

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНЫХ
ФАКТОРОВ В ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Специальность: 3220.01 - Педиатрия

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Асадова Тарана Ариф кызы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2024

Диссертационная работа выполнена на кафедре педиатрии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.М.Алиева

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Гасанов Аслан Исмаил оглы

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор
Сеидбекова Фатима Октай гызы

Доктор медицинских наук
Гаджиева Адиля Сабир гызы

Доктор философии по медицине
Рзаева Мариам Ариф гызы

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
Азизов Васадат Али оглы

Ученый секретарь диссертационного совета:

Доктор философии по медицине, доцент
Садыгова Тора Акиф гызы

Председатель научного семинара: Доктор медицинских наук, профессор

Исаев Ибрагим Иса оглы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В структуре патологии новорожденных детей, в особенности недоношенных, весомое место занимают перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы (ЦНС), составляющие 65-85% случаев. По данным ВОЗ в зависимости от тяжести течения, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является основной причиной развития в последствии инвалидности у детей^{1,2,3}. В структуре инвалидности ГИЭ колеблется в интервале от 50 до 80%^{4,5}. Тяжелые последствия связаны не только с состоянием здоровья матерей и наличием перинатальных факторов, с тяжестью течения гипоксически-ишемического поражения ЦНС, но и с гестационным возрастом младенцев^{6,7,8}.

В возрасте до 5 лет гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) занимает пятое место среди причин летальности детей⁹.

¹ Зарубин А.А., Михеева Н.Н., Филиппов Е.С. с соавт. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017, - том 2, № 2(114), - с. 99-101

² Радзинский, В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова, И.В. с соавт. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020, - том 27, -№4, - с. 27-37

³ Armour, E.A., Curcio, A.M., Fryer R.H. et al. Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: An Updated Preclinical and Clinical Review. //J. Neurobiology. - 2020, - vol. 4, issue 3, - p. 1-15. doi:10.21926/obm.neurobiol.2003068

⁴ Chachlaki, K., Prevot V. Nitric oxide signaling in the brain and its control of bodily function. // Br. J. Pharmacol. - 2020, - vol. 177, - p. 5437-5458. Doi: 10.1111/bph.14800

⁵ DiStefano, M., Bajaj, L., Delaney, C., Dietz, R. et al. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE). // Clinical Pathway. – 2021, - p. 1-11

⁶ Gopagondanahalli, K.R., Li J., Fahey M.C. et al. Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy. // J. Frontiers in Pediatrics. – 2016, - vol.4, - p. 1-10. DOI: 10.3389/fped.2016.0011

⁷ Guidelines on Prevention and Management of Preterm Birth. MOMHAN/PAG/EPMAEKNT/ 5 O1F 6PR.E2T3ER(MG UBIR)-TeH Pub-lished in 2023, - 39 p.

⁸ Huseynova, S.A., Ali-zade, S.F. et al. Increased plazma and urine nitric ox-ide level in intrauterine growth restricted infants // The 4-th Congress of the European Academy of Pediatric Societies, - Istanbul, Turkey: - October 5-9, - 2012, - p.106

⁹ Huseynova, S.A., Ali-zade S.F. et al. Endotelial Nitric Oxide Function and Tubular Injuri in Infants // International Journal of Applied Science and Texnology, USA, - 2012, vol. 2, no. 6, - p.147

Летальность при ГИЭ достигает до 50%. Большинство летальных случаев происходят в первую неделю жизни младенцев и в основном связаны с полиорганной недостаточностью. ГИЭ представляет собой сложный процесс, включающий церебральную гипоперфузию с развитием циркуляторной и гемической гипоксии. Эти процессы возникают на фоне метаболических, нейроциркуляторных, реологических расстройств. До 80% детей после перенесенной тяжелой ГИЭ, впоследствии страдают серьезными неврологическими заболеваниями¹⁰. У новорожденных с гестационным возрастом от 28 до 36 недель достоверно чаще наблюдаются поражения ЦНС 41,6% случаев, гипертензионно-гидроцефальный синдромы – 10,7%, судорожный синдром 5,95%. НСГ исследования у недоношенных детей выявляют структурные изменения в перивентрикулярных, вентрикулярных зонах головного мозга и в белом веществе - 34,5%, ВЧК I-IV ст., перивентрикулярные кисты – 12%, ПВЛ – 8% случаев соответственно, что свидетельствует о неблагоприятных последствиях у данного контингента младенцев. На сегодняшний день актуальным остается вопрос определения патогенетических механизмов гипоксически-ишемических повреждений мозга и поиск маркеров, адекватно отражающих тяжесть повреждений нервной системы.

В связи с этим, одним из перспективных направлений диагностики поражений головного мозга у недоношенных детей является определение в биологических жидкостях уровней различных биомаркеров эндотелиальной, нейрональной функции. Анализ научных литературных данных показывает, что критическую роль в поддержании нормальной эндотелиальной функции играет оксид азота (NO).

¹⁰ Tran, N., Garcia, T., Aniq, M., Ali, S. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. // Am. J. Biomed. Sci. Res. - 2022, - vol. 15(2), - p. 153-177.

При этом он оказывает не только вазорелаксирующее действие, но и участвует в регуляции внутриклеточной сигнализации, соединяет как пресинаптические, так и постсинаптические нейроны. Известно, что оксид азота является соединением, продуцируемым синтазой оксида азота (NOS), который существует в 3-х изоформах экспрессируемых в нейронах, астроцитах и эндотелиоцитах и активируемый только микроглией. Также известно, что эндотелиальная форма NOS (eNOS3) обладает нейропротекторной функцией, которая реализуется через NO-опосредованное увеличение перфузии головного мозга. В то же время, NO, продуцируемый нейрональной NOS (nNOS1) реагирует с реактивными формами кислорода, с последующим развитием окислительного стресса, феномена апоптоза, нарушением синтеза нейротрофических факторов.

Таким образом, в течении последних десятилетий проблема преждевременных родов являются основной причиной летальности недоношенных новорожденных по всему миру. Мировая статистика показывает, что преждевременные роды регистрируются в 11,1% случаев, а летальность достигает до 70%, что подчеркивает серьезность данной проблемы и делает ее актуальной для разработки новаторских решений, требующих совместных усилий и скоординированных международных мероприятий. В патогенезе цереброваскулярных нарушений практически отсутствуют сведения о характере изменений вазорегуляторных систем у недоношенных детей с поражением ЦНС. Безусловно гестационный возраст младенцев, характер морфологических изменений головного мозга, состояние церебральной гемодинамики играет важную роль при поражении ЦНС.

Всязи с чем, изучение комплекса вазорегуляторных механизмов в поражении центральной нервной системы у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста является актуальным и представляет научно-практический интерес.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования явились недоношенные новорожденные с поражением ЦНС. Предметом наблюдения было изучение вазорегуляторных факторов (синтаз оксида азота) в формировании патологии ЦНС.

Цель исследования: изучить роль вазорегуляторных факторов в поражении центральной нервной системы у недоношенных новорожденных.

Задачи исследования:

1. Проанализировать ante- и интранатальные факторы риска формирования гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных детей.
2. Изучить особенности системы синтаз оксида азота (eNOS и nNOS) в зависимости от гестационного возраста недоношенных детей.
3. Выявить связь между тяжестью ГИЭ недоношенных детей и уровнем NO-синтаз (eNOS и nNOS).
4. Определить влияние нейрональной и эндотелиальной синтаз оксида азота (eNOS и nNOS) на характер поражения ЦНС.
5. Разработать оценочно-прогностическую таблицу по комплексу клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных методов исследования для выявления относительных факторов риска развития ишемического или геморрагического поражения ЦНС.

Методы исследования: Клинические общепринятые исследования функционального состояния органов и систем (постнатальная оценка гестационного возраста шкала Dubowitz L., шкала Деметьевой Г.М. и Коротковой Е.В., шкала Балларда), параметры морфофункциональной незрелости по шкале Hoepffnes W., Rauntenbach M. Тяжесть течения энцефалопатии оценивалось по шкале Sargnat H.V. Проведены лабораторные (гематологические, биохимические тесты: газы крови, натрий, калий, кальций, магний, альбумин); иммуноферментным методом изучены маркеры вазорегуляторных факторов, в частности, синтазы оксида азота - eNOS, NO, nNOS. Проведены инструментальные методы исследования: рентгенодиагно-

стика (РН) органов грудной клетки, НСГ, доплерографические исследования сосудистой системы, ЭхоКГ, ЭКГ по показаниям. Проводилась оценка неврологического статуса.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в зависимости от состояния здоровья женщины, способствует формированию антенатальных и интранатальных факторов риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных младенцев.
- Частота встречаемости и степень тяжести клинического течения, прогрессирования гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных младенцев напрямую зависит от гестационного возраста, перенесенной внутриутробной гипоксии и ишемии.
- Активация системы синтаз оксида азота (eNOS, nNOS) и NO в зависимости от сроков гестации и степени тяжести церебральной ишемии, свидетельствуют о нарушении вазорегуляторных факторов при ГИЭ у недоношенных младенцев.
- Активация eNOS, nNOS и NO в сыворотке крови, свидетельствуют о повреждении эндотелия сосудистого русла, нарушении нейрогенеза, приводя к поражению ЦНС, возникновению внутривentricularного и перивentricularного кровоизлияния.

Научная новизна исследований:

Проанализированы и конкретизированы антенатальные и интранатальные факторы риска формирования гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных новорожденных детей. Показано, что в формировании патологии ЦНС у младенцев ключевую роль играет состояние репродуктивного здоровья матери.

- Представлены данные клинико-лабораторных исследований недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста с учетом степени тяжести поражения ЦНС.
- Выявлена связь между тяжестью течения гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных младенцев и уровнем NO-синтаз.
- Впервые у недоношенных младенцев, в зависимости от гестационного возраста изучена система синтаз оксида азота (eNOS,

nNOS и NO). Показана роль эндотелиальной, нейрональной синтаз и оксида азота в развитии поражения ЦНС. Изучены вазорегуляторные факторы при поражении ЦНС у младенцев.

- Разработан алгоритм для выявления относительных факторов риска развития поражения ЦНС. Также разработана оценочно-прогностическая таблица клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных методов исследования для выявления относительных факторов риска развития ишемического или геморрагического поражения ЦНС.

Практическая значимость исследований:

- При поражении ЦНС происходит сбой в вазорегуляторной системе, которая выражается в активной экспрессии эндотелиальной, нейрональной синтаз оксида азота.
- Активация eNOS и nNOS приводит к активации NO в сыворотке крови, что диктует необходимость определения данных маркеров, которые свидетельствуют о повреждении эндотелия сосудистого русла, нарушении нейрогенеза.
- Маркеры eNOS, nNOS, NO могут расцениваться как диагностические критерии для оценки степени тяжести церебральной ишемии, что позволит определить роль вазорегуляторных факторов в поражении ЦНС у недоношенных новорожденных.
- Разработана оценочно-прогностическая таблица и дан алгоритм по комплексу клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных методов исследования для выявления относительных факторов риска ишемического и геморрагического поражения ЦНС.

Апробация работы. Основные положения диссертации докладывались на Международной научно-практической конференции "Вопросы образования и науки" (Россия, Тамбов, 2021), на научно-практической конференции, посвященной А.М. Алиеву (Баку, 2021), на научно-практической конференции "Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования" (Москва, 2023). Первичное обсуждение работы проведено на межкафедральном совещании (кафедр "Педиатрия", "Анестезиология и реаниматология", "Неврология и клиническая нейрофизиология")

05.07.2023 г. протокол № 2 и апробация работы была проведена на Апробационном Семинаре Диссертационного Совета ED 2.27 (05.04.2024 г., протокол №-7--) Азербайджанского Медицинского Университета.

Применение результатов исследования на практике. Полученные результаты внедрены в практическую работу отделения неонатологии и учебного процесса кафедры педиатрии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А.М. Алиева.

Название организации, в которой выполнена диссертационная работа: Диссертационная работа выполнена на кафедре педиатрии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.М.Алиева, в отделениях недоношенных детей, реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии им. К.Я. Фараджевой Азербайджанской Республики, в родильном доме НИИ Акушерства и Гинекологии.

Публикации. Основные результаты научно-исследовательской работы опубликованы в 6 журнальных статьях, в том числе 2 статьи за рубежом (журналы индексируемые в Scopus, Web of Science и в других международных системах индексации), и 4 статьи в Азербайджане. Статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК. По теме диссертации опубликовано 4 тезиса.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 171 страницах, иллюстрирована 10 таблицами, 22 рисунками, 2 схемами, состоит из введения (9308 символа), обзора литературы (56779 символа), материалов и методов (8575 символа), результатов собственных исследований (III глава - 57392 символа и IV глава – 37987 символа), обсуждения полученных результатов (33288 символа), выводов (1350 символа), практических рекомендаций (1157символа). Библиографический указатель включает 171 иностранных, 10 отечественных источников литературы. Общее количество символов (не включая пробелов, таблиц, рисунков, схем и список литературы) составляет 205836 символов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в отделениях недоношенных детей, реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии им. К.Я. Фараджевой Азербайджанской Республики, в родильном доме НИИ Акушерства и Гинекологии в 2017-2022-е годы. Всего обследовано 102 недоношенных детей, различного гестационного возраста (г/в) с перинатальным поражением ЦНС. Обследованию подлежали недоношенные дети, родившиеся от матерей с отягощенным акушерским анамнезом. Младенцы были подразделены на 2 основные группы: I группу составили недоношенные дети с ГИЭ с гестационным возрастом 35-37 недель в количестве n=56; II группу составили недоношенные дети с ГИЭ с гестационным возрастом 28-34 и ниже недель, в количестве n=46. В контрольную III группу (КГ) были включены n=30 условно-здоровых недоношенных детей. Проведены клинические, лабораторно-диагностические и инструментальные методы обследования младенцев. Клинические методы включали: постнатальную оценку гестационного возраста (шкала Dubowitz L., шкала Деметьевой Г.М. и Коротковой Е.В., шкала Балларда), параметры морфофункциональной незрелости (шкала Hoepffnes W., Rauntenbach M.), анализировались функциональное состояние органов и систем. Степень тяжести неонатальной энцефалопатии определяли на основании результатов оценки по шкале Sarnat H.V. в течение первых 24 часов жизни младенца. Лабораторные методы исследования включали гематологические (гемограмма, гемостаз), биохимические тесты (КОС, Na, K, Ca, Mg, белок, альбумин, глюкоза). Инструментальные методы исследования: рентгенодиагностика органов грудной клетки, НСГ, доплерографические исследования сосудистой системы, ЭхоКГ, ЭКГ. Диагноз ПП ЦНС базировался на данных антенатального анамнеза, клинического симптомокомплекса болезни в первые 2-3 недели жизни ребенка, выявлении патогномичных симптомов поражения ЦНС. Недоношенные дети были осмотрены неврологом, окулистом, по показаниям кардиологом, отоларингологом, хирургом. Изучение вазорегуляторных факторов

проводилось с помощью определения эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), оксида азота (NO) и нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) иммуноферментным методом (ИФА) с помощью набора реагентов "Human nNOS Immunoassay R&D System (ЗАО БиоХимМак", Москва). Биометрический метод (статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ "STATISTICA-10", графики строились с помощью "ORIGIN-7"). При $p < 0,05$ и ($p < 0,01$, $p < 0,001$) различия между данными считали достоверными, что соответствует требованиям медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

В исследование были вовлечены 102 недоношенных младенца, различного гестационного возраста с ГИЭ, которые были разделены на 2 основные группы (I гр. $n=56$; II гр. $n=46$ недоношенных детей с ГИЭ). Недоношенные дети I степени составили 49(48,1%) случаев с гестационным возрастом 36-37 недель, (масса тела 2290 ± 185 г., рост $43,5 \pm 1,5$ см). Недоношенные II степени - 32(31,4%), гестационный возраст 34-35 недель, масса тела 1625 ± 125 г., рост $42,7 \pm 1,8$ см. Недоношенные III-ей степени - 19(18,6%), гестационный возраст 30-33 недель, масса тела 1350 ± 150 г., рост $41,3 \pm 1,9$ см. Недоношенные IV степени - 2(1,9%), гестационный возраст 28 недель, масса тела 1020 ± 105 г., рост $7,4 \pm 1,2$ см. От матерей в возрасте до 35 лет родились 72(70,6%) младенцев; старше 35 лет – 30(29,4%). Наибольший процент составили повторнородящие женщины - 65(63,7%) случаев; первородящие составили - 37(36,7%) случаев соответственно. Недоношенные младенцы мужского рода составили 53(52%) случаев; женского рода - 49(48%) случаев соответственно. Внутриутробная хроническая гипоксия выявлена в 41(40,2%) случаев. В асфиксии родились 20(19,6%) недоношенных детей, обвитие пуповины отмечено у 11(10,8%) младенцев.

Для правильной оценки состояния младенцев, нами изучено состояние здоровья матерей. Согласно анамнезу, среди экстрагениальной патологии у матерей зарегистрированы: анемии в 19(18,6%) случаях; заболевания мочеполовых органов в 11(10,8%);

эндокринные заболевания в 5(4,9%); преэклампсия в 5(4,9%) случаях, варикозное расширение вен нижних конечностей – в 3(2,9%); острые вирусные инфекции в 15(14,7%); неврозы в 5(4,9%) случаях соответственно. Наблюдались и гинекологические заболевания, среди которых у 11(10,8%) женщин наблюдалось дисфункция яичников; хронические воспалительные заболевания придатков – в 4(0,4%) случаях; эндометриоз яичников – 3(2,9%); эктопия шейки матки – 8(7,8%); эндометрит – 3(2,9%) случаях. В анамнезе отмечены самопроизвольные выкидыши в 8(7,8%) случаях. Беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 1(0,9%) случае. Преждевременные роды зарегистрированы у 5(4,9%) женщин. Рождение детей с различными пороками развития отмечены в 2(1,96%) случаях. У 5(4,9%) женщин младенцы от предшествующей беременности родились с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). У 2(1,96%) женщин в анамнезе отмечены рождение детей с пороками развития. Медицинские аборт отмечены в 19(41,3%) случаях. В анамнезе зарегистрированы гипертензионные состояния в 46(45%) случаях, фетоплацентарная недостаточность (ФПН) у 29(28,4%) женщин. Также наблюдалось преждевременная отслойка плаценты в 5(4,9%) случаях, угроза прерывания данной беременности зарегистрирована у 14 (12,7%) женщин.

Таким образом, решающее значение в возникновении ГИЭ имеют антенатальные, интранатальные факторы со стороны плода. Со стороны матери главенствующую роль играютотягощенный акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности и родов, особенности фетоплацентарного кровообращения и т.д., что дает возможность отнести вышеизложенные факторы в группу риска развития патологии центральной нервной системы у младенца.

Анализируя анамнез младенцев в зависимости от гестационного возраста (г/в), следует отметить, что 49(48%) составили младенцы с г/в 36-37 недель. 25(24,5%) – с г/в 33-34 недели; 19(18,7%) – с г/в 32-33 недели соответственно. Наименьший процент – 7(6,9%) составили младенцы с г/в 34-35 недель; <28 недель – 2(4,3%) случая. Масса тела младенцев в I группе составила – 2112,5±362,5 г.; во II

группе – $1207,5 \pm 292,5$ г. Оценка состояния младенцев по шкале Апгар при рождении на 1 мин.: $4,37 \pm 0,06$ баллов в I группе; $3,58 \pm 0,07$ баллов во II группе; соответственно на 5 мин.: $6,04 \pm 0,1$ - в I группе; $5,45 \pm 0,07$ баллов во II группе. На СРАР-е находились – 27(26,5%); на ИВЛ – 17(16,7%); на парентеральном питании 28(27,4%) младенцев.

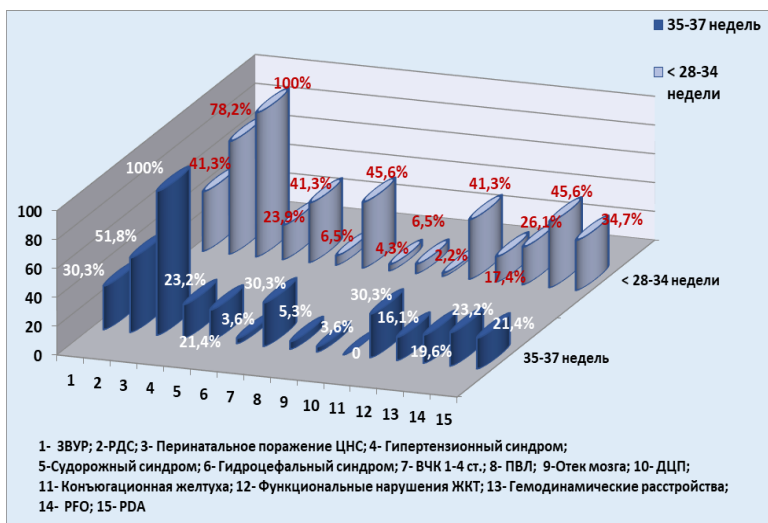


Рис.1 Диаграмма частоты встречаемости клинических симптомов и синдромов у недоношенных младенцев

На рис. 1. показана диаграмма частоты встречаемости клинических симптомов и синдромов у недоношенных младенцев. Необходимо отметить, что в 100% случаев у недоношенных диагностирована ПП ЦНС. Среди клинических проявлений и синдромов у данных младенцев наблюдались: РДС – 65(63,7%), ЗВУР – 36(35,3%), гипертензионный синдром – 24(23,5%), судорожный синдром – 31(30,4%), ВЧК I-IV ст. – 38(37,2%) случаев (рис. 1). Следует отметить, что поражение органов дыхания у младенцев протекало в виде РДС с первых дней жизни, подтвержденное рентгенологическим исследованием. Практически с одинаковой частотой диагностированы: ПВЛ (перивентрикулярная лейкомаляция) – 5(4,9%) случаев: отек мозга – 5(4,9%); ДЦП

(детский церебральный паралич) наблюдался в одном случае, что составило 0,9%. Также наблюдалась конъюгированная желтуха – в 36(35,2%), гемодинамические нарушения отмечены в 23(22,5%), открытое овальное окно (РФО) – в 34(33,3%), открытый артериальный проток (РДА) – в 28(27,4%) случаев. Функциональные нарушения со стороны ЖКТ отмечены в 17(16,6%) случаях. В клинической картине поражения ЦНС у младенцев наблюдались следующие проявления: беспокойство (28,2%) случаев; гиперстезия (11,2%); синдром угнетения (53,4%); тремор рук и подбородка (33,7%); клонус стоп (8,3%) случаев; изменения мышечного тонуса и рефлексов: дистония – 38,2% случаев, гипертонус 13,5%, гипотония – 11,2%; спонтанные рефлексы Моро, Бабинского усилены в 48,3% случаев, нестойкие – в 19,2%, ослабленные рефлексы орального автоматизма (РОА) в 34% случаев, выраженная глазная симптоматика (экзофтальм – в 37,2%; "+" симптом Греффе 19 %; преходящее косоглазие – 8,6% случаев; горизонтальный нистагм в 7,9% случаев соответственно. Также в клинической картине отмечались: адинамия, угнетение сознания, болезненный монотонный крик, клонические судороги. НСГ исследования показали: усиленную пульсацию мозговых сосудов, симметричную дилатацию боковых желудочков, повышенную эхогенность перивентрикулярной области, расширение боковых желудочков, ВЧК в перивентрикулярной области. Следует отметить, что неврологическая симптоматика наблюдалась с первых дней жизни. У детей с гидроцефалией доплерографические исследования показали повышение индекса резистентности (ИР) сосудов, повышение скорости кровотока по мозговым сосудам, что объясняется вентрикулярной дилатацией, которая ведет к растяжению артерий и уменьшению их просвета. При ВЧК у младенцев, согласно доплерографическим исследованиям наблюдалось замедление кровотока по передней мозговой артерии, в 13,7% случаев отмечалось ускорение максимальной линейной скорости кровотока на пораженной стороне.

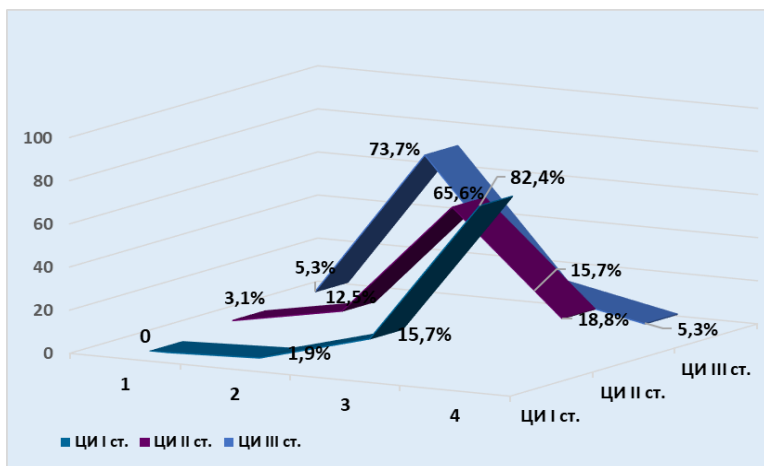


Рис. 2 Диаграмма распределения недоношенных детей с церебральной ишемией (ЦИ)

На рис. 2. дана сравнительная диаграмма распределения недоношенных детей с церебральной ишемией в зависимости от срока гестации. Нами отдельно было проанализировано состояние здоровья младенцев, родившихся с экстремально низкой (ЭНМТ) и низкой массой тела (НМТ). У данных детей РДС протекало с симптомами дыхательной недостаточности различной степени тяжести. В 100% случаев наблюдалась гипотермия, одышка, гипоксемия, вторичное апноэ, периоральные и акроцианозы. В легких аускультативно на фоне ослабленного дыхания, выслушивались крепитирующие хрипы. Рентгенологическая картина представляла собой уменьшение пневматизации до "белых легких". Респираторная поддержка включала: СРАР, механическую вентиляцию, сурфактантотерапию.

Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом <28-30 недель ЦИ легкой формы (I ст.) не выявлено ни в одном случае. III-я степень церебральной ишемии в большинстве случаев отмечалась у новорожденных 28-30 недель гестации (5,3%) и 30-33 недели гестации (73,7%), наибольшая доля II степени ишемии приходилась на младенцев, родившихся на сроке 34-35 недель гестации, а у недоношенных 36-37 недель гестации в 82,4% случаев отмечалась I степень церебральной ишемии.

ПП ЦНС гипоксически-ишемического характера зависела от тяжести перенесенной гипоксии, от выраженности церебральной ишемии (ЦИ) мозга, от зрелости младенца. Согласно классификации, легкая форма ЦИ (I ст.) отмечена в 51(50%) случаев, среднетяжелая форма ЦИ (II ст) – 32(31,4%), тяжелая форма ЦИ (III ст.) 19(18,6%) случаев. По классификации Sarnat H.V. при легкой форме ЦИ в клинической картине отмечены гипертензивный синдром, умеренная гиперкапния, гипоксемия, ацидоз. Допплерографическая картина выявила повышение скорости кровотока по магистральным сосудам мозга компенсаторного характера. При среднетяжелой форме ЦИ у данной категории младенцев отмечены повышение внутричерепного давления, судороги, гипертензии, апноэ, синдром угнетения ЦНС. В доплерографической картине наблюдалось повышение диастолической скорости, признаки гипоперфузии передней мозговой артерии, снижение ИР. При тяжелом течении ПП ЦНС, ЦИ III ст. в клинической картине наблюдались судороги, синдром угнетения, нарушение ритма дыхания, глазная неврологическая симптоматика, отек мозга. Младенцы с III ст. ЦИ имели ЗВУР. В доплерографической картине отмечались: стойкая церебральная гипоперфузия, снижение диастолической скорости. Частой и серьезной проблемой для младенцев явились гипоксически-геморрагические поражения ЦНС, проявляющаяся ВЧК. Следует подчеркнуть, что у младенцев с г/в 24-25 недель ВЧК выявлена в 6,8% случаях, 26-29 недель г/в – 5,9%, 28-29 недель гестации – 4,9%, с г/в 30 недель – 2,9% случаях. ПВК с субэпидемальным кровоизлиянием I ст. имело место в 9(8,8%) случаях, ПВК II ст. - 5(4,9%), ПВК III ст. – 3(2,9%) случаев соответственно. Необходимо отметить, что чем меньше гестационный возраст младенцев, тем более выраженное течение ГИЭ. Характеризуя НСГ данные, следует отметить, что в 4,9% случаев визуализировались повышение экзогенной плотности в перивентрикулярных зонах, расширение желудочков, сморщивание белого вещества мозга вокруг желудочков.

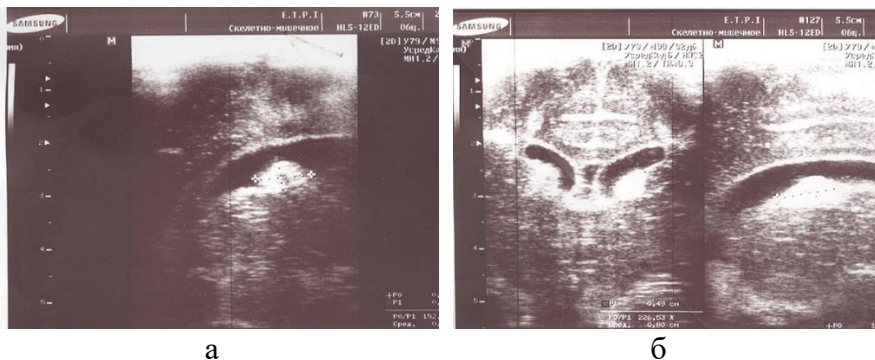


Рис. 3. (а; б) Нейросонографическое исследование.

В субэпендимальной зоне слева 9х6 мм и справа 11х6,5 мм визуализируются тромбы. Признаки незрелости мозга. Внутрочерепное кровоизлияние I ст. Перивентрикулярная лейкомаляция. Недоношенный III ст. (собственное наблюдение)

На рис.3 представлена картина НСГ недоношенного младенца с экстремально низкой массой тела. Судороги наблюдались на первой неделе жизни младенцев. Судороги тонического характера отмечены в 11,2% случаев. Клонические судороги имели место у недоношенных детей с г/в 34-36 недель. Гемодинамические расстройства проявлялись нарушением микроциркуляции, периферическим и центральными цианозами, нарушением ритма сердечной деятельности, отечным синдромом, мраморностью кожных покровов, длительностью "белого пятна" более 3-х сек. Гемодинамические расстройства у всех наблюдаемых младенцев нами расценены как вторичные, обусловленные поражением легких и ЦНС. Со стороны гепатобилиарной системы отмечены: конъюгационная желтуха в 36(35,2%) случаях, диспепсический синдром в виде метеоризма, неустойчивого стула в 18(17,6%) случаях, рвота 12(11,8%) случаях. Таким образом, наши исследования показали, что при ГИЭ в первую очередь страдает мозг и легкие, что способствует развитию неврологических и соматических расстройств. Полученные результаты показали стойкие нарушения деятельности ЦНС, такие как: ДЦП, ГИЭ, синдром вегето-висцеральных нарушений, отек мозга, судорожный, гидроцефальный синдромы, ВЧК, ПВК, ПВЛ. Проведенный анализ показал, что возникновение и развитие клинической

картины ГИЭ находится в прямой зависимости от состояния здоровья матерей, а именно наличия отягощенных акушерско-гинекологических факторов, характера фетоплацентарного фона. Важно отметить, что наиболее клинически тяжелое течение ГИЭ было характерно для глубоко недоношенных младенцев ЭНМТ.

Не исключено, что в формировании патологии перинатального периода ключевую роль в развитии гипоксических и ишемических процессов играет функциональный сбой патогенетических механизмов. Безусловно, эти вопросы связаны с патогенетическими аспектами вазорегуляторных маркеров, выполняющие эндотелиальную, нейрональную функции. В патогенезе возникновения гипоксически-ишемических процессов, приводящих к развитию патологии ЦНС у недоношенных младенцев, система оксида азота играет важную, решающую роль. В связи с чем, нами изучена система синтеза оксида азота у 71 недоношенных младенцев с учетом их гестационного возраста. Были выделены 3 группы: I группу составили 20 недоношенных младенцев с ЦИ I степени. Во II группу были включены 32 недоношенных младенцев с ЦИ II степени. III группу составили 19 недоношенных младенцев с ЦИ III степени. IV контрольную группу были включены $n=20$ условно-здоровых младенца. В результате проведенного исследования у новорожденных с гестационным возрастом от 30 до 33 недель выявлено повышение уровня эндотелиальной синтазы. В первые три дня жизни уровень eNOS составил $8,6 \text{ IU/ml}$, а на 5-7 дне он немного снизился и составил $7,5 \text{ IU/ml}$. Также отмечена активация уровня эндотелиальной синтазы у новорожденных с гестационным возрастом 34-35 недель: $8,92 \pm 0,12 \text{ IU/ml}$ и $7,77 \pm 0,11 \text{ IU/ml}$ (в 1-3 и 5-7 дней соответственно) по сравнению с контрольной группой ($2,11 \pm 0,004$ и $1,98 \pm 0,01 \text{ IU/ml}$ в 1-3 и 5-7 дней) ($p < 0,05$).

Для детей I группы с гестационным возрастом 36-37 недель уровень eNOS составил $9,79 \pm 0,14 \text{ IU/ml}$ и $6,36 \pm 0,09 \text{ IU/ml}$ (в 1-3 и 5-7 дней соответственно), в то время как в контрольной группе эти показатели были $2,11 \pm 0,004 \text{ IU/ml}$ и $1,98 \pm 0,01 \text{ IU/ml}$ ($p < 0,05$) (1-3; 5-7 дней соответственно). Сравнительный анализ показал, что у но-

новорожденных II группы уровни синтазы eNOS колебались в установленных интервалах. новорожденных с гестационным возрастом от 28 до 30 недель эндотелиальная синтаза составила 5,82 IU/ml в первые три дня и 5,42 IU/ml на 5-7 суток после рождения. Во II группе, представляющей младенцев с гестацией от 30 до 33 недель, отмечено небольшое увеличение эндотелиальной синтазы: 6,52±0,18 IU/ml в первые три дня и 6,08±0,15 IU/ml на 5-7 дней. У новорожденных с гестацией 34-35 недель наблюдается активная экспрессия eNOS, превышающая уровни в контрольной группе: 6,68±0,009 IU/ml в первые три дня и 6,08±0,15 IU/ml на 5-7 суток, в то время как в контрольной группе соответствующие показатели составляли 2,11±0,004 IU/ml и 1,98±0,01 IU/ml ($p<0,05$). Для новорожденных с гестационным возрастом 36-37 недель значения eNOS в первые три дня составили 6,28±0,12 IU/ml, а на 5-7 сутки - 4,93±0,05 IU/ml. Младенцы III группы, страдающие от тяжелой формы гипоксически-ишемической энцефалопатии, характеризуются повышенным уровнем эндотелиальной синтазы. К примеру, у новорожденных с гестацией 28-30 недель этот показатель составил 6,76 IU/ml в первые три дня жизни и 5,90 IU/ml на 5-7 суток. Также у младенцев с гестацией 30-33 недель в первые три дня уровень eNOS регистрировался в диапазоне 7,12±0,03 IU/ml, что в три раза превышает значения в контрольной группе - 2,11±0,004 IU/ml. На 5-7 сутки уровень эндотелиальной синтазы несколько снизился до 5,12±0,03 IU/ml, но по-прежнему был выше, чем в контрольной группе: 1,98±0,01 IU/ml ($p<0,05$) соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ с учетом гестационного возраста выявил статистически значимое повышение уровня нейрональной синтазы. У недоношенных детей с тяжелым течением гипоксически-ишемической энцефалопатии уровни эндотелиальной синтазы оказались выше, как в первые три дня жизни, так и на 5-7 суток, по сравнению с контрольной группой.

В течение первых трех суток жизни у новорожденных с гестационным возрастом 30-33 недели уровень nNOS составил 38,2 nkmol/l, на 5-7 сутки жизни - 36,4 nkmol/l. У детей с гестацией 34-35 недель, в первые три сутки, концентрация нейрональной синтазы

колебалась в пределах $36,08 \pm 0,15$ nkmol/l, на 5-7 сутки данный показатель несколько снизился до $33,8 \pm 0,3$ nkmol/l. Для новорожденных с гестацией 36-37 недель при церебральной ишемии I степени, уровни нейрональной синтазы в первые 3 дня варьировали в пределах $36,9 \pm 0,13$ nkmol/l, что существенно превосходило уровень в контрольной группе – $17,22 \pm 0,10$ nkmol/l. На 5-7 сутки уровень нейрональной синтазы в данной группе составил $33,6 \pm 0,2$ nkmol/l по сравнению с показателями контрольной группы – $14,09 \pm 0,14$ nkmol/l ($p < 0,05$) соответственно. Отмечается увеличение уровня nNOS у младенцев II группы. Для недоношенных детей с гестацией 30-33 и 36-37 недель характерно повышение концентрации нейрональной синтазы по сравнению с показателями контрольной группы. В первые три дня жизни уровень nNOS у этих младенцев колебался в пределах $43,3 \pm 0,85$ nkmol/l и $39,35 \pm 0,53$ nkmol/l соответственно, в сравнении с $17,22 \pm 0,10$ nkmol/l в контрольной группе ($p < 0,05$). На 5-7 сутки у младенцев с указанными сроками гестации отмечается некоторое снижение уровня нейрональной синтазы до $38,2 \pm 0,44$ nkmol/l и $32,83 \pm 0,41$ nkmol/l по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составляет $14,09 \pm 0,14$ nkmol/l ($p < 0,05$).

В течение первых трех дней у недоношенных детей с гестацией 34-35 недель обнаружено увеличение уровня нейрональной синтазы до $37,7 \pm 0,20$ nkmol/l, в то время как в контрольной группе этот показатель составил соответственно $17,22 \pm 0,10$ nkmol/l ($p < 0,05$). Также в III группе отмечено повышение уровня нейрональной синтазы по сравнению с контрольной группой у младенцев с гестацией 30-33 недель в первые три дня: уровень nNOS составил $46,04 \pm 0,4$ nkmol/l, а на пятые-седьмые сутки жизни этот показатель варьировал в интервале $38,2 \pm 0,4$ nkmol/l, в сравнении с контрольной группой, где значения nNOS составили $17,22 \pm 0,10$ nkmol/l и $14,09 \pm 0,14$ nkmol/l (1-3; 5-7 сутки) ($p < 0,05$) соответственно. У новорожденных с гестацией 34-35 недель уровень нейрональной синтазы в первые три дня составил $43,5 \pm 0,4$ nkmol/l, а на пятые-седьмые сутки – $41,65 \pm 0,3$ nkmol/l. Для детей с гестацией 28-30 и 36-37 недель уровни nNOS в первые три дня колебались в диапазоне $46,9$ nkmol/l и $43,4$ nkmol/l, а на пятые-седьмые сутки – $38,6$ nkmol/l и $40,3$

пкмол/л. Таким образом, стоит отметить, что повышение уровня рассматриваемого показателя было характерным для всех рассмотренных младенцев.

Выявлены отклонения уровней оксида азота (NO) в периферической крови у младенцев с разным гестационным возрастом в сторону повышения по сравнению с соответствующей контрольной группой (КГ). Сравнительный статистический анализ у младенцев I группы показал умеренное превышение уровня NO. В частности, у детей с гестацией 30-33 недель уровень NO составил 36,1 ммол/л (1-3 сутки) и 29,7 ммол/л (5-7 суток). Практически одинаковые колебания уровня рассматриваемого показателя были выявлены у младенцев с гестацией 34-35 недель и 36-37 недель. У младенцев с гестацией 34-35 недель уровни NO варьировались в пределах 27,1±0,17 ммол/л (1-3 сутки) и 26,8±0,2 ммол/л (5-7 суток), а с гестацией 36-37 недель уровни NO составили 27,7±0,11 ммол/л (1-3 сутки) и 26,9±0,13 ммол/л (5-7 суток). Относительно младенцев с среднетяжелой формой гипоксически-ишемической энцефалопатии (II-я группа) следует отметить, что у младенцев с гестацией менее 28-30 недель, 30-33 недель и 36-37 недель в первые три дня жизни наблюдается увеличение содержания NO по сравнению с КГ. В частности, уровни оксида азота (NO) в периферической крови варьировались следующим образом: 49,2 ммол/л (<28-30 недель); 40,1±0,7 ммол/л (30-33 недель); 33,1±0,5 ммол/л (34-35 недель); 36,1±1,08 ммол/л (36-37 недель) в первые три дня жизни. При этом в контрольной группе уровень NO был несколько снижен и составил 23,3±0,4 ммол/л ($p < 0,05$). На 5-7 сутки жизни уровни NO составляли 38,3 ммол/л (<28-30 недель); 36,1±0,7 ммол/л (30-33 недель); 29,2±0,3 ммол/л (34-35 недель); 31,1±0,4 ммол/л (36-37 недель), в то время как в КГ данный показатель был снижен и зарегистрирован в интервале 20,3±0,3 ммол/л ($p < 0,05$).

Следует отметить, что уровни NO у младенцев с тяжелой формой гипоксически-ишемической энцефалопатии (III группа) превышают значения в контрольной группе в 2 раза, независимо от гестационного возраста. В частности, повышенные уровни NO зафиксированы в следующих интервалах: 62,9 ммол/л (< 28-30 недель);

55,01±0,5 mmol/l (30-33 недель); 50,6±1,3 mmol/l (34-35 недель); 46,7 mmol/l (36-37 недель) в первые три дня жизни. На 5-7 сутки жизни уровни NO колебались в интервалах: 58,6 mmol/l (< 28-30 недель); 52,3±0,3 mmol/l (30-33 недель); 46,8±0,5 mmol/l (34-35 недель); 41,2 mmol/l (36-37 недель). В КГ данный показатель составлял 23,3±0,4 mmol/l в первые три дня и 20,3±0,3 mmol/l на пятые- седьмые сутки соответственно ($p<0,05$).

На основании проведенного исследования, сформирован алгоритм развития ПП ЦНС у новорожденных младенцев (схема 1), который демонстрирует ключевые факторы риска, особенности клинического течения и информативные лабораторно-инструментальных методы исследования. На данной схеме проиллюстрировано воздействие ГИЭ на биохимические процессы, которое условно можно разбить на три этапа. На первом этапе внимание акцентировано на обременительном акушерско-гинекологическом анамнезе матери, о ходе беременности и родах, а также на перенесенной младенцами внутриутробной или интранатальной гипоксии, либо асфиксии в родах. Эти факторы способствуют развитию гипоксии и ишемии в разной степени тяжести. В результате чего, происходит нарушение биохимических процессов, потеря АТФ и блокировка АТФ-зависимых ионно-транспортных насосов. Происходит проникновение ионов Ca^{2+} внутрь клетки. Блокировка АТФ-зависимых ионно-транспортных насосов приводит к задержке выхода ионов Ca^{2+} из клетки. В результате высвобождаются нейротрансмиттеры, активирующие N-метил-D-аспартат NMDA, освобождение глутамата, что провоцирует эксайтотоксичность клеток с выделением свободных радикалов. В конечном итоге активируются вазорегуляторные механизмы системы синтаз (NOS) оксида азота. Проведенные исследования показали, что в результате гипоксемии, вызванной недостаточным содержанием кислорода в крови и ишемии, которая развивается при снижении кровоснабжения мозга, клетки головного мозга получают ограниченное количество O_2 , что приводит к тканевой гипоксии мозга. Воздействия гипоксии, ишемии способствует активации экспрессии эндотелиальной, нейрональной синтаз. Происходящие процессы в эндотелиальных и

нейрональных клетках мозга, приводят к усилению экспрессии NO. В результате этих процессов возникает нарушение мозгового кровотока. В итоге, развивается ишемия церебрального характера и чем тяжелее течение ишемического процесса, тем выше риск возникновения серьезных неврологических последствий у недоношенных младенцев. Следовательно, пусковым механизмом в нарушении мозгового кровообращения является гипоксия, ишемия головного мозга, механизм регуляции которого находится в прямой зависимости от процессов сосудистого, нервного и ауторегуляторного взаимодействия. Эти два процесса тесно взаимосвязаны между собой посредством сигнального пути, который регулируется синтазой оксида азота и может изменяться, либо блокироваться в результате возникшей гипоксии и ишемии.

Неблагоприятное течение беременности и родов, фетоплацентарная недостаточность, осложнения беременности, социально-биологические и акушерско-гинекологические факторы, а также экстрагенитальная и соматическая патологии могут воздействовать на фетоплацентарное кровообращение плода. Эти факторы приводят к нарушению кислородного обмена в организме плода, что в итоге приводит к развитию гипотензии и возникновению ацидоза, имеющего метаболический, либо респираторный характер. Следует отметить, что в настоящее время не существует специфических методов профилактики гипоксическо-ишемической энцефалопатии. Следовательно, чем длительно протекает ишемический процесс, тем выраженно происходит истощение компенсаторных механизмов. Вследствие чего, развивается гипотензия, которая способствует не только снижению церебральной перфузии и кровообращения, но и приводит к ишемическому повреждению мозга. В результате происходящих процессов, в клетках мозга возникает энергодефицит. Также следует отметить, что у недоношенных младенцев при интранатальной асфиксии, выявляется либо метаболический ацидоз, либо респираторный или смешанный ацидоз ($pH < 7,0$). Низкая оценка общего состояния младенца по шкале Апгар, наличие неврологических симптомов, таких как судороги, синдром угнетен-

ния, возбуждения, глазная неврологическая симптоматика, мышечная гипотония, а также синдром дыхательных расстройств, сердечная недостаточность и другие проявления, позволяют объединить под общим названием гипоксическо-ишемическая энцефалопатия. Следовательно, чем ярко выражены вышеописанные изменения с учетом морфофункциональной незрелости недоношенных младенцев, тем тяжелее протекает гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

Проведенные нами исследования показали, что эндотелиальная и нейрональная дисфункция проявляется как неспецифическая реакция со стороны церебральных сосудов и нейронов мозга, проявляющаяся дисбалансом образования как вазоконстрикторных, так и вазодилатирующих веществ, приводя к нарушению процессов регуляции тонуса церебральных сосудов, гомеостаза, а также изменению функционального состояния нейронов и нейронной связи. В результате происходит как структурные, так и функциональные изменения эндотелия мозговых сосудов за счет образования синтаз оксида азота и развитие неадекватной реакции на состояние мозга. Итак, повышенная экспрессия синтаз оксида азота способствует нарушению центральной гемодинамики и воздействию гипоксии и ишемии на головной мозг служит пусковым механизмом, запускающий каскад вазорегуляторных процессов, активирующих систему синтаз NO. Данные аспекты патогенеза, свидетельствуют о том, что ГИЭ базируется на цереброваскулярной дисфункции и механизмах сосудистой дистрофии, возникающих на фоне кислородного голодания клеток и ткани в целом, вследствие гипоксии и ишемии мозга.

В соответствии с поставленными задачами нами представляется оценочно-прогностическая таблица, содержащая комплекс клинично-анамнестических и лабораторно-инструментальных методов исследования для выявления относительных факторов риска развития ишемического или геморрагического поражения ЦНС у недоношенных младенцев различного гестационного возраста. Предложенная таблица станет полезной в дальнейших исследованиях, направленных на разработку стратегий, позволяя устанавли-

вать в режиме реального времени эталонные значения как клинических, так и вазорегуляторных, с учетом центральной гемодинамики. Значения, представленные в таблице, предоставляют возможность рассматривать их как предикторы возможного развития патологии нервной системы. Это позволит проводить в долгосрочной перспективе исследования в данной области с целью прогнозирования и улучшения результатов относительно состояния здоровья недоношенных младенцев. Выявленные патофизиологические механизмы повреждений мозга младенца при ГИЭ позволят в значительной степени предотвратить или уменьшить неблагоприятный отдаленный прогноз - развитие инвалидизирующей психоневрологической патологии. Гипоксическое состояние плода и асфиксия в родах, приводящие к возникновению перинатального поражения нервной системы у недоношенного младенца, являются тяжелым осложнением беременности и родов. ГИЭ представляет весомую клиническую значимость, так как возникновение неблагоприятных последствий, существенно влияет на качество жизни, формируя инвалидность, что и определяет серьезную социальную значимость данной проблемы. В связи с чем, соблюдение прегравидарной подготовки женщины, своевременное выявление факторов риска, патологий как до, так и во время беременности, проведение профилактических мер и эффективного лечения, существенно позволит снизить процент неврологических расстройств, инвалидности и летальности среди недоношенных младенцев.

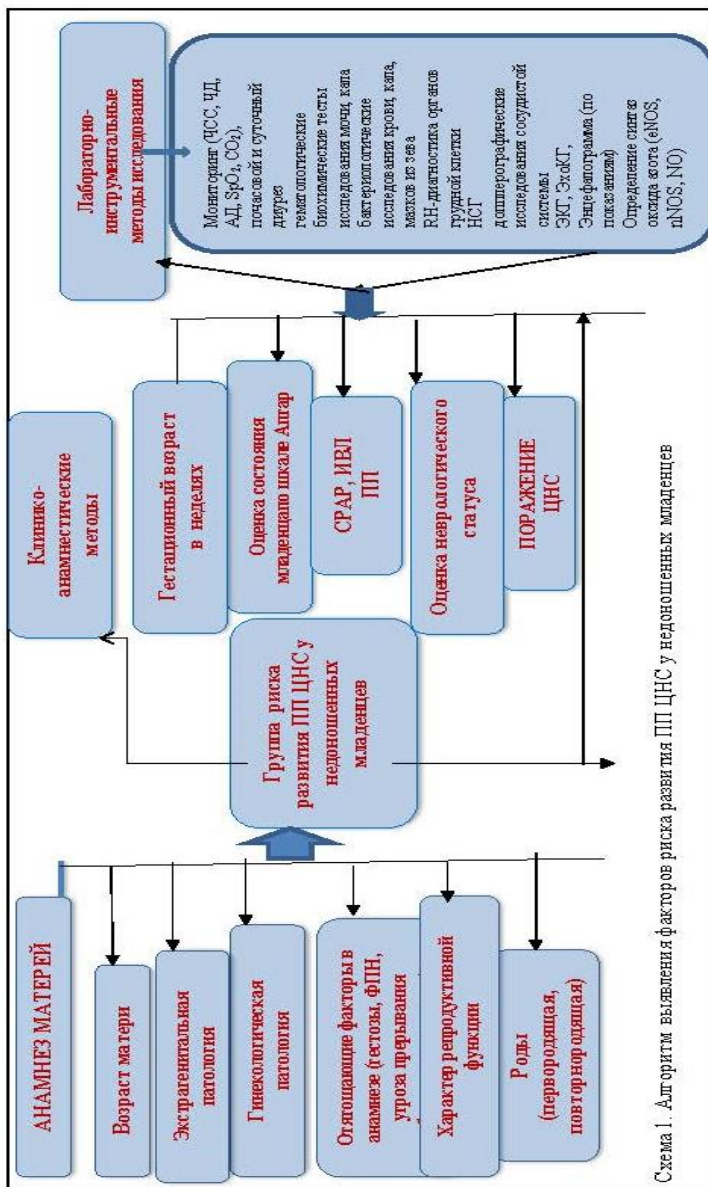


Схема 1. Алгоритм выявления факторов риска развития ППВ ЦНС у недоношенных младенцев

Оценочно-прогностическая таблица по комплексу клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных методов исследования для выявления относительных факторов риска развития ишемического или геморрагического поражения ЦНС

№	Факторы риска	Частота встречаемости, %
I	Анамnestический контент	
	экстрагенитальные заболевания у матерей	
	Анемии	18,6%
	стрые вирусные инфекции	14,7%
	заболевания мочевыделительной системы	10,8%
	Преэклампсия	4,9%
	Неврозы	4,9%
	эндокринные заболевания	4,9%
	варикозное расширение вен нижних конечностей	2,9%
	гинекологические заболевания у матерей	
	хронические воспалительные заболевания придатков	0,4%
	дисфункция яичников	10,8%
	Кольпит	12,7%
	эрозия шейки матки	7,8%
	эндометрит шейки матки	2,9%
	Эндометриоз, кисты яичников	2,9%
	репродуктивная функция матерей	
	самопроизвольные выкидыши в анамнезе	7,8%
	медицинские аборты в анамнезе	41,3%
	преждевременные роды в анамнезе	4,9%
	беременность после ЭКО	0,9%
	рождение детей со ЗВУР от предшествующей беременности	4,9%
	Течение данной беременности у матерей	
	Гипертензионные состояния	45%
	фетоплацентарная недостаточность	28,4%
	угроза прерывания беременности	13,7%
	маловодие/многоводие	12,7%
	преждевременное излитие околоплодных вод	4,9%
II	лабораторно-инструментальный контент исследований	
	методы исследования	параметры, показатели, маркеры

	мониторинг	ЧСС, ЧД, АД, SpO ₂ , pCO ₂	
	почасовой и суточный диурез	всем недоношенным младенцам	
	Лабораторные и инструментальные методы исследования	Частота встречаемости, %	
	гемограмма	Общий анализ крови	
№	Факторы риска	Частота встречаемости, %	
	биохимические исследования	Кислотно-щелочной состав крови, натрий, калий, кальций, магний, кльбумин, белок С-реактивный белок и т.д.	
	исследования мочи, кала	всем недоношенным младенцам	
	бактериологические исследования крови, кала, мазков из зева	-	
	оценка неврологического статуса	-	
	RH-диагностика органов грудной клетки	-	
	НСГ	-	
	доплерографические исследования сосудистой системы	-	
	ЭКГ, ЭхоКГ	-	
	Энцефалограмма	по показаниям	
III	Иммуноферментный анализ (ИФА)		
	эндотелиальная синтаза	eNOS	
	нейрональная синтаза	nNOS	
	оксид азота	NO	
IV	Факторы риска развития ишемического и геморрагического поражения ЦНС		
	Клинико-anamнестический контент обследования недоношенных детей с ГИЭ в зависимости от гестационного возраста		
	гестационный возраст 36-37 недель	48%	
	гестационный возраст 34-35 недель	6,9%	
	гестационный возраст 33-34 недель	24,5%	
	гестационный возраст 32-33 недель	18,7%	
№	Факторы риска	Частота встречаемости, %	
	гестационный возраст <28 недель	1,96%	
V	Факторы риска развития ишемического и геморрагического поражения ЦНС		
	Гестационный возраст (в неделях)	35-37 недель n=56	< 28 до 34 недель n=46

			35,5±1,5	30,5±3,5
	Оценка по шкале Апгар	на 1 мин	4,37±0,06	3,58±0,07
		на 5 мин.	6,04±0,1	5,45±0,07
	рН		7.27±0,005	7,15±0,01
	CPAP		25%	28,2%
	ИВЛ		4,3%	19,6%
	внутриутробная гипоксия		41,2%	
	Асфиксия		19,6%	
	обвитие пуповины вокруг шеи		10,8%	
	ЗВУР		35,3%	
№	Факторы риска		Частота встречаемости, %	
	РДС		63,7%	
	Синдром угнетения		53,4%	
	Открытое овальное окно (боталлов проток) (PFO)		33,3%	
	Открытый аортальный проток (PDA)		27,4%	
	Гипертензионный синдром		23,5%	
	Гемодинамические нарушения		22,5%	
	Гестационный возраст	ЦИ I ст.	ЦИ II ст.	ЦИ III ст.
	<28 недель - 30 недель	0	3,1%	5,3%
	30-33 недель	1,9%	12,5%	73,7%
	34-35 недель	15,7%	65,6%	15,7%

Таким образом, поражение ЦНС гипоксически-ишемического характера у недоношенных младенцев имеет важную социальную значимость, так как серьезные последствия позволяют рассматривать её как актуальную проблему современного общества, неблагоприятно влияющую на качество жизни.

ВЫВОДЫ

1. В формировании гипоксически-ишемической энцефалопатии ключевую роль играют антенатальные и интранатальные факторы риска (экстрагенитальная патология матери – 76,5%; осложнения беременности и родов: Гипертензионные состояния – 45%; нарушения маточно-плацентарного кровообраще-

ния – 28,4%; гипертензия беременных – 14,7%; угроза прерывания беременности – 13,7%; гипоксия плода – 80,4%; асфиксия – 19,6% случаев) [3;6;8;9].

2. У недоношенных детей 36-37; 34-35; 30-33 недель гестации, активная экспрессия эндотелиальной (в 2,5 раза), нейрональной синтаз оксида азота (в 2 раза) является показателем повреждения эндотелия мозговых сосудов и нейрогенеза, что приводит к нарушению мозгового кровообращения, возникновению церебральной ишемии различной степени тяжести (при $p < 0,05$) [7;8].
3. Тяжесть течения ГИЭ у недоношенных детей связана с активацией системы оксида азота: эндотелиальной, сосудистой (eNOS), нейрональной (nNOS) дисфункцией, что способствует повышенной экспрессии оксида азота (NO в 3 раза) приводя к вазоконстрикции или вазодилатации мозговых сосудов (при $p < 0,05$) [6;7].
4. При ГИЭ активация eNOS, nNOS и NO вызывает нарушение нервно-сосудистой связи, что приводит к поражению ЦНС и серьезным последствиям у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела и низкой массой тела [4;6;7;8].
5. Оценочно-прогностическая таблица по комплексу клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных методов исследования является информативной и отражает относительные факторы риска, что служит предиктором развития ишемического и геморрагического поражения ЦНС у недоношенных детей [6;9].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Антенатальные и интранатальные факторы риска (социально-биологические факторы, акушерско-гинекологические факторы, экстрагенитальная, соматическая патология, течение и осложнения беременности и родов, состояние фетоплацентарного кровообращения) у женщин диктуют необходимость уси-

ления прегравидарного обследования с целью устранения выявленных нарушений в состоянии их здоровья, что в значительной степени снизит или устранит риск осложнений беременности, родов, послеродового и перинатального периодов.

2. Эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) синтазы оксида азота и NO оксид азота могут расцениваться как дополнительные диагностические критерии для оценки степени тяжести церебральной ишемии, что позволит в значительной степени предотвратить или уменьшить неблагоприятный отдаленный прогноз при ГИЭ у недоношенных младенцев - развитие инвалидизирующей психоневрологической патологии.
3. Представленная оценочно-прогностическая таблица по комплексу клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных методов исследования для выявления относительных факторов риска может быть использована как дополнительный, неинвазивный, информативный контент для раннего прогнозирования развития ишемического или геморрагического поражения ЦНС у недоношенных детей.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Əsədova T.A., Hüseynova S.A., Əli-zadə S.F., Xəlilova G.A. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda perinatal dövr patologiyalarının formalaşmasında hipoksik və iltihabi inkişafının patogenetik mexanizmləri. // J. Müasir Ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri. 2017, cild 4, № 4, səh. 9-19
2. Гасанов А.И., Асадова Т.А. Современный взгляд на перинатальное поражение центральной нервной системы у новорожденных детей (обзор литературы). // Milli Nevrologiya jurnalı. 2017, № 2(12), стр. 17-22
3. Асадова Т.А. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы у недоношенных детей / Материалы научно-практической конференции, посвященному дню рождения А.М. Алиева. Баку, 2021, стр. 145-146

4. Асадова Т.А. Роль вазорегуляторных механизмов в формировании патологии центральной нервной системы у недоношенных детей. // Ж. Вопросы образования и науки. Тамбов. 31мая -2021, часть I, стр.14-15
5. Асадова Т.А. Роль патогенетических механизмов в формировании патологии центральной нервной системы перинатального периода у новорожденных детей. // Milli Nevrologiya jurnalı. 2019, № 1(15), стр. 10-17
6. Асадова Т.А. Роль вазорегуляторных механизмов в поражении центральной нервной системы у новорожденных детей. // Азербайджанский Медицинский Журнал. 2022, №1, стр. 24 -31
7. Асадова Т.А. Роль эндотелиальной синтетазы (eNOS) в патогенезе гипоксически-ишемического поражении головного мозга у недоношенных детей. // Ж. Вестник проблем биологии и медицины. 2021. выпуск 2(160), - стр. 262-265
8. Асадова Т.А., Али-заде С.Ф., Гусейнова С.А. с соавт. Характеристика и особенности состояния здоровья недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. // Ж. Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии. - 2022, - том 9, №4, -стр. 29-37
9. Асадова Т.А. Роль вазорегуляторных механизмов при патологии центральной нервной системы у недоношенных детей// “Актуальные проблемы медицины-2021” Материалы международного научно-практического конгресса, посвященного 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки профессора Тамерлан Азиз оглы Алиева. Баку, - 2021, - стр. 214-215
10. Asadova T.A. Modern aspekts of central nervous system damage in premature children // Ж. Интернаука. “Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. Сборник статей по материалам LXXVII международной научно-практической конференции 2023”, № 10(70), Москва, октябрь 2023, - стр.34-39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ГИЭ	– гипоксическая ишемическая энцефалопатия
г/в	– гестационный возраст
ДЦП	– детский церебральный паралич
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСГ	– нейросонография
ПВК	– перивентрикулярное кровоизлияние
ПВЛ	– перивентрикулярная лейкомаляция
ПП	– парентеральное питание
РДС	– респираторный дистресс синдром
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦНС	– центральная нервная система
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела
CPAP	– постоянное положительное давление в дыхательных путях (Constant Positive Airway Pressure)
NO	– оксид азота
NOS	– синтаза оксида азота
eNOS	– эндотелиальная форма оксида азота
nNOS	– нейрональная форма оксида азота
PaCO ₂	– парциальное давление углекислого газа
PaO ₂	– парциальное давление кислорода в артериальной крови
pH	– водородный показатель, отражает степень кислотности или щелочности среды
σ	– дисперсия
X _М	– среднее значение
p	– коэффициент достоверности
P _К	– коэффициент полидисперсности

Защита диссертации состоится “_____” _____ 2024 года в _____ на заседании Диссертационного совета ЕД 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующего на базе Азербайджанского Медицинского Университета.

Адрес: AZ1022, Баку, А.Гасымзаде 14.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского Медицинского Университета (www.amu.edu.az).

Автореферат разослан по соответствующим адресам
“_____” _____ 2024 года.

Подписано в печать: _____

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объём: 38.841 символов

Тираж: 70