек и кишечника нами проведен ROC анализ с вычислением чувствительности, специфичности и порогового значения каждого биомаркера (табл. 3).

При анализе данных ROC кривых наибольшая площадь под ROC кривыми как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных установлена для антител к глутаматным рецепторам, что свидетельствует как о диагностической значимости этого показателя, так и большей по сравнению с другими органами уязвимости ЦНС в условиях кислородного голодания.

Высокая чувствительность и специфичность позволяют оценивать эту модель идеальной. Балансовая точность диагноза ($BAD = \frac{PPV + NPV}{2}$) при использовании aNR2 составляет 97,85. Диагностической значимостью для поражения почек у доношенных новорожденных служил мочевой липокалин, в группе недоношенных – наряду с мочевым липокалином, достоверный результат рассчитан также в отношении МПП-1.

Таблица 3

Площади под ROC-кривыми исследованных биомаркеров в сыворотке венозной крови на 1-3 день жизни недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС

Биомаркер	Площадь под ROC кривой	P	ДП	Чувствительность %	Специфичность %	Sn + Sp	BAD
aNR2	0,997	<0,001	1,57	100	96,4	1,96	98,75
NSE	0,522	0,738	46,43	92,3	29,9	1,93	61,1
пLFABP	0,577	0,286	2,427	41	100	1,41	77,45
МПП-1	0,705	0,01	0,235	76,9	75,0	1,52	71,7
пЛипокалин	0,587	0,217	145,7	32,6	96,4	1,29	70,75
мЛипокалин	0,341	0,018	57	54,5	85,7	1,4	68,6
мLFABP	0,512	0,873	8,49	41,4	100	1,41	81,3
LBP	0,937	<0,001	11,13	0,98	85,7	1,84	94,3
пIFABP	0,569	0,334	3,164	41,5	92,9	1,34	70,75
мIFABP	0,857	<0,001	0,72	83,3	100	1,83	95,15
ITF	0,703	0,01	18,35	65,4	92,9	1,58	74,55
Muc-2	0,356	0,068	11,7	44,4	92,9	1,37	81,9

В отношении маркеров поражения кишечника достоверностью обладали для доношенных новорожденных мочевого IFABP, трефойл фактор и муцин. Для недоношенных – только первые два фактора. Наибольшая площадь под ROC кривой установлена для uFABP.

Для более глубокого понимания патогенеза функциональных нарушений у маловесных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы мы провели корреляционный анализ между маркерами поражения ЦНС и периферических органов. Проведенная математико-статистическая оценка связи между содержанием антител к NR2, измеренным на первые сутки, и уровнем МПП-1 ($r=0,33$, $p=0,05$), плазменными концентрациями липокалина ($r=0,38$, $p=0,045$) и LFABP ($r=0,36$, $p=0,025$), а также мочевого концентрацией IFABP ($r=0,55$, $p=0,036$), характеризуются достоверной положительной зависимостью, свидетельствующей об общности патогенетических механизмов развития гипоксически-ишемических пораже-

ний нейрона, эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек, эритроцитов и гепатоцитов. Положительная корреляция между уровнем LBP на 1-3 сутки и интестинальным FABP на 7-10 сутки ($r=0,51$, $p=0,043$) не исключает тот факт, что под влиянием эндотоксина происходит снижение кровотока, сопровождающееся интестинальной ишемией. Повреждение кишечника по типу ишемии может вызывать, в свою очередь, поражение органов через активацию нейтрофилов. Прямая зависимость между IFABP и плазменным липокалином ($r=0,37$, $p=0,03$), источником, которого могут быть наряду с почками и активированные нейтрофилы, подтверждает это предположение. Прямая достоверная корреляция между LBP и плазменной концентрацией печеночного FABP ($r=0,32$, $p=0,023$), и содержанием в крови креатинина в первые дни жизни доказывает роль эндотоксиновой агрессии в поражении печени и почек, наряду с гипоксией.

Таким образом, органная дисфункция у новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии, обусловлена, с одной стороны, нарушением центральных механизмов регуляции функционального статуса периферических органов, с другой стороны эндотоксиновой агрессией.

Для подтверждения прогностической значимости изучаемых нами маркеров в диагностике перинатальных патологий мы провели регрессионный анализ. При попытке прогнозирования перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочковых кровоизлияний, являющихся тяжелыми последствиями перинатальной гипоксии, мы выявили, что высокая концентрация антител к NR2 рецепторам в первые дни жизни является достоверным фактором формирования ПВЛ (табл. 4).

Таблица 4
Прогнозирование перивентрикулярной лейкомаляции

	B	Стд. Ошибка	Вальд	p	Exp (B)
aNR2 1-3 сутки	0,536	0,241	4,955	0,026	1,709
aNR2 7-10 сутки	0,295	0,305	0,938	0,333	1,344
NSE 1-3 сутки	0,063	0,048	1,732	0,188	1,065
NSE 7-10 сутки	-0,058	0,043	1,784	0,182	0,944

При оценке влияния LFABP, измеренного на 1-3 сутки жизни на показатели аминотрансфераз и фракции билирубина, измеренных на 5-7 сутки жизни, статистически значимой модели не получено. Учитывая, что коэффициент де Риттиса лучше, чем значения АЛТ и АСТ, взятые в отдельности, отражает влияние перинатального стресса на функциональный статус гепатоцитов, мы изучили взаимосвязь LFABP с этим коэффициентом и получили достоверную регрессию. Высокие в первые дни значения LFABP коррелируют с низкими значениями коэффициента де Риттиса, указывающими на дестабилизацию мембран гепатоцитов ($p=0,048$).

При сравнении предиктивной значимости маркеров поражения почек мы обнаружили, что плазменный липокалин имеет достоверную прямую взаимосвязь с уровнем креатинина ($p=0,033$) и отрицательную с уровнем альбумина ($p=0,015$). В тоже время мы не установили статистически значимой зависимости креатинина от мочевых концентраций липокалина, МПП-1 и LFABP ($p>0,05$). Высокие концентрации этих маркеров имели прогностический характер в отношении ренальной перфузии (табл. 5).

Таблица 5

Выделенные биомаркеры, влияющие значение индекса резистентности и их коэффициенты регрессии

Независимые переменные	Beta	B	P-level
мЛипокалин	0,359	0,002	0,018
МПП-1	0,339	0,190	0,011
мLFABP	0,322	0,005	0,033

Учитывая сведения о негативном влиянии LPS на кровоток в почечной артерии посредством увеличения соотношения нитритов к нитратам в крови, что в свою очередь, повышая уровень оксида азота, способствует вазодилатации и снижению ренального кровотока, мы составили регрессионную модель зависимости индекса резистентности почечной артерии от уровня LBP, измеренного в первые дни жизни. Высокие концентрации липополисахаридсвязывающего белка приводят к вазодилатации в

передней почечной артерии, что, возможно, отражается на СКФ (табл. 6). Этим можно и объяснить наличие указанной выше достоверной прямой корреляции между LBP и креатинином.

Таблица 6

Влияние LBP в динамике неонатального периода на индекс резистентности в почечной артерии

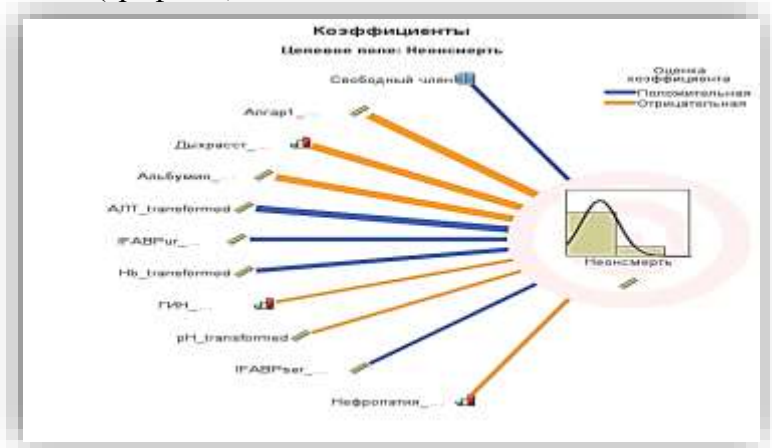
Независимые переменные	Бета	B	P-level
LBP, 1-3 сутки	0,679	1,432	0,025
LBP, 7-10 сутки	0,224	0,522	0,047

Еще одним патологическим состоянием, осложняющим течение неонатального периода является некротический энтероколит (НЭК). Проведенный регрессионный анализ выявил, положительную регрессию между LBP, измеренным в первые дни жизни и НЭК ($p=0,05$, ОШ=1,03, $\chi^2=3,5$). Обнаруженная закономерность позволяет использовать LBP в качестве предиктора развития НЭК и провести выбор тактики лечения маловесных новорожденных детей.

Прогнозирование летального исхода

Анализ состояния младенческой смертности на современном этапе свидетельствует о том, что наибольшие потери детей до 1 года смещаются в неонатальный период жизни ребенка. При сравнительном анализе клинико-лабораторных данных выживших и умерших новорожденных установлены выраженные метаболические сдвиги в виде дисэлектролитемии, гипоальбуминемии (30% - в группе выживших, 60% - в группе умерших), гипо- (30% - в группе выживших, 73% - в группе умерших) и гипергликемии в группе умерших детей (2% - в группе выживших, 6% - в группе умерших). Интерпретация газового состава крови этих детей указывает на гипервентиляционный вариант дыхательной недостаточности в группе выживших детей (72,73%) и гипоксемический или паренхиматозный тип в группе умерших детей (100%), сопровождающийся снижением суммарной функционирующей поверхности альвеолярно-капиллярных мембран и выраженным нарушением вентиляционно-

перфузионных взаимоотношений. Для прогнозирования летального исхода маловесных новорожденных в данном исследовании построена регрессионная модель. Регрессионная модель прогноза выживания маловесных новорожденных детей, подверженных хронической внутриутробной гипоксии, учитывает совместное влияние наиболее значимых и весомых факторов. При проведении дискриминантного анализа с пошаговым добавлением показателей, улучшающих качество модели, анализу подвергнуты 84 переменных, состоящих из клинических, лабораторных и инструментальных показателей с определением наиболее значимых, влияющих на различия между совокупностями. К факторам определяющим неблагоприятный ближайший исход помимо осложненного течения беременности (преэклампсия), относится низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни. Результаты исследования подтверждают также наличие достоверной связи гестационного возраста с повышенным риском ранней неонатальной смерти у маловесных новорожденных (график 8).



**График 8. Корреляционные зависимости
выбранных показателей с выходным переменным.**

Для умерших новорожденных характерна полиорганность поражения с преобладанием клиники тяжелых дыхательных

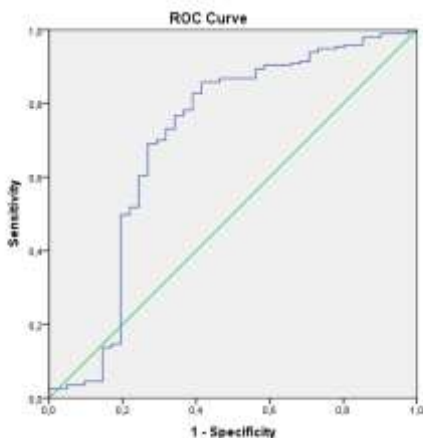
расстройства (92,68% - в группе умершие против 17,35% - в группе выжившие, $p < 0,001$), а также сердечно-сосудистой недостаточности (63,41% - в группе умершие против 20,91% - в группе выжившие, $p < 0,001$). Данные ROC анализа клинического исхода в основной группе свидетельствуют о возможности использования маркера интестинальной ишемии - IFABP («cutoff» 1,12 нг/мл) совместно с другими клинико-лабораторными данными для определения группы новорожденных со смертельным исходом. Спланхническая ишемия, в свою очередь, играет первостепенную роль в инициации системного воспалительного ответа с полиорганным повреждением отдаленных органов (мозг, легкие и сердце) и формированием так называемой «remote multiorgan failure – дистантной (вторичной) ПОН», что, по видимому, и явилось причиной летального исхода.

Для вычисления вероятности смертельного исхода составлено регрессионное уравнение:

$$\begin{aligned} & \text{Неонатальная смертность} = \\ & 417,828 + 4,185 * \text{нефропатия} - 6,541 * \text{Ангар1мин} + 12,695 * \text{РДС} + \\ & 0,244 * \text{Нь} + 267,24 * \text{АЛТ} - \\ & 2,03 * \text{Альбумин} + 48,198 * \text{рН} + 3,495 * \text{НЭК} + 2,613 * \text{IFABP} \end{aligned}$$

После проведенного «экзамена», установлено что, летальный исход ожидается при значениях, равных или превышающих 0,65 (график 9). Точность модели составила 77,6%, чувствительность – 85,3%, специфичность – 61%, общий диагностический вес (ДК) – 81,1%.

Нарушение центральных механизмов регуляции жизненно-важных систем на фоне гипоксического поражения ЦНС, усугубляя состояние новорожденных, способствует развитию порочного круга с летальным исходом. Учитывая достаточно большую нагрузку печени и кишечника по трансформации и выведению продуктов промежуточного обмена, образующихся в избыточном количестве в условиях перинатальной гипоксии, нельзя недооценивать поражение этих органов как факторов неблагоприятных исходов неонатальной заболеваемости и смертности.



площадь	Ст. ошибка	Асим. знач. (p)	(95% доверительный интервал)	
			(нижняя гр.)	(верхняя гр.)
0,704	0,055	0,000	0,597	0,811

График 9. Результат ROC-анализа для «экзамена».

Прогнозирование патологий раннего детского возраста

В настоящее время не вызывает сомнений, что подавляющее число патологических состояний, приводящих к тяжелой инвалидизации в зрелом возрасте, формируется в раннем онтогенезе. Наряду с условиями антенатального периода, 1-ая неделя постнатального онтогенеза определяется как первый и наиболее ответственный критический период индивидуального развития. В критические периоды организм ребенка обладает особо высокой чувствительностью к действию неблагоприятных для данного периода развития ребенка раздражителей, особенно в случае незрелости отдельных структур и/или функций. Это может приводить к возникновению дисфункции различных органов и систем, формируя «порочный круг» прогрессирования соматической и неврологической патологии. Учитывая вышесказанное представляет интерес изучение зависимости формирования неврологического статуса и различных соматических заболеваний от влияния неблагоприятных перинатальных факторов риска и функционального статуса различных органов и систем.

Из 237 новорожденных основной группы, обследованных нами в неонатальном периоде, катamnестическое наблюдение удалось провести у 140 детей до 3-х летнего возраста. Учитывая, что основным диагнозом обследуемых детей было перинатальное гипоксическое поражение ЦНС нас интересовал неврологический статус этих детей. Проведенный анализ выявил, что 22 детям со стороны невролога был поставлен диагноз минимальной мозговой дисфункции, 16 – детский церебральный паралич, 1 - аутизм. Среди соматических заболеваний в 27 случаях выявлялась железодефицитная анемия, в 23 – рахит, в 15 – гипотрофия, у 19 детей – аллергическая патология, 36 детей были включены в группу ЧБД (часто болеющие дети). Некоторые из обследованных детей страдали несколькими патологиями одновременно, что возможно обусловлено общностью природы этих состояний. 27 детей составляли 1-ую группу здоровья.

Гипотрофия представляет собой хроническое расстройство питания, характеризующееся дефицитом массы тела по отношению к росту и возрасту. Регрессионный анализ антенатальных факторов риска установил, достоверное влияние возраста матери на возможность развития гипотрофии ($\chi^2=5,62$, ОШ=1,2, CI-1,035-1,443, $p=0,018$). При анализе перинатальных факторов риска установлено, что наиболее неблагоприятными в отношении развития гипотрофии являются низкий гестационный возраст (ОШ=1,54, $\chi^2=6,094$ CI-0,463-0,915, $p=0,014$) и высокая частота респираторной терапии (ОШ=2,54, $\chi^2=6,09$, CI-1,333-4,863, $p=0,005$). Преобладание синдрома угнетения (ОШ=7,35, $\chi^2=8,093$, CI-1,86-29,05) и судорожного синдрома (ОШ=3,583, $\chi^2=2,107$, CI-0,639-20,081) в клинике поражения ЦНС свидетельствуют в пользу тяжести гипоксической энцефалопатии в группе детей с гипотрофией. Интолерантность к энтеральному питанию в неонатальном периоде увеличил риск развития гипотрофии в грудном возрасте в 3,5 раз (ОШ=3,5, $\chi^2=3,515$, CI-0,945-12,966). Из органоспецифических маркеров достоверная разница установлена в отношении мочевого концентрации LFABP, имеющей низкие значения в группе новорожденных с последующим развитием гипотрофии ($1,72\pm 0,76$ против

25,13±2,7 p=0,001). Плазменная концентрация этого белка, отражающая антиоксидантный потенциал печени, также была снижена в группе гипотрофиков в динамике неонатального периода с достоверностью разницы при 2-ом измерении (p=0,069 – при первом, p=0,036 – при втором измерении). При сравнительном анализе плазменной концентрации маркеров, вырабатываемых бокаловидными клетками слизистой кишечника, мы установили статистически значимую разницу в отношении муцина, имеющего более высокие значения в группе гипотрофиков (17,7±0,41 нг/мл против 9,28±1,88, p=0,003 – достоверность разницы на 7-10 сутки жизни).

Следующим дефицитным состоянием, широко распространенным в детской популяции, является железодефицитная анемия (ЖДА). При анализе данных антенатального анамнеза, также, как и при гипотрофии, значимым фактором риска явился возраст матери (ОШ=1,174, $\chi^2=5,548$, CI – 1,027-1,431, p=0,018). Достоверно значимое влияние на развитие данной патологии имело также количество родов (ОШ= 2,219, $\chi^2=4,736$, CI – 1,082-4,551, p=0,03). Негативное влияние на процессы усвоения железа оказал МГВ синдром (ОШ=3,83, $\chi^2=6,15$, CI - 326-11,08, p=0,013). Перинатальная энцефалопатия, в частности, судорожный синдром 5-тикратно (ОШ=5,02 $\chi^2=4,734$, CI – 1,73-21,45, p=0,013), синдром угнетения функций ЦНС 4-хкратно (ОШ=3,54, $\chi^2=3,975$, CI – 1,022-12,24, p=0,046) увеличивает риск развития железодефицитного состояния. В реализации этой патологии достоверную роль сыграла интолерантность к энтеральному питанию (ОШ=3,20, $\chi^2=4,12$, CI – 1,04-9,842, p=0,042). Возможно, поражение ЖКТ в неонатальном периоде персистирует в форме синдрома нарушенного кишечного всасывания в грудном возрасте, сопровождается у этих детей развитием сидеропении.

При попытке прогнозирования рахита единственным антенатальным фактором достоверно влияющим на развитие этой патологии явился возраст матери (ОШ=1,14 $\chi^2= 4,45$, CI – 1,009-1,288, p=0,035). При оценке неврологического статуса в неонатальном периоде установлено, что риск развития рахита 3-х

кратно повышает синдром угнетения функций ЦНС (ОШ=3,68, $\chi^2=3,95$, CI=1,018-13,270, $p=0,047$). Из биохимических параметров наиболее показательными явились уровень печеночных трансфераз, более чем в 3 раза увеличивающих риск развития рахита. Уровень муцина в группе детей с рахитом имеет высокие значения ($16,98 \pm 0,61$ нг/мл), достоверно отличаясь от показателей детей без рахита ($9,28 \pm 1,88$ нг/мл) на 7-10-ые сутки жизни ($p=0,014$). Повышение уровня этого компонента слизистой оболочки кишечника, возможно, имеет компенсаторный характер в условиях ее ишемизации на фоне перинатальной гипоксии. Одним из важных факторов риска развития рахита является перинатальное гипоксическое поражение ЦНС. Уровень нейроспецифической энolahзы в группе детей без рахита был высоким с первых суток жизни ($57,1 \pm 4,33$ нг/мл), статистически значимо отличаясь от показателя детей с рахитом ($37,3 \pm 9,13$ нг/мл, $p=0,05$). В динамике на 7-10 сутки уровень этого маркера в группе детей с рахитом повышалась почти двукратно ($60,95 \pm 1,3$ нг/мл) достоверно отличается от показателя 1-3-х суток жизни ($p < 0,05$), и межгрупповая разница в отношении NSE исчезает ($p_{7-10}=0,353$). Отсроченный характер повышения этого белка в группе детей с рахитом не исключает повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и вторичные энергетические расстройства на фоне постишемической реперфузии.

В связи со значительной распространенностью аллергических болезней у детей большую актуальность приобретает проблема раннего прогнозирования и профилактики аллергической патологии. Анализ медико-биологического анамнеза обследуемых групп детей в нашем исследовании показал, что среди антенатальных факторов риска достоверное значение в развитии атопии имеют ОАА (ОШ=4 $\chi^2= 4,795$, CI – 1,157-13,834, $p=0,029$), количество родов (ОШ=2,23 $\chi^2= 4,501$, CI – 1,063-4,761, $p=0,034$). В нашем исследовании наличие судорожного синдрома в период новорожденности увеличило риск развития данной патологии в 5 раз (ОШ=5,12 $\chi^2= 4,246$, CI – 1,083-24,20, $p=0,03$). При проведении сравнительного анализа нейроспеци-

фических маркеров статистически значимой разницы в уровне NSE в сравниваемых группах нет ($p_{1-3}=0,46$, $p_{7-10}=0,42$ – достоверность разницы на 1-3 и 7-10 сутки жизни). Несоответствие уровня нейроиммунохимических маркеров тяжести поражения ЦНС, возможно, указывает на нарушение процессов регуляции молекулярного гомеостаза в ткани мозга на фоне несостоятельности протективной функции врожденного иммунитета. На незрелость иммунитета в группе детей с аллергией указывает также достоверно низкий уровень плазменной ($34,33 \pm 2,35$ нг/мл против $87,67 \pm 9,88$ нг/мл, $p=0,004$) и мочевого ($5,5 \pm 1,64$ нг/мл против $51,6 \pm 11,87$ нг/мл, $p=0,001$) концентрации липокалина по сравнению с уровнем такового в группе детей без атопии. Низкий уровень этого вещества при высокой концентрации МПП-1 говорит в пользу снижения ренопротективных свойств ($p_{1-3}=0,175$, $p_{7-10}=0,073$). Концентрация интестинального FABP на 1-3 сутки жизни почти трехкратно превалировала в группе с атопией, статистически значимо отличаясь от показателя детей без атопии ($7,31 \pm 2,58$ нг/мл против $2,24 \pm 0,59$ нг/мл, $p=0,03$). Поражение целостности кишечного барьера сопровождалось у новорожденных этой группы активной секрецией бокаловидных клеток, на что указывают высокие значения муцина-2 и интестинального трефойл фактора. Достоверное повышение выявлено в отношении муцина, как на 1-3-ьи, так и на 7-10 сутки жизни ($p_{1-3}=0,002$, $p_{7-10}=0,004$).

При попытке прогнозирования частой заболеваемости детей (ЧБД), являющейся одной из наиболее дискутируемых проблем в педиатрии, установлено, что среди данных акушерского анамнеза факторами риска явились ОАА (ОШ=2,5 $\chi^2= 2,71$, CI – 0,842-7,285, $p=0,1$), число беременностей (ОШ=1,4 $\chi^2= 3,98$, CI – 1,006-2,058, $p=0,046$) и родов (ОШ=2,5 $\chi^2= 2,71$, CI – 0,842-7,285, $p=0,1$). Средние значения липокалина в моче в группе ЧБД по сравнению с эпизодически болеющими детьми, как на 1-3, так и на 7-10 сутки было достоверно ниже ($9,63 \pm 3,54$ нг/мл против $51,6 \pm 11,87$, p_{1-3} сутки=0,001, $9,25 \pm 2,32$ нг/мл против $43,29 \pm 8,76$ нг/мл, p_{7-10} сутки=0,001), что указывает на сохранность эпителиальных клеток почечных канальцев. Несмотря на

то, что липокалин синтезируется эпителиальными клетками, гепатоцитами, клетками почечных канальцев, основным клеточным источником плазменного липокалина являются нейтрофилы. Липокалин более надежно, чем миелопероксидаза и лактоферрин отражает активацию нейтрофилов и низкие его значения могут отражать дефект хемотаксиса и дегрануляции нейтрофилов в ответ на воспалительные стимулы. Низкое содержание этого вещества в остром периоде заболевания имеет защитный характер, предупреждая нейтрофильную инфильтрацию органов и тканей. Однако снижение этого маркера именно в группе ЧБД свидетельствует о несостоятельности иммунных реакций, начиная с первых дней постнатального существования. Уровень плазменной ($p_{1-3}=0,003$ $p_{7-10}=0,428$) и мочевого концентрации печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты ($p_{1-3}=0,001$, $p_{7-10}=0,003$), у новорожденных, составивших группу ЧБД, ниже показателей новорожденных, вошедших в группу ЭБД. С учетом того, что выработка этого белка происходит также макрофагами, низкий уровень его, может свидетельствовать о незрелости макрофагально-моноцитарной системы.

До сих пор нет единой концептуальной теории о конкретных причинах формирования детского церебрального паралича, т.к. данное заболевание фактически всегда имеет полиэтиологический характер развития. При анализе анамнестических данных выявлено, что достоверными факторами, триггирующими реализацию этого состояния, явились возраст матерей (ОШ=1,093 $\chi^2=9,12$, CI – 1,093-1,521, $p=0,003$), количество беременностей (ОШ=1,5 $\chi^2= 4,25$, CI – 1,020-2,201, $p=0,039$) и родов (ОШ=1,93 $\chi^2= 4,45$, CI – 1,048-3,571, $p=0,035$). Литературные сведения о влиянии количества родов и беременностей на риск формирования этого недуга имеют противоречивый характер. Наши данные указывают на то, что ДЦП чаще выявляется у детей от 3-ей и последующей беременностей. Определенную роль в подобной ситуации играет короткий интергенетический интервал. Среди факторов перинатального риска определенный вклад в развитие ДЦП внесли низкий гестационный возраст (ОШ=1,36 $\chi^2=4,49$, CI – 0,555-0,977, $p=0,034$), и масса тела при рождении (ОШ=1,0

$\chi^2=4,04$, CI – 0,997-1,000, $p=0,045$). Факторами риска явились также высокая частота приступов гипоксии (ОШ=3,75 $\chi^2=3,27$, CI – 0,898-15,65, $p=0,07$) и соответственно необходимость в проведении респираторной терапии ОШ=2,04,0 $\chi^2=5,23$, CI – 1,107-3,748, $p=0,022$). При оценке состояния ЦНС в группе детей с параличом установлено, что синдром угнетения в 3,8 (ОШ=3,82 $\chi^2=3,49$, CI – 0,936-15,579, $p=0,06$), а судорожный синдром в 4,8 раз (ОШ=4,78 $\chi^2=3,545$, CI – 0,938-24,336, $p=0,06$) повышают возможность развития этой патологии. При изучении уровня нейроспецифических маркеров установлено, что при отсутствии достоверной разницы между уровнем aNR2 в изучаемых группах ($p_{1-3}=0,137$, $p_{7-10}=0,107$ – достоверность разницы на 1-3 и 7-10 сутки жизни), концентрация этого маркера у новорожденных с последующим развитием ДЦП нарастает в динамике раннего неонатального периода (4,35±0,51 нг/мл – 1-3 сутки, 4,62±0,69 нг/мл – 7-10 сутки), тогда как в группе детей с благоприятным неврологическим исходом наблюдается обратная тенденция (4,19±0,29 нг/мл – 1-3 сутки, 4,05±0,3 нг/мл – 7-10 сутки). Среднее значение маркера поражения клеток нейрональной природы – NSE – в неонатальном периоде в сыворотке крови у детей с ДЦП недостоверно превышало уровень у детей сравняваемой группы ($p>0,05$) (график 10).

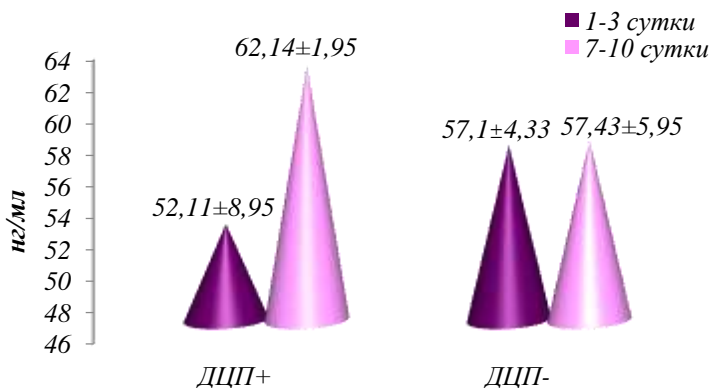


График 10. Плазменная концентрация NSE в неонатальном периоде у детей сравниваемых групп.

Известно, что одним из факторов, поражающих белое вещество ЦНС, является липополисахарид или эндотоксин. Повреждающий эффект этого вещества на нервную систему реализуется за счет усиления выработки цитокинов и инициации воспаления в нервной ткани за счет эндотелиальной дисфункции. Происхождение системной эндотоксинемии может быть связано, с транслокацией грамотрицательных бактерий из кишечника в кровотоки на фоне ишемизации кишечника или транзиторного дисбактериоза.

Маркер интестинальной ишемии у новорожденных с последующим развитием церебрального паралича 2-хкратно превышает таковой в группе сравнения ($14,09 \pm 5,95$ нг/мл против $6,0 \pm 4,49$, $p=0,38$). В то же время уровень липополисахаридсвязывающего белка в группе новорожденных, реализовавших ДЦП, не отличается от такового в группе детей с без отклонений в неврологическом статусе ($37,41 \pm 5,96$ нг/мл против $36,84 \pm 4,13$ нг/мл, $p=0,942$). Таким образом, формированию детского церебрального паралича способствует сочетание следующих перинатальных факторов, имеющих наибольшую прогностическую значимость: возраст матери, частые беременности и роды, гестационный возраст, масса тела при рождении, приступы гипоксии, требующие проведения респираторной терапии, а также тяжесть перинатальной энцефалопатии. Относительно высокие значения маркера ишемии кишечника и муцина у новорожденных с неблагоприятным неврологическим исходом не исключает роль кишечной проницаемости в формировании этого тяжелого недуга.

Таким образом, пожилой возраст матери, частые беременности и роды, высокая потребность в респираторной терапии и перинатальное гипоксическое поражение ЦНС являются наиболее частыми предикторами неблагоприятного соматического и неврологического исходов. Достоверно низкие значения липокалина и LFABP, отражающих неадекватность иммунных реакций и дефицит антиоксидантного потенциала при выраженности перинатальных патологий, у новорожденных с отклонениями в неврологическом и соматическом статусе на последующих эта-

пах онтогенеза, свидетельствуют о роли незрелости в реализации патологических состояний раннего детского возраста.

ВЫВОДЫ

1. Отягощенный акушерский анамнез, а также осложненное течение беременности, могут быть выделены в качестве факторов риска нарушения адаптации отдельных органов и систем в раннем постнатальном онтогенезе. Поражение центральной нервной системы не зависело от причин, порождающих хроническую внутриутробную гипоксию. Анализ маркеров, отражающие функциональный статус периферических органов, демонстрируют, наибольшую чувствительность почек новорожденных при преэклампсии (МПП-1 $1,27 \pm 0,13$ нг/мл против $0,49 \pm 0,06$ нг/мл, $p < 0,001$), анемии (липокалин $181,2 \pm 10,9$ нг/мл против $85,8 \pm 5,4$ нг/мл, $p < 0,001$) и угрозе прерывания беременности (липокалин $212,4 \pm 6,8$ нг/мл против $151,6 \pm 14,7$ нг/мл, $p < 0,01$). Достоверное повышение концентрации LFAВР ($2,55 \pm 0,42$ нг/мл и $1,51 \pm 0,31$ нг/мл, $p = 0,02$), отражает компенсаторное повышение антиоксидантного потенциала печени новорожденных в ответ на негативное влияние анемии [9,15,20].
2. Выраженность ответных реакций со стороны периферических органов при хронической внутриутробной гипоксии, зависит от гестационного возраста новорожденных детей. Несмотря на тяжесть перинатальных патологий, уровень маркеров почечной и интестинальной ишемии (IFABP и МПП-1) в группе глубококондоношенных детей имеет более низкие значение по сравнению с более зрелыми детьми (МПП-1 $0,84 \pm 0,12$ нг/мл и $1,66 \pm 0,135$ нг/мл, $p < 0,001$, IFABP $3,6 \pm 1,5$ нг/мл и $15,49 \pm 3,96$, $p < 0,001$) [32, 33].
3. Пролонгированный характер внутриутробной гипоксии отразился на характере органных дисфункций у новорожденных малых к гестационному возрасту. При достоверно высоких значениях маркеров, отражающих поражение

нервной системы (НСЭ), почек (МПП-1) и кишечника (IFABP) происходит быстрое истощение антиоксидантного потенциала печени и почек (LFABP $2,5 \pm 0,65$ нг/мл – 1-3 сутки, $1,3 \pm 0,3$ нг/мл – 7-10 сутки, $p < 0,05$) и угнетение протективной функции бокаловидных клеток кишечника (ITF $41,4 \pm 8,4$ нг/мл – 1-3 сутки и $15,7 \pm 2,7$ нг/мл – 7-10 сутки, $p < 0,05$) [4, 21, 28].

4. У новорожденных с геморрагическим характером поражения ЦНС статистически значимое повышение ITF ($39,12 \pm 7,62$, $p = 0,03$) и IFABP ($8,47 \pm 3,39$ нг/мл, $p = 0,026$) демонстрирует компенсаторное повышение защитных свойств слизистой кишечника на фоне развития интестинальной ишемии. Статистически достоверное повышение уровня aNR2 ($6,76 \pm 1,23$ нг/мл, $p = 0,04$) и LBP ($45,54 \pm 0,91$ нг/мл, $p = 0,001$), а также снижение MUC2 ($12,47 \pm 1,64$, $p = 0,038$) у новорожденных с ишемическим характером (ПВЛ) поражения ЦНС, отражает деструкцию NMDA рецепторов, а также снижение протективных возможностей слизистого барьера кишечника с повышением эндотоксиновой агрессии [12, 34].
5. Низкий уровень мочевого LFABP ($9,1 \pm 2,0$ нг/мл против $22,7 \pm 8,1$ нг/мл, $p = 0,05$) и резкое снижение плазменной концентрации LFABP ($2,31 \pm 0,29$ нг/мл – 1-3 сутки, $1,32 \pm 0,2$ нг/мл 7-10 сутки, $p = 0,05$) и MUC-2 ($14,44$ нг/мл - 1-3 сутки, $10,77 \pm 1,6$ нг/мл – 7-10 сутки $p = 0,05$) в динамике раннего неонатального периода у новорожденных с РДС свидетельствует о недостаточности внутриклеточного антиоксидантного пула и несостоятельности слизистого барьера кишечника наряду с незрелостью сурфактантной системы легких.
6. Высокий уровень в периферической крови IFABP ($12,23 \pm 8,18$ нг/мл и $7,97 \pm 1,85$ нг/мл, $p = 0,031$) при низком содержании интестинального трефойл фактора ($15,0 \pm 6,3$ нг/мл и $27,4 \pm 4,9$ нг/мл, $p = 0,014$) указывают на высокий риск гастроинтестинальных нарушений у новорожденных с гемодинамически значимым открытым артериальным

протоком [18].

7. Напряжение антиэндотоксинового иммунитета с первых дней жизни у новорожденных с НЭК (LBP $39,1 \pm 6,4$ нг/мл и $28,8 \pm 2,1$ нг/мл, $p=0,05$) сопровождается повышением маркера мезентериальной ишемии (IFABP $21,84 \pm 0,84$ нг/мл и $6,44 \pm 2,47$ нг/мл, $p=0,036$) при отсутствии активации компенсаторных механизмов защиты слизистого барьера кишечника (MUC $14,84$ нг/мл и $10,77$ нг/мл, $p=0,61$), что снижает регенераторный потенциал слизистой оболочки толстого кишечника у маловесных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС [24, 41].
8. Наличие достоверной положительной зависимости маркеров поражения печени, почек, кишечника с антителами к NR2 рецепторам и LBP ($p<0,05$), демонстрирует, что органная дисфункция у новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии, обусловлена, с одной стороны, нарушением центральных механизмов регуляции функционального статуса периферических органов, с другой стороны – эндотоксиновой агрессией [31].
9. У новорожденных с летальным исходом достоверно низкие значения LBP ($28,16 \pm 2,59$ нг/мл против $32,55 \pm 2,6$ нг/мл, $p<0,05$) и высокие значения маркера интестинальной ишемии (IFABP $2,45 \pm 0,71$ нг/мл против $1,0 \pm 0,12$ нг/мл, $p<0,05$) в моче в первые дни жизни по сравнению с выжившими детьми указывают на роль эндотоксиновой агрессии в развитии неблагоприятного исхода [4, 10].
10. Дети, рожденные с малой массой тела с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС составляют группу риска по развитию тяжелой неврологической и соматической патологии в грудном и раннем детском возрасте. Наиболее значимыми факторами риска являются отягощенный акушерский анамнез, частые роды при коротком интергенетическом интервале. Так, частые роды увеличивают риск развития ЖДА и атопии в 2,2 раза, ДЦП в 1,9 раз. Задержка внутриутробного развития также увеличивает риск развития железodefицитного состояния (ОШ=3,8). Отяго-

щенный акушерский анамнез в 4 раза повышает риск развития аллергических заболеваний.

11. Низкий гестационный возраст, тяжесть поражения ЦНС, потребность в респираторной терапии являются неблагоприятными факторами риска неонатального периода. Низкий гестационный возраст оказывает влияние на возможность развития постнатальной гипотрофии (ОШ=1,5, $p=0,014$) и ДЦП (ОШ=1,36, $p=0,034$). Синдром угнетения функций ЦНС увеличивает риск развития ДЦП (ОШ=3,8, $p=0,062$), гипотрофии (ОШ=7,35, $p=0,004$), ЖДА (ОШ=3,5, $p=0,046$), рахита (ОШ=3,68, $p=0,047$), частых респираторных заболеваний (ОШ=5,2, $p=0,015$). Судорожный синдром является фактором риска развития ДЦП (ОШ=4,8, $p=0,06$) и аллергии (ОШ=5,12, $p=0,03$). Потребность в респираторной терапии в неонатальном периоде увеличивает риск реализации гипотрофии в 2,5 раз, ЧВД – в 1,8 раз [45].
12. Высокие значения маркера кишечной ишемии (IFABP), повышение продукции бокаловидных клеток (MUC-2 $17,7\pm 0,41$ нг/мл против $9,28\pm 1,88$ нг/мл, $p=0,003$) в сочетании с низким уровнем плазменной (0,78±0,18 нг/мл против $1,86\pm 0,41$ нг/мл, $p=0,036$) и мочевой концентрации LFABP ($1,72\pm 0,76$ нг/мл против $25,13\pm 2,7$ нг/мл, $p<0,001$), отражающим антиоксидантный потенциал печени и почек в неонатальном периоде, сопряжено с развитием дефицитных состояний и атопии на последующих этапах формирования этих детей [43].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У маловесных новорожденных, различного гестационного возраста, подверженных влиянию перинатальной гипоксии в качестве ранних диагностических критериев поражения ЦНС может быть использован сывороточный уровень антител к NR2 рецепторам (ДП-2,13 нг/мл – для доношенных, 1,75 нг/мл – для недоношенных), для поражения почек – уровень мочевого липокалина (ДП-62,85 нг/мл – для

доношенных, 57 нг/мл – для недоношенных) и МПП-1 (ДП-0,24 нг/мл – для недоношенных), для поражения интестинального барьера уровень мочевого IFABP (ДП-0,941нг/мл – для доношенных, 0,72 нг/мл – для недоношенных), ITF (ДП-21,35 нг/мл – для доношенных, 18,35 – для недоношенных) и муцина (ДП-20,9 нг/мл – для доношенных).

2. Прогнозирование перивентрикулярной лейкомаляции с первых дней жизни на основании нейроспецифического маркера aNR2 позволит выделить группу высокого риска по развитию данной патологии с проведением доплерографического мониторинга мозгового кровотока и с ранним началом реабилитационных мероприятий.
3. Учитывая высокую чувствительность почек к факторам перинатального риска (угроза прерывания беременности, анемия, преэклампсия, асфиксия в родах) избегать полипрагмазии и назначения нефротоксических препаратов, интенсивно контролировать водно-солевой обмен и кислотно-основное состояние, выделительную функцию почек, соблюдать режимы инфузионной терапии с коррекцией гиповолемии и предотвращением гиперволемии.
4. У недоношенных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии, на основании уровня липополисахаридсвязывающего протеина (LBP) возможно раннее прогнозирование некротического энтероколита с дифференцированным подходом к методу вскармливания и назначению антибактериальной терапии с первых дней жизни.
5. Созданная нами модель позволит прогнозировать летальный исход у маловесных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и интенсифицировать мониторинг новорожденных, составляющих группу риска по смертельному исходу с проведением своевременной коррекции критических состояний.
6. Симптом «белого пятна» может быть использован в качестве неинвазивного информативного метода, позволяющего оценить состояние отдельных органов и систем с прове-

дением своевременной коррекции расстройств периферического кровотока

7. Для минимализации инвалидизирующих последствий перинатальной патологии и повышения качества жизни маловесных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС необходимо амбулаторное наблюдение с организацией комплексной и дифференцированной реабилитации с учетом прогнозируемого исхода при участии высококвалифицированных медицинских работников.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Панахова, Н.Ф. Гасанов, С.Ш., Гашимова, Р.А. и др. Системные нарушения у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Sağlamliq, – Bakı: – 2010. № 7, – s.103-109.
2. Askerova, C., Panahova, N. The risk factors of intrauterine growth retardation depending on the gestational age // the second Excellence in Paediatrics Conference (Acta Paediatrica), Лондон: – 2-4 Декабря, – 2010, – 99 (462), – p. 100.
3. Pənahova, N.F., Axundova, A.A. Perinatal hipoksik ensefalopatiyası olan az kütləli yenidoğulanlarda tubulyar zədələnmənin qiymətləndirilməsi // Türkdilli konuşan ölkələr və türk toplulukları Tıp Konqresi -1. Bakı, Azərbaycan: – 30 sentyabr - 01 oktyabr, – 2011, – s. 236-237.
4. Akhundova, A., Panahova, N., Huseynova, S. Definition of hypoxic-ischemic injury of kidney in intrauterine growth retardation newborns // 52nd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Research. – Ньюкасл, Великобритания: – 2011, – 70, – с. 600.
5. Panakhova, N., Hasanov S., Alasgarova S., Shafiyeva, K. High intestinal mucosal injury associating with low antiendotoxine immunity // 4th Congress of the Eutopean Academy of Pediatrics Societies. Стамбул, Турция: – 5-9 октября –Dis Child, 2012, – 97 (2), – p. A340.

6. Akhundova, A.A., Panakhova N.F., Hasanov S.Sh., Guliyeva S.A., Hajieva N.N. Assesment of renal and intestinal tissue condition of IUGR infants // 4th Congress of the Eutopean Academy of Pediatrics Societies. Стамбул, Турция: – 5-9 октября –Dis Child, 2012,– 97 (2), – p. A367
7. Huseynova, S., Akhundova, A., Panakhova, N. et al. Endothelial nitric oxide function and tubular injury in premature infants // International Journal of Applied Science and Technology, – 2012. V.2, No 6, – p. 77-81.
8. Панахова, Н.Ф., Гусейнова, С.А., Гасанов, С.Ш. и др. Патогенетические аспекты гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у маловесных новорожденных различного гестационного возраста // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, – Bakı: 2012. №2, – s. 113-118.
9. Панахова, Н.Ф. Функциональные особенности почечных канальцев новорожденных, родившихся у матерей с угрозой прерывания беременности // -г. Львов: Практична Медицина, -2012. том XVIII, №6, – с. 60-68.
10. Панахова, Н.Ф., Гасанов, С.Ш., Гашимова, Р.А., Мусаев И.М. Ранние диагностические критерии функционального состояния кишечного барьера у маловесных новорожденных, подвергнутых хронической внутриутробной гипоксии // *Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı*, – Bakı: – 2013. № 1, – с.82-87.
11. Панахова, Н.Ф., Гусейнова, С.А., Гасанов, С.Ш. и др. Патогенетические механизмы нарушения функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией // *Педиатрия*, – 2013. том 92, № 2, – с. 28-33.
12. Panakhova, N.F., Huseynova, S.A., Alasgarova, S.M., Guliyeva, S.A. High intestinal permeability in low birth weight infants with perinatal encephalopathy // *International Journal of Applied Science and Technology*, – 2013. v. 3, № 8, – p. 60-66.
13. Huseynova, S., Panakhova. N., Orujova, P.A. et al. Elevated levels of serum sICAM in asphixiated low birth weight new-

- borns [Electronic resource] // Scientific Reports, – 2014. v. 4: 6850. doi: 10.1038/srep 06850.
14. Панахова, Н.Ф., Ахундова, А.А., Гасанов, С.Ш., Мамедова Н.М. Функциональное состояние почек новорожденных, находящихся в критическом состоянии // I Bakı Beynəlxalq Neonatoloji Konqresi, – Баку: Azərbaycan Perinatologiya və pediatriya jurnalı, – 12-13 июля, – 2014, – №2, – s. 123-124.
 15. Панахова, Н.Ф., Гасанов, С.Ш., Ахундова, А.А. и др. Функциональная характеристика почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией // Российский вестник перинатологии и педиатрии, – 2014. № 3, – Т. 59, – с. 57-62.
 16. Akhundova, A.A., Hasanov, S.Sh., Panahova, N.F., Hajieva, N.N. Determination of renal hypoxic injury in LBW infants with IVH with intrauterine growth retardation using new biomarkers – kidney injury molecule-1 (KIM-1) and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (UNGAL) // 5th Congress of the Eutopean Academy of Pediatrics Societies. (EAPS) (Arch. Dis. Child). Барселона, Испания: – 17-21 октября, – 2014, – 99 (2), – с. A197.
 17. Pənahova, N.F., Poluxova, A.Ə, Musayev, İ.M. Hamiləliyin pozulma təhlükəsi olan analardan doğulan körpələrin böyrək kanalçıqlarının vəziyyəti // Ümummilli lider H.Əliyevin anadan olmasının 92-ci il dönümünə həsr olunmuş konfrans, –Баку: Təbabətin aktual problemləri, –2015,– s.100.
 18. Panakhova, N.F., Hasanov, S.Sh., Adilova, A.I., Mustafayeva, Sh. Functional state of intestines in newborns with patent ductus arteriosus // Ümummilli lider H.Əliyevin anadan olmasının 92-ci il dönümünə həst olunmuş konfrans, –Баку: Təbabətin aktual problemləri, –2015, –s.145.
 19. Панахова, Н.Ф. Факторы риска перинатальной заболеваемости и смертности маловесных новорожденных // -Bakı: Sağlamlıq, – 2015. № 5,– s. 95-101.
 20. Панахова, Н.Ф., Гасанов, С.Ш., Ахундова, А.А., Ализаде С.Э. Состояние функции почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с анемией //

- Azərbaycan Perinatologiya və pediatriya jurnalı, – Bakı: – 2015. №3, – s. 29-35.
21. Huseynova, S.A., Panakhova N.F., Orujova, P.A. et al. Altered nitric oxide endothelial synthesis in asphyxiated preterm and SGA infants // *Pediatrics International*, – 2015. №57,– p. 269-275.
 22. Панахова, Н.Ф. Влияние гестационного возраста на характер поражения ЦНС у маловесных новорожденных // - Bakı: *Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya jurnalı*,– 2016. C. 4, № 2, – s. 5-11.
 23. Панахова, Н.Ф. Распространенность полиорганных нарушений у маловесных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии // - Bakı: *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, – 2016. cild 3, № 3,– s.40-44.
 24. Панахова, Н.Ф. Роль гастроинтестинальных нарушений в формировании органной дисфункции у маловесных новорожденных // - Bakı: *AMEA-nın Xəbərləri (biologiya və tibb elmləri)*, –2016. cild 71, №1, – s. 89-96.
 25. Панахова, Н.Ф., Гашимова, Р.А., Алескерова, С.М., Кулиева, С.А. Оценка функциональных нарушений печени у маловесных новорожденных с летальным исходом // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, – Bakı: 2016. cild 3, № 3,– s.48-52.
 26. Гусейнова, С.А., Панахова, Н.Ф., Оруджева, П.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и формирование функционального статуса слизистого барьера кишечника у маловесных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии // *Современная педиатрия*, –2016. № 2(74),– с. 56-61.
 27. Панахова, Н.Ф., Гусейнова, С.А., Гасанов, С.Ш., Алескерова С.М. Взаимосвязь между поражением почек и эндотелиальной дисфункцией у маловесных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии // - Алматы: *Журнал педиатрия и детская хирургия*, –2016. № 1(83), –с. 4-10.

28. Panakhova, N.F. The role of mucosal defense in intestinal injury of infants with fetal growth retardation // Tehran: Iranian journal of pediatrics, –2016. v. 26(1), №101,– p.9-11.
29. Huseynova, S., Panakhova, N., Hasanov, S. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase and Neurodevelopmental disorders. Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles /– London: Intech, –2017.– p. 23-36. DOI: 10.5772/63170.
30. Huseynova, S.A., Panakhova, N.F., Hajiyeva, A.S. Endothelial dysfunction and developmental outcomes of very low birth weight newborns with hypoxic encephalopathy // Journal of Pakistan Medical Association, – 2017. v.67, № 12, – p.1857-1863.
31. Панахова, Н.Ф., Ахундова, А.А., С.Ш. Гасанов, Адилова, А.И. Значимость органоспецифических маркеров в диагностике полиорганных нарушений у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС // – Bakı: Sağlamlıq, – 2017. 6, – s. 133-138.
32. Панахова, Н.Ф. Эхографическая и доплерографическая характеристика почек новорожденных малых к гестационному возрасту // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, – Bakı: 2017. cild 3, №1, –s.37-42
33. Гаджиева А.С., Панахова Н. Ф., Гусейнова С.А. Патогенетические механизмы поражения кишечного барьера у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Педиатрия, 2017, т.96, № 5, с. 234-236.
34. Panakhova, N.F., Hajiyeva A.S., Huseynova S.A., et al. The relationship between intestinal protector markers and serum endothelin-1 concentrations in low birth weight infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // International Journal of Pharmaceutical Sciences Research, –2017. V.8 (7), – p. 2832-2838.
35. Гасанов, С.Ш., Панахова, Н.Ф., Шахмамедова, С.О., Кулиева, С.А. Диагностическая ценность симптома «времени наполнения капилляров» у новорожденных с перинатальной гипоксией // Астрахань: Актуальные вопросы современной медицины: материалы III международной

- конференции прикаспийских государств, – 4-5 октябрь, – 2018, – с. 44-46.
36. Akhundova, A., Orujova, P., Panakhova, N. Comparative analysis of serum creatinine (SCR), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and urine neutrophil gelatinase associated lipokalin (UNGAL) biomarker levels for determination AKI in LBW infants // The 7th Congress of the European Academy Of Paediatrics Societies, – Париж, Франция: – 30 Октября - 3 Ноября, – 2018.
 37. Panakhova, N, Huseynova, S, Akhundova, A, Hashimova R. The relation between capillary refilling time and kidney injury in asphyxiated preterm infants // 2nd World congress on maternal fetal neonatal medicine, – Лондон: 31 Марта, – 2019, –ID237
 38. Гаджиева, Н.Н., Эюбова, А.А., Панахова, Н.Ф. Кесарево сечение как риск развития пищевой аллергии и атопического дерматита у детей раннего возраста // Актуальные проблемы педиатрии. Сборник материалов конгресса, – Москва: - 16-18 февраля, – 2018, – с.63
 39. Гаджиева, Н.Н., Эюбова, А.А., Панахова, Н.Ф. Ранняя диагностика и прогнозирование атопического дерматита у новорожденных // Аллергология и иммунология, – 2018. том 19, № 2, – с.118.
 40. Akhundova, A, Baylarov, R, Panakhova, N, Hesenov, S, Orujova, P, Hajieva, N. Determination of the functional status of nephrons using the biomarker cystatin C SGA newborns // The 3rd jENS, – Маастрих: 17-21 сентября, – 2019, – с. 2361
 41. Beylerov, R., Huseynova, S., Panakhova, N. et al. NO/ET-1 Imbalance in Preterm Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research, – April,- 2019. Vol. 15, № 1, – p.283-296.
 42. Huseynova, S., Kurbanova, J., Alizada, S. et al. Basic and clinical understanding of microcirculation. The role of vasoregulatory, inter-cellular adhesive and apoptosis indicators in the formation of microcirculation changes in premature babies //– London: Intechopen, October 30th, – 2019, – p.125-134.

43. Гаджиева, Н.Н., Эюбова, А.А., Панахова, Н.Ф., Гафаров И.А. Предикторная ценность молекулярных маркеров слизистых оболочек кишечника для прогнозирования развития атопического дерматита у детей // Педиатрия, – 2019. Том. 6, № 98, –с. 71-78.
44. Гаджиева, А.С., Панахова, Н.Ф., Гусейнова, С.А. Роль эндотелиальных факторов в патогенезе поражения интестинального барьера у недоношенных новорожденных с перинатальной энцефалопатией // - Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, –2019. № 4,– s. 49-54.
45. Гасанов, С.Ш., Панахова, Н.Ф., Гаджиева, Н.Н. и др. Оценка перинатальных факторов риска в развитии постнатальной аллергической патологии // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, – Bakı: -2020. №1, – s. 33-37.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ГЗФАП – гемодинамически-значимый функционирующий артериальный проток
ДЦП – детский церебральный паралич
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МГВ – малый для гестационного возраста
МПП-1 – молекула повреждения почек
НЭК – некротический энтероколит
ОАА – отягощенный акушерский анамнез
ОШ – отношение шансов (OR - Odds Ratio)
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
РДС – респираторный дистресс-синдром
СГВ – соответствующий гестационному возрасту
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
УПБ – угроза прерывания беременности
ЦНС – центральная нервная система
ЧБД – часто болеющие дети
ЭхоКГ – эхокардиография
IFABP – белок, связывающий жирные кислоты, кишечная форма
ITF – кишечинальный трэфойловый фактор
LBP – липополисахарид связывающий белок
LFABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма
LPS – липополисахарид
MUC – муцин
NMDA – N-метил, D-аспартат рецептор
NSE – нейроспецифическая энолаза
TORCH-синдром – синдром, объединяющий ряд специфических инфекций

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 года в _____ на заседании Диссертационного совета ЕД 2.27, действующего на базе Азербайджанского медицинского университета.

Адрес: AZ 1022, г. Баку, ул. А. Гасымзаде, 14 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещены на официальном сайте Азербайджанского медицинского университета (amu.edu.az).

Автореферат разослан по соответствующим адресам « ____ » _____ 2021 года.

Подписано в печать: 01.11.2021

Формат бумаги: 60 x 84 ¹/₁₆

Объем: 78 958 символов.

Тираж: 70