

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

Захарова Лидия Николаевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ ПРИ
ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У
НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ
МАССОЙ ТЕЛА**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
В.В.Ковалев

Екатеринбург – 2015

О Г Л А В Л Е Н И Е		Стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ		2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		5
ВВЕДЕНИЕ		7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)		14
1.1. Социальные и медицинские проблемы детей с ЭНМТ		14
1.2. Патогенетические аспекты гипоксических поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных.....		17
1.3. Биохимические маркеры поражения центральной нервной системы.....		20
1.4. Роль нейроспецифических белков при гипоксических повреждениях головного мозга у недоношенных новорожденных.....		29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		33
2.1. Объем и дизайн исследования		33
2.2. Методы исследования		35
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ И НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ		42
3.1. Состояние здоровья и особенности течения беременности у матерей наблюдаемых детей		42
3.2. Особенности течения неонатального периода наблюдаемых детей		49

3.3. Структура заболеваемости наблюдаемых детей при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель.....	56
3.4. Состояние здоровья наблюдаемых детей в корригированном возрасте 1 года (15 месяцев жизни).....	59
3.5. Структура инвалидизации наблюдаемых детей.....	65
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ.....	66
4.1 Результаты лабораторного обследования наблюдаемых детей в периоде новорожденности.....	66
4.2. Содержание нейроспецифических белков в пуповинной крови наблюдаемых детей.....	69
4.3. Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови на 7 сутки жизни у наблюдаемых детей.....	75
4.4. Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови у наблюдаемых детей в постконцептуальном возрасте 38 недель (2-3 месяца фактического возраста).....	78
4.5. Содержание нейроспецифических белков у наблюдаемых детей в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС.....	79
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО	

НИЗКОЙ	МАССОЙ
ТЕЛА.....	86
5.1. Правило прогнозирования формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении.....	86
5.2. Правило прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении.....	91
5.3. Алгоритм дополнительного обследования детей, родившихся с экстремально и очень низкой массой тела.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВЖК	Внутрижелудочковые кровоизлияния
ВПГ	Вирус простого герпеса
ВУИ	Внутриутробная инфекция
ГВ	Гестационный возраст
ГГС	Гипертензионно-гидроцефальный синдром
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ДЦП	Детский церебральный паралич
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЦН	Истмико-цервикальная недостаточность
ИФА	Иммуноферментный анализ
КДО	Клинико-диагностическое отделение детей младшего возраста
КОС	Кислотно-основное состояние крови
НМПК	Нарушение маточно-плацентарного кровотока
НСБ	Нейроспецифический белок
НСГ	Нейросонография
НТФ	Нейротрофические факторы
ОАП	Открытый артериальный проток
ОНМТ	Очень низкая масса тела
ОПН	Отделение патологии новорожденных
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	Острое респираторное заболевание
ОРИТН	Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПВЛ	Перивентрикулярная лейкомаляция
ПГГ	Постгеморрагическая гидроцефалия
ПИВК	Пери-и интравентрикулярные кровоизлияния
ПКВ	Постконцептуальный возраст
ППЦНС	Перинатальное поражение центральной нервной системы

ПРПП	Преждевременный разрыв плодного пузыря
РН	Ретинопатия
РЦОН	Резидуальная церебральная органическая недостаточность
СДР	Синдром дыхательных расстройств
СЗРП	Синдром задержки развития плода
СПНРВ	Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХФПН	Хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЦНС	Центральная нервная система
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела
ЭХОКГ	Эхокардиография
BDNF	Мозговой нейротрофический фактор (Brain derivated neurotrophic factor)
BEecf	Буферные основания во внеклеточной жидкости
HCO _{3ct}	Стандартный бикарбонат
NSE	Нейронспецифическая енолаза
PaCO ₂	Парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
pH крови	Отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов
VEGF	Васкулоэндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Актуальность проблемы прогнозирования перинатальных поражений головного мозга у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) стала более очевидной в связи с ростом рождения детей данной группы. Выживаемость детей с ЭНМТ достигает 70-80%. Вместе с тем, снижение смертности недоношенных новорожденных привело к росту неонатальной заболеваемости и увеличению числа детей, имеющих тяжелые неврологические исходы. Именно дети с осложнениями периода новорожденности составляют основную группу риска для инвалидизации в детском возрасте, что определяет актуальность проблемы качества последующей жизни детей, потребовавших реанимационной помощи в период новорожденности [65, 71]. Ведущей патологией является перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) [6-9, 62-63, 71]. Практически каждый недоношенный ребенок антенатально развивается в условиях внутриутробной гипоксии [51]. Вне зависимости от этиологии гипоксии патологическое действие ее на плод развивается по одному сценарию и сопровождается разной степени нарушением развития, созревания мозга, провоцируя возникновение гипоксически-ишемической энцефалопатии в постнатальном периоде. Эмоциональный и неврологический дефицит в долгосрочном прогнозе у данной категории детей может достигать 100% [47, 51]. Такие тяжелые исходы, как задержка умственного развития, детский церебральный паралич, глухота остаются на стабильно высоком уровне [6-9,79]. Клиническая картина в неонатальном периоде не всегда определяет прогноз для ребенка. Помимо прочих факторов исход определяется генетически обусловленным резервом нейропластичности, обеспечивающим не только восстановление поврежденных структур, но также созревание и адекватное функционирование нервной системы глубоко недоношенного ребенка [4,5].

Одним из маркеров повреждения нервной ткани является нейронспецифическая енолаза, ее γ -субъединица – neuronspecific enolase (NSE). Она представляет собой гликолитический фермент, состоящий из димеров, и определяется в высоких концентрациях преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках. Повышение NSE при повреждении мозга, как правило, прогнозирует неврологический дефицит [17,19]. Фактором, отражающим репаративные процессы в мозге, служит нейротрофический фактор мозга – BDNF (от англ. brain-derived neurotrophic factor). Функция BDNF заключается в образовании новых полисинаптических связей при морфологическом повреждении и регрессе неврологических нарушений. Особый интерес представляет изучение этого своеобразного индикатора повреждения мозга у глубоко недоношенных детей. Другим важным маркером динамики перинатального повреждения мозга и восстановительных процессов служит васкулоэндотелиальный фактор. Васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) - это гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, содержащий 226 аминокислот [81]. Он оказывает влияние не только на процессы васкулогенеза (образование сосудов из предшественников эндотелиальных клеток у эмбриона) и ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов в существующей сосудистой системе), но и осуществляет поддержку незрелых сосудов. Синтез васкулоэндотелиального фактора роста может происходить в клетках различных типов, в том числе в эндотелиальных, тучных клетках, и макрофагах. В патологических условиях VEGF вовлечен в изменение функций гематоэнцефалического барьера. Поскольку восстановление морфологической структуры мозга ассоциировано с усилением ангиогенеза, синергизм BDNF и VEGF влияет на индукцию восстановления структуры ЦНС. Уровень, динамика и соотношение нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы могут послужить информативными маркерами различной степени

нарушений и прогноза гипоксических повреждений мозга у глубоко недоношенных детей.

В научных работах достаточно хорошо изучены нейроспецифические белки у детей различного гестационного возраста. Однако исследований, посвященных изучению нейроспецифических белков (НСБ) при перинатальном поражении головного мозга у недоношенных с экстремально низкой массой тела недостаточно, они носят фрагментарный характер и имеются значительные трудности в диагностике, прогнозировании исходов ППЦНС [28,41,53,65,80] .

Таким образом, на основании приведенных данных, свидетельствующих о том, что данная проблема у детей с ЭНМТ изучена недостаточно, требуется дальнейшее ее исследование с целью прогноза тяжелых повреждений центральной нервной системы (ЦНС) у данной категории детей.

Все вышеперечисленное определяет актуальность настоящей работы, ее цели и задачи.

Цель работы

На основании изучения динамики нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы при перинатальных поражениях головного мозга разработать методы прогнозирования характера и степени тяжести неврологических исходов у новорожденных с экстремально низкой массой тела для снижения уровня инвалидизирующих осложнений.

Задачи исследования

1. Провести анализ акушерского и соматического анамнеза матерей с целью выделения патологических факторов риска, которые влияют на развитие перинатальных поражений мозга у новорожденных с ЭНМТ.

2. Провести клинический анализ частоты и характера соматической и неврологической патологии у новорожденных с ЭНМТ в динамике роста до постконцептуального возраста 38-40 недель (ПКВ) и скорректированного одного года (15 месяцев жизни).
3. Изучить концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы у новорожденных с экстремально низкой массой тела с перинатальным поражением центральной нервной системы в динамике периода новорожденности и постконцептуальном возрасте 38-40 недель, провести сравнительный анализ показателей с доношенными здоровыми новорожденными.
4. Выявить статистически обоснованные корреляционные зависимости нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы с клиническими признаками новорожденных с ЭНМТ.
5. Разработать прогностические критерии степени тяжести неврологических исходов у новорожденных с ЭНМТ на доклинической стадии, на основе которых предложить алгоритм ведения недоношенных детей с высоким риском неврологических осложнений.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное динамическое исследование, позволяющее прогнозировать высокий риск формирования детского церебрального паралича (ДЦП) и окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии (ПГГ) к концу раннего неонатального периода на доклинической стадии.

Впервые на основании проведенного математического анализа разработаны прогностические критерии тяжести течения ППЦНС на доклинической стадии.

Определены общие признаки, характерные для всех детей с ЭНМТ с органическим поражением ЦНС – низкие концентрации мозгового

нейротрофического фактора, сохраняющиеся с момента рождения и до 38-40 недель постконцептуального возраста, повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в пуповинной крови новорожденных с тенденцией к снижению к ПКВ 38-40 недель.

Впервые установлено, что уровень мозгового нейротрофического фактора к концу раннего неонатального периода у недоношенных детей с ЭНМТ имеет прогностическое значение относительно тяжелого инвалидизирующего неврологического исхода перинатального поражения ЦНС.

Доказаны статистически значимые обратные корреляционные связи между концентрацией мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови на 7 сутки жизни и формированием детского церебрального паралича ($r = -0,75$, $p = 0,0028$), концентрацией сосудистого васкулоэндотелиального фактора в сыворотке крови на 7 сутки жизни и развитием внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) III степени с формированием окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии ($r = -0,7$, $p = 0,002$).

Практическая значимость

На основании изучения нейроспецифических белков у новорожденных с экстремально низкой массой тела определены прогностические критерии формирования перинатальной патологии – концентрации нейронспецифической енолазы (NSE), васкулоэндотелиального фактора (VEGF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пуповинной крови, а также концентрации васкулоэндотелиального фактора (VEGF) и нейронспецифической енолазы (NSE) в периферической крови (на 7 сутки жизни), на основе которых разработаны способ прогнозирования формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении, способ прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при

рождении и предложен алгоритм ведения недоношенных детей с высоким риском неврологических осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Отягощенное течение беременности матери определяет частоту и тяжесть формирования неврологической патологии, дыхательных нарушений, и инфекционных осложнений у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела.
2. Низкие концентрации нейроспецифических белков при рождении и на протяжении неонатального периода и высокие концентрации нейронспецифической енолазы в пуповинной крови у детей с экстремально низкой массой тела являются неблагоприятным прогностическим критерием исходов перинатального поражения ЦНС в виде постгеморрагической гидроцефалии и детского церебрального паралича.
3. У недоношенных новорожденных с ЭНМТ к концу раннего неонатального периода возможно прогнозирование риска формирования тяжелого перинатального поражения ЦНС (ДЦП и окклюзионная гидроцефалия).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого Совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, II Конгрессе акушеров-гинекологов Урала «Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения» (Екатеринбург, 2011), III Конгрессе акушеров-гинекологов УФО, V Российско-Германский конгрессе акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества» (Екатеринбург, 2013).

Публикации и внедрения

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 статьи в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. По результатам работы получен один патент и одно положительное решение на выдачу патента на изобретение. Результаты исследований, представленные в диссертации, внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в учебный процесс ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, а также в клиническую практику Областного перинатального центра ГБУЗ СО «ОДКБ №1».

Разработан «Способ прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении», получен патент, (патент на изобретение №254873, зарегистрирован 24.03.2015г). Получено положительное решение от 05.03.15 на выдачу патента на изобретение «Способ прогнозирования формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении» №2014105199/15 от 12.02.2014 г.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 144 источника, в том числе 72 иностранных. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 9 рисунками.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Социальные и медицинские проблемы детей с ЭНМТ

Проблема выхаживания глубоко недоношенных детей остается одной из наиболее актуальных в современной медицине, ведь за последние годы число преждевременных родов выросло, также как и число выживших младенцев с крайне малым весом. Дети, родившиеся преждевременно, занимают особое место среди новорожденных. У этих младенцев высока вероятность инвалидизации, отмечаются высокие показатели смертности, заболеваемости, связанных с незрелостью органов и систем [102]. Jaideep Singh et al. приводит данные о частоте выживания новорожденных с весом при рождении больше 750 г и гестационным возрастом более 26 недель в Соединенных Штатах Америки, которая составляет около 80%. Рождение детей с массой тела 500 – 750 г и гестационным возрастом 23 – 26 недель называют «зоной предела жизнеспособности», выживание данных пациентов проблематично, а заболеваемость выживших детей довольно высока. Выживаемость детей с массой при рождении менее 500 г и гестационным возрастом менее 23 недель менее 10%. В данной весовой категории крайне высокий процент инвалидизации [104]. Недоношенность является причиной ряда проблем, которые связаны с взаимоотношениями в семье, действенностью лечения, затруднениями при обучении и дальнейшем трудоустройстве [52].

В развитых странах частота преждевременных родов имеет тенденцию к росту, что объясняется увеличением числа многоплодных родов, более широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий, расширением акушерских показаний для преждевременного родоразрешения и рядом других причин [91].

60-70% составляет недоношенность в структуре ранней неонатальной смертности [12]. Внедрение новых технологий в перинатальной медицине повышает процент выживших глубоко недоношенных детей [74]. Около 80% недоношенных с массой меньше 1500 г выживают и выписываются из перинатальных центров. Однако, до 5% этих детей умирает после выписки в течение первых 2 лет жизни. В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России этот показатель составил 18,6% (8 из 43 детей) в 2009 году, 19,5% в 2010 году, 13% в 2011 году [57].

В ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России количество детей, родившихся с ЭНМТ в 2009 году составило 9% (43 ребенка), в 2010 году – 8,9% (41 ребенок), в 2011 году – 10,4% (46 детей), в 2012 году – 14,2% (64 ребенка), в 2013 году – 17,8% (90 детей), в 2014 году – 16,2% (77 детей) среди всех поступивших в ОРИТН [57].

Улучшение методов интенсивной терапии, используемых при лечении глубоко недоношенных детей, позволило уменьшить тяжесть соматической патологии у данной категории новорожденных: уменьшилась частота респираторного дистресс-синдрома, тяжелой бронхолегочной дисплазии, снизилась смертность [7]. Однако, частота тяжелых неврологических нарушений у глубоко недоношенных детей остается довольно высокой, что создает предпосылки для дальнейшего совершенствования методов диагностики и своевременной коррекции для улучшения отдаленного прогноза. Внутрижелудочковые кровоизлияния развиваются преимущественно у недоношенных детей. У новорожденных массой менее 1000 г ВЖК регистрируют в 40% случаев. Кровоизлияния III степени увеличиваются со снижением гестационного возраста [8].

Прогноз благоприятен при внутрижелудочковых кровоизлияниях первой и второй степени. По данным исследований Кулакова В. И. и соавт., 40% детей с кровоизлияниями третьей степени имеют серьезные нарушения

нервно-психического развития, более 80% детей с тяжелыми внутримозговыми кровоизлияниями имеют инвалидность в связи с глубокими неврологическими нарушениями [143]. В Российской Федерации используется классификация ВЖК, предложенная Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины, согласно которой выделяют три степени ВЖК [16].

Высокая частота неврологических осложнений у глубоко недоношенных детей приводит к ухудшению качества жизни [6, 89, 134-136]. Согласно обзору Doyle и соавт. [90], больше половины детей с крайне низкой массой тела при рождении за первые несколько лет жизни неоднократно поступают в стационар, главным образом, по поводу болезней дыхательных путей, в том числе инфекций нижних дыхательных путей. Частота повторных госпитализаций в данной группе в 3 раза выше, чем в группе доношенных детей [90]. По данным исследований, которые были проведены в Новой Зеландии, бронхолегочная дисплазия выявлена почти у 40% новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела, причем ее частота обратно пропорциональна массе тела при рождении [87]. Повышение выживаемости недоношенных с ЭНМТ привело к увеличению числа детей, имеющих тяжелые неврологические нарушения [89, 92]. Частота инвалидизации недоношенных детей сохраняется на высоком уровне.

Основные причины инвалидизации у детей с ЭНМТ – это тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния с высоким риском развития детского церебрального паралича. Наиболее частым осложнением внутрижелудочковых кровоизлияний является постгеморрагическая гидроцефалия. К быстрому прогрессированию гидроцефалии приводит окклюзия ликворных путей, которая оказывает непосредственное влияние на отдаленный исход при ВЖК. У детей с ЭНМТ при рождении наблюдается много проблем после выписки из стационара. Почти все они нуждаются в длительном медицинском наблюдении и лечении в связи с высокой частотой,

прежде всего, тяжелой неврологической патологии (детский церебральный паралич в 28-32% случаев). Для детей с ЭНМТ характерен высокий процент задержки речевого развития, расстройств поведения (гиперактивности, дефицита внимания). От 33% до 68% детей, родившихся глубоко недоношенными нуждаются в обучении в спецшколах [75].

При наблюдении в 5-летнем анамнезе детей, рожденных преждевременно Праздниковой Т.В. было выявлено, что в структуре рецидивирующих респираторных синдромов преобладали частые острые респираторные инфекции (в 29 % случаев) и бронхиальная астма - в 23,6 % [46].

Оказание адекватной своевременной помощи новорожденным с ЭНМТ, по данным Володина Н.Н. и соавт., позволяет благоприятный неврологический прогноз [19].

1.2. Патогенетические аспекты гипоксических поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных

Незрелость центральной нервной системы - это основная особенность недоношенного ребенка [66, 127]. На этом фоне гипоксия мозга, выявляемая во много раз чаще, чем у доношенных, может обусловить гибель ребенка [69, 86, 96,110].

Основной патологией, которой подвержены все дети с ЭНМТ, является гипоксическое поражение нервной системы и синдром дыхательных расстройств. На сегодняшний день трудно представить ребенка с ЭНМТ без данного фонового состояния [43]. Частота перинатальной патологии в популяции составляет 15-20%, в структуре соматической патологии новорожденных и детей первого года жизни – до 60-70% и продолжает расти [2,37,45, 62, 63, 67].

Гипоксически-ишемические повреждения ЦНС являются одной из главных причин тяжелой инвалидизации детей и причиной смертности

[1,18,25,30,47]. Большая часть патологии нервной системы у детей (от задержки психомоторного развития до тяжелых форм детского церебрального паралича) связана с перенесенной гипоксией.

Основными причинами гипоксии недоношенных новорожденных являются дефицит сурфактанта и дыхательная аноксия [32,87]. В основе гипоксических повреждений мозга лежат тяжелая ишемия, отек и гибель нейронов, нарушение мозгового кровотока, повреждение нейрональных связей, а также кровоизлияния, различные по локализации, объему и характеру. Механизмы, по которым развивается гипоксическое повреждение, реализуются в результате сложного каскада патофизиологических процессов, конечным исходом которых является гибель нейрона [55, 103]. В последнее время растет число данных свидетельствующих о том, что гибель нервных клеток при ишемии мозга происходит в результате как некроза, так и апоптоза [130, 137].

Головной мозг новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию, имеет ряд особенностей, которые учеными были названы как «феномены самозащиты» [113]. К этим феноменам можно отнести: перераспределение крови в головном мозге и ауторегуляцию мозгового кровотока, высокую толерантность развивающегося мозга к гипоксии, минимизацию очага повреждения за счет нейротрофических факторов [7]. Наиболее высокие компенсаторные возможности имеет именно незрелый мозг, находящийся в процессе активного развития [43, 67].

Ведущее место среди перинатальных поражений нервной системы у новорожденных детей занимает перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы, на долю которого приходится от 46% до 60% случаев [50, 91, 101-108]. У доношенных детей они наблюдаются в 15–30%, а у недоношенных новорожденных, включая детей с экстремально низкой массой тела, – в 40–60% [15, 20]. Перинатальное поражение ЦНС является

основной причиной инвалидизации и смертности новорожденных [1,18,25,30]. Среди перинатальных поражений мозга прогностически значимы перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и пери- и интравентрикулярные кровоизлияния (ПВК). Перивентрикулярные лейкомаляции, или тяжелое гипоксически-ишемическое поражение белого вещества незрелого мозга, имеет мультифакторный генез. Важными провоцирующими факторами ПВЛ считаются инфекция, колебания артериального давления и респираторный алкалоз. Перивентрикулярная лейкомаляция развивается у 10-15% детей с экстремально низкой массой тела, обуславливая развитие церебрального паралича, часто в сочетании со зрительными нарушениями. [43,64,107,108]. ПВЛ может возникать изолированно, либо вместе с ВЖК как в постнатальном периоде, так и внутриутробно [1,39,64].

Катамнестически неблагоприятными поражениями нервной системы являются внутрижелудочковые кровоизлияния III степени и кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции (при ВЖК III степени частота инвалидизации составляет 45%, при сочетании ВЖК и ПВЛ-78%) [65]. Недоношенные дети - это группа специфического крайне высокого риска по возникновению внутрижелудочковых кровоизлияний, потому что у них, как правило, не завершено развитие зародышевого матрикса. Любая ситуация, приводящая к разрушению сосудистой ауторегуляции может вызывать развитие ВЖК. Интравентрикулярное кровоизлияние может захватывать также перивентрикулярное белое вещество головного мозга, сочетаться с церебральными венозными инфарктами, причиной которых является сдавление путей венозного оттока расширенными желудочками головного мозга [46,116]. В большинстве случаев исходным местом внутричерепных кровоизлияний у новорожденных является перивентрикулярная зона. Для недоношенных — это область герминального матрикса, а для доношенных — сосудистое сплетение (чаще в области гломуса). В настоящее время наиболее

широко для определения этой группы кровоизлияний используется понятие "внутрижелудочковые кровоизлияния". Для недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г наиболее характерны интравентрикулярные и перивентрикулярные кровоизлияния [43,56]. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы определяются по мере созревания головного мозга, а исход заболевания становится очевидным только к возрасту 9-12 месяцев, и зависит от момента и длительности воздействия повреждающего фактора.

Последствиями перинатального поражения являются: детский церебральный паралич, симптоматические формы эпилепсии, органические формы слабоумия и др. [6]. Эти заболевания нервной системы являются одними из причин ранней детской инвалидности и социальной дезадаптации [6,8,18].

Проведенные исследования показывают, что в патогенезе гипоксических поражений головного мозга лежат как церебро-васкулярные расстройства, так и метаболические нарушения [56,59,72].

В настоящее время разрабатываются новые подходы в ведении детей с высоким риском инвалидизации, в результате перенесенного перинатального поражения головного мозга, с целью обеспечения частичного или полного восстановления неврологического статуса [23,43,45,67].

1.3. Нейроспецифические белки в качестве биохимических маркеров поражения центральной нервной системы у новорожденных

Неоднозначность исходов церебральной ишемии у детей раннего возраста определяют пластичность нервной системы и степень функциональной зрелости головного мозга. Поэтому адекватная оценка тяжести структурно-функциональных повреждений ЦНС приобретает особое

значение.

В связи с этим интенсивно изучается участие нейроспецифических белков головного мозга, а также активно исследуется роль апоптоза в гибели нейронов и формировании инфарктных изменений при гипоксических поражениях развивающегося мозга.

Одним из главных направлений диагностики поражений центральной нервной системы у новорожденных является определение в биологических жидкостях содержания различных нейроспецифических белков в сочетании с методами нейровизуализации. Неврологическая картина у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы во многом зависит от степени зрелости мозга, тяжести его повреждения, сопутствующих заболеваний [9]. При этом клиническая картина не всегда отражает истинную тяжесть состояния и степень поражения ЦНС, поэтому остается актуальной проблема поиска маркеров поражения нервной системы для проведения оценки тяжести поражения головного мозга [4, 17,45]. В настоящее время большая роль придается поиску ранних маркеров поражения нервной системы [113,120,136]. К числу потенциальных предикторов и маркеров отнесены нейроспецифические белки (НСБ), в частности нейронспецифическая енолаза, а также различные нейротрофические факторы (НТФ) [8,71,79,80,121]. Нейроспецифические белки головного мозга в соответствии с их функциями подразделяют на структурные, регуляторные (ферменты, гормоны) и рецепторные, локализующиеся преимущественно в области синаптических мембран. Такое деление в известной степени условно, поскольку один и тот же белок может участвовать в различных процессах.

Основные данные о структуре и функциях нейроспецифических белков головного мозга были получены в течение последних 15—18 лет путем изучения антигенного спектра целого мозга животных и человека и различных его отделов с помощью прямых иммунохимических методов. К

настоящему времени выделены нейроспецифические белки с преимущественно нейрональной и глиальной локализацией, антигены клеточной поверхности, белки, входящие в состав миелиновой оболочки, микротрубочек, микро и нейрофиламентов, а также белки синаптических мембран, среди которых обнаружены кислые и основные.

Некоторые белки характеризуются строгой видоспецифичностью, тогда как другие присутствуют в мозге различных животных, т. е. являются видонеспецифическими. Нейроспецифические белки относятся к нейроэпителиальной ткани, являются тканеспецифическими для нервной системы [17,98].

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) обладает высокой избирательностью к метаболитам с различной молекулярной массой, поэтому использование нейроспецифических белков, как маркеров повреждения нервной ткани является оправданным [50].

Фактором, отражающим репаративные процессы в мозге, служит нейротрофический фактор мозга – BDNF (от англ. brain-derived neurotrophic factor). В период развития он участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. BDNF защищает нервную ткань при ишемическом повреждении [116,118]. Он контролирует экспрессию дофаминовых рецепторов D3, аномалия которой имеется при ряде заболеваний с нарушениями когнитивных функций, что позволяет использовать его в качестве контроля за ними [69,77,102]. Проводилось экспериментальное исследование, в котором в головной мозг крыс с помощью осмотической помпы вводили антитела к BDNF в течение 7 дней, что привело к нарушению ориентации животных при плавании, уменьшению длительности их активности, нарушениям памяти [19,99,100,119,120]. BDNF синтезируется преимущественно нейронами мозга человека и животных, особенно интенсивно в периоде эмбриогенеза во второй половине беременности, и

являются низкомолекулярными [108,136]. В результате проведенных многочисленных исследований на животных была показана огромная роль нейротрофических факторов в эмбриогенезе и постнатальном периоде как факторов созревания, дифференцировки и поддержания выживаемости клеток периферической и центральной нервной системы [104,108,134,135]. Проводилось изучение экспрессии нейротрофических факторов в эмбриональном мозге человека 5-9 недель гестации методом гибридизации на нитроцеллюлозном фильтре. Было показано, что на данном этапе эмбриогенеза экспрессируются лишь 3 нейротрофических фактора в количестве детектируемом с помощью данного метода. Экспрессия остальных факторов нервной тканью либо отсутствует в данный период, либо ее уровень находится за пределами чувствительности ДНК-РНК гибридизации [107,110,124].

В настоящее время известно, что нейрогенез происходит не только в эмбриональном и раннем постнатальном периоде, но и у взрослого человека и млекопитающих (преимущественно в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине), следовательно, НТФ синтезируются и в мозге взрослых особей. Вновь образованные нейроны необходимы, в частности, для развития процессов памяти и обучения [24,71,136]. Для ростовых цитокинов характерно участие в пролиферативной и апоптозной реакциях, обеспечивающих непрерывный физиологический процесс освобождения от «отработавших» или дефектных клеток с одновременным воспроизведением жизнеспособных [53]. НТФ как частный случай цитокинов — ростовых факторов рассматриваются в настоящее время как один из регуляторов «пассивного» апоптоза (от недостатка цитокинов, тонизирующих и стимулирующих рост клеток и их жизнеспособность) [32,53]. Большой практический интерес представляет анализ взаимосвязи гипоксии, гестационного возраста, внутриутробной и постнатальной инфекции и сывороточных уровней цитокинов как показателей, доступных для

мониторинга в клинических условиях [7]. Длительная гипоксия ткани приводит к грубому энергетическому дефициту, неспособности рецепторного аппарата клеток воспринимать сигналы трофических факторов и аутокринной стимуляции [10,83]. Ацидоз, возникающий вследствие гипоксии, приводит к развитию межклеточного отека, вызывает нарушения в энергетическом обмене клетки [138,139]. Недостаточность трофического обеспечения, усиление воспалительных реакций, усиление процессов апоптоза ведет к необратимым изменениям в клетках мозга, и даже повышение уровня трофических факторов оказывается недостаточным для спасения поврежденных клеток.

Нарушение трофической регуляции является одним из главных составляющих патогенеза повреждения нервной системы. При лишении трофической поддержки зрелых клеток развивается биохимическая и функциональная дедифференцировка нейронов с изменением свойств иннервируемых тканей. В результате появляются очаги патологически усиленного возбуждения, запускающего патобиохимические каскады, которые ведут к гибели нейронов по механизмам некроза и апоптоза. Напротив, при достаточном уровне трофического обеспечения регресс неврологического дефицита после ишемического повреждения мозга часто наблюдается даже при оставшемся морфологическом дефекте, изначально его вызвавшем, что свидетельствует о высокой приспособляемости мозга [68].

В настоящее время ведется поиск ранних маркеров повреждения головного мозга, исследуются возможные пути защиты от повреждающих агентов, а также способы активации репаративных процессов. За последние годы достигнуты большие результаты в диагностике поражений нервной системы, особенно в области энзимодиагностики. Нейротрофические факторы играют ключевую роль в развитии и сохранении структур центральной и периферической нервной системы. Большую роль в

распределении нейротрофинов в локальных структурах мозга играет антеградный и ретроградный транспорт. Среди многих функций нейротрофинов описывается их роль в широком спектре явлений, характеризующих деятельность ЦНС в норме и патологии. Главным можно считать их участие в контроле процессов физиологического развития нейронов, фенотипической деафферентации и сохранения структурной и функциональной целостности нервных или глиальных клеток. Существенна роль нейротрофинов в апоптических процессах, связанных нейродеструкцией [138].

Ведущим механизмом по-видимому является их участие в контроле процессов физиологического развития нейронов, сохранении структурной и функциональной целостности нервных или глиальных клеток [114].

При ишемии ЦНС нейроны экспрессируют различные нейротрофические факторы. Родовая асфиксия приводит к повышению уровня BDNF и снижению уровня факторов в цереброспинальной жидкости у новорожденных. При ишемическом повреждении головного мозга BDNF препятствуют гибели нейронов [129].

Наиболее активно в настоящее время изучается роль сосудистого эндотелиального фактора роста. Исследование этого фактора и внедрение в клиническую практику препаратов влияющих на экспрессию гена VEGF, методов генной терапии, активно началось в свете изучения онкологических заболеваний и заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, у больных инфарктом миокарда [49]. Сосудистый эндотелиальный ростовой фактор — основной индуктор ангиогенеза, а также нейрональной пролиферации, координатор роста сосудов и нейронных сетей [81], обладающий нейропротективными свойствами. VEGF продуцируется клетками, находящимися в тесной близи к эндотелиальным клеткам, такими как кардиомиоциты во время активного ангиогенеза капилляров во время развития и неонатального роста. VEGF осуществляет свои эффекты через

рецепторы эндотелиальных клеток. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией, он индуцирует плейотропные реакции, позволяющие эндотелиальным клеткам пролиферировать, мигрировать, собираться в трубки и формировать связанную сеть, выживать и усиливать свою проницаемость. VEGF стимулирует миграцию эндотелиальных клеток путем усиления подвижности и увеличения экспрессии матричных металлопротеиназ и плазминогенных активаторов, матричных молекул и матричных рецепторов. VEGF обеспечивает выход из сосудов плазменных белков (фибронектин, витронектин, фибриноген, факторы коагуляции) и активирует экспрессию тканевого фактора (клеточный инициатор коагуляции крови), что ведет к формированию зацепок для мигрирующих эндотелиальных, гладкомышечных и воспалительных клеток. Кроме того VEGF может влиять на ангиогенез путем рекрутирования лейкоцитов (продуцирующих ангиогенные факторы) посредством экспрессии лейкоцитарных адгезирующих рецепторов. Уровень экспрессии VEGF прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как овариум, матка и кожа. Однако экспрессия VEGF реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, атеросклеротические бляшки и опухоли). Рецепторы VEGF обнаружены не только в эндотелиальных клетках. Также VEGF является хемоаттрактантом для макрофагов. Многие ученые считают, что сосудистый эндотелиальный фактор роста включен в цепи патогенеза некоторых неврологических заболеваний. В дополнение к его роли в процессах ангиогенеза, было показано, что VEGF напрямую воздействует на нейрональные и глиальные клетки, посредством активации VEGF-рецепторов [49].

Другим важным соединением для диагностики и прогноза течения различных заболеваний является специфический маркер разрушения нервной ткани – нейронспецифическая енолаза. Она представляет собой

гликолитический фермент, состоящий из димеров, и определяется в высоких концентрациях преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках. Повышение NSE при повреждении мозга, как правило, прогнозирует неврологический дефицит [26,40,54].

В последние годы значительно вырос интерес исследователей к определению ее концентрации [26,40]. П. П. Володин, Д. П. Дегтярев и соавторы [1998], изучая уровни нейроспецифических белков у детей с перинатальным поражением ЦНС, выявили, что замедление темпов снижения сывороточной нейронспецифической енолазы наблюдались у детей с более поздней нормализацией функциональной активности ЦНС и отражает тяжесть постгипоксического поражения ЦНС [54]. При этом, оценивая степень тяжести перенесенной гипоксии путем определения НСБ, обнаруживается их взаимосвязь с уровнем нейротрофического обеспечения. По данным литературы именно оно будет определять альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и апоптозной защиты. В основном с уменьшением апоптоза связывают нейропротективное действие фактора роста нервов, фактора роста, выделенного из мозга, фактора роста фибробластов, инсулиноподобных факторов роста [33,34,38]. Оксид азота является одним из основных регуляторов тонуса мозговых сосудов. Он оказывает не только, вазорелаксирующее действие, но и участвует в регуляции внутриклеточной сигнализации, функционально соединяя пре- и постсинаптические нейроны.

По данным научной литературы, нейронспецифическая енолаза является показателем повреждения клеточных мембран нейронов головного мозга [4,17,27]. Она является одним из наиболее специфичных показателей повреждения цитоплазмы и дендритов нейронов, участвует в процессах гликолиза [4,17,92,101].

Согласно проведенным исследованиям, фермент нейронспецифическая

енолаза – это один из главных маркеров поражения цитоплазмы и дендритов нейронов, один из наиболее специфичных показателей их повреждения (в норме в сыворотке крови присутствует в незначительных количествах от 2 до 5 нг/мл) [17]. При перинатальном поражении происходит выход нейроспецифических белков из поврежденных клеток мозга в кровь, ликвор, что отражает тяжесть деструктивных нарушений в ЦНС [4,17,101]. Уровень NSE повышается и при инсульте, травматическом повреждении головного мозга [125].

На сегодняшний день мнения о прогностическом значении факторов, определяющих отдаленный исход ВЖК, у различных исследователей неоднозначны и, зачастую, противоречивы. Одни считают, что отдаленные исходы при ВЖК напрямую зависят от степени его тяжести [119]. Другие указывают на непосредственную связь инвалидности и нарушений развития у детей, перенесших ВЖК, с выраженностью постгеморрагической гидроцефалии и степенью ее декомпенсации [83,86,88]. По мнению третьих, ведущее значение для отдаленного исхода имеет наличие и величина поражения белого вещества головного мозга, возникающие вследствие паренхиматозных кровоизлияний и/или перивентрикулярных венозных инфарктов [82,128-130]. Четвертые не расценивают остаточные неврологические нарушения у ребенка, перенесшего ВЖК, как следствие кровоизлияния как такового, а считают, что они обусловлены сопутствующей гипоксией и другими патофизиологическими сдвигами [82,128]. Исходя из этого, для объективизации раннего прогнозирования отдаленного исхода требуются маркеры, способные отразить степень гипоксического поражения головного мозга при ВЖК [129-133,143,144]. В исследованиях показано, что повышение концентрации нейроспецифических белков в сыворотке пуповинной крови плодов на ранних сроках гестации отражает степень антенатального поражения глиальных и нейрональных клеток головного мозга и является ранним диагностическим критерием [81].

1.4. Роль нейроспецифических белков при гипоксических поражениях головного мозга у новорожденных детей

В настоящее время активно изучается роль нейроспецифических белков при гипоксических повреждениях головного мозга у новорожденных.

Проводилось изучение иммунологических и структурно-метаболических нарушений у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов и оптимизация лечения [29]. О.А. Львова изучала клинико-патогенетические закономерности течения и критерии прогноза перинатального повреждения ЦНС у доношенных новорожденных на первом году жизни [42].

Ряд авторов (Г.С. Голосная, А.С. Петрухин, Т.М. Красильщикова, Д.И. Албагачиева и другие) проводили исследования по изучению концентрации нейротрофических факторов у новорожденных детей с различным гестационным возрастом и массой тела при рождении [28]. В результате проведенного исследования было выявлено, что при обширном поражении головного мозга концентрация VEGF в сыворотке крови во всех исследуемых группах характеризовалась значительной разницей между минимальными и максимальными значениями, особенно у новорожденных со структурными изменениями головного мозга на нейросонографии (НСГ). У новорожденных с ВЖК концентрация VEGF снижалась к одному месяцу жизни. У детей с тяжелой церебральной ишемией уровень VEGF при рождении в сыворотке крови соответствовал нормативным значениям, в дальнейшем концентрация VEGF достоверно снижалась к 28-м суткам жизни ($p < 0,01$). При индивидуальном анализе у всех детей также отмечалось снижение VEGF к 4-й неделе жизни. Уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде находился в обратной зависимости с формированием постгипоксических ишемических поражений головного мозга: чем ниже был его уровень, тем с большей вероятностью у ребенка

формировалась ПВЛ. В результате проведенных исследований получены данные, показывающие связь нейротрофических факторов, и структурных изменений головного мозга.

Проводились исследования нейротрофических факторов и ионного гомеостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы (Попова Юлия Юрьевна, 2007). Цель исследования заключалась в выявлении изменений нейроспецифических белков и ионного гомеостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС. Автором было проведено исследование взаимосвязей между концентрацией нейроспецифических маркеров у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и содержанием в сыворотке крови и ликворе микроэлементов. Было показано, что при высоких концентрациях нейронспецифической енолазы в сыворотке крови, показатели микро- и макроэлементов на протяжении неонатального периода были наиболее низкими. В результате проведенного исследования получены данные о взаимосвязи между показателями нейроспецифических белков и тяжестью перенесенной гипоксии, между содержанием микро- и макроэлементов в сыворотке крови и ликворе и значениями нейроспецифических маркеров, тяжестью гипоксического поражения ЦНС [53]. У недоношенных новорожденных с тяжелыми гипоксическими поражениями центральной нервной системы отмечаются наиболее высокие концентрации нейронспецифической енолазы и наиболее низкие значения фактора роста нервов в сыворотке крови. Повышение нейронспецифической енолазы и снижение фактора роста нервов в неонатальный период отражает характер поражения центральной нервной системы, и являются прогностически неблагоприятными показателями.

Проводились исследования динамики нейроспецифических белков у новорожденных с тяжелыми перинатальными повреждениями центральной нервной системы (Логинова Ирина Георгиевна, 2009). Изучались уровни

мозгового фактора и неоптерина в сыворотке крови у новорожденных с тяжелой перинатальной церебральной патологией в сочетании с респираторными нарушениями. У здоровых доношенных новорожденных, в динамике наблюдения, отмечается увеличение сывороточной концентрации мозгового нейротрофического фактора, что соответствует потребностям развивающейся ЦНС. При тяжелых перинатальных повреждениях ЦНС в сочетании с респираторными нарушениями происходит уменьшение содержания мозгового нейротрофического фактора, по сравнению со здоровыми детьми, более чем в 2 раза. Показано, что повышение уровня мозгового нейротрофического фактора и снижение неоптерина в сыворотке крови после проведения курса комплексной терапии могут служить критерием эффективности проводимой терапии [41].

Рядом зарубежных авторов проводились клинические исследования нейроспецифических белков. Nagdyman с соавт. [117] провели сравнительный анализ нескольких нейроспецифических белков, в том числе и NSE, в сыворотке крови у детей с тяжелой перинатальной асфиксией. Достоверные различия в концентрации NSE по сравнению с группой контроля выявлялись в пробах, которые были взяты спустя 12 и 24 часа после рождения. Не получено достоверных различий в концентрации NSE в сыворотке крови, взятой через 6 и 12 часов после рождения. Сопоставимые данные были получены и в других исследованиях [123].

A. Elimian [92] с соавт. исследовали уровень NSE в амниотической жидкости, которая была взята у беременных женщин в сроке 24-32 недель беременности. Исследователи показали, что концентрация NSE может использоваться в качестве маркера повреждения нейронов и связана с развитием таких расстройств, как ВЖК и ПВЛ. При развитии данной патологии средняя концентрация NSE в амниотической жидкости в 4,7 раз выше, чем в группе контроля. Авторы сделали вывод, что при повышении

концентрации NSE выше 6,0 нг/мл, до 89% возрастает риск развития ВЖК и ПВЛ. А. Garcia-Alix [96] с соавт. выявили четкую взаимосвязь концентрации NSE в спинномозговой жидкости у доношенных новорожденных с тяжелой асфиксией в родах и наличием моторных расстройств в возрасте до 1 года. По их данным, содержание NSE в возрасте 12 и 24 часов жизни прямо коррелирует как с тяжестью повреждения ЦНС, так и с моторными расстройствами в течение 1-го года жизни.

Таким образом, появление новых лабораторно-инструментальных исследований объясняет возрастающий научный интерес к нейротрофическим факторам. При этом нет убедительных данных о прогностическом значении нейроспецифических белков при перинатальном повреждении ЦНС. Особого изучения и обсуждения заслуживает роль нейроспецифических белков в определении степени восстановления гипоксически-ишемических поражений ЦНС у детей с ЭНМТ в динамике роста [49].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем и дизайн исследования

Проведено сравнительное контролируемое когортное исследование 90 новорожденных. Из них 30 детей - недоношенные дети с экстремально низкой массой тела, 30 детей с очень низкой массой тела при рождении, 30 детей - доношенные дети, родившиеся в 2011-2012 году.

Недоношенные дети выхаживались в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ НИИ ОММ (зав. отд. к.м.н. Касаткина Е.В.) после перевода из отделения реанимации ФГБУ НИИ ОММ (зав. отд., засл. врач РФ к.м.н. Русанов С.Ю.).

Проспективное наблюдение и обследование детей проводилось на базе отделения детей раннего возраста ФГБУ НИИ ОММ (зав. отд. к.м.н. Павличенко М.В.). Иммунологические исследования выполнялись на базе лаборатории иммунологии и клинической микробиологии (зав. лаб. - д.м.н. Чистякова Г.Н.).

Исследование проводили с изучением соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матерей, особенностей течения настоящей беременности, результатов клинического и лабораторного обследования новорожденных.

Критериями включения в основное исследование являлись:

- * недоношенные с ЭНМТ при рождении;
- * недоношенный срок гестации до 32 недель.

Критериями исключения являлись:

- * несоответствие критериям включения;
- * наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний;
- * выявленные антенатально пороки развития;
- * недоношенные новорождённые от матерей с сахарным диабетом;
- * недоношенные новорождённые дети с гемолитической болезнью.

Развитие недоношенных детей на первом году жизни оценивалось с учётом их скорректированного возраста. Корректированный возраст – это разница между фактическим возрастом и недостающими до доношенного срока. Дизайн исследования, рисунок 1.

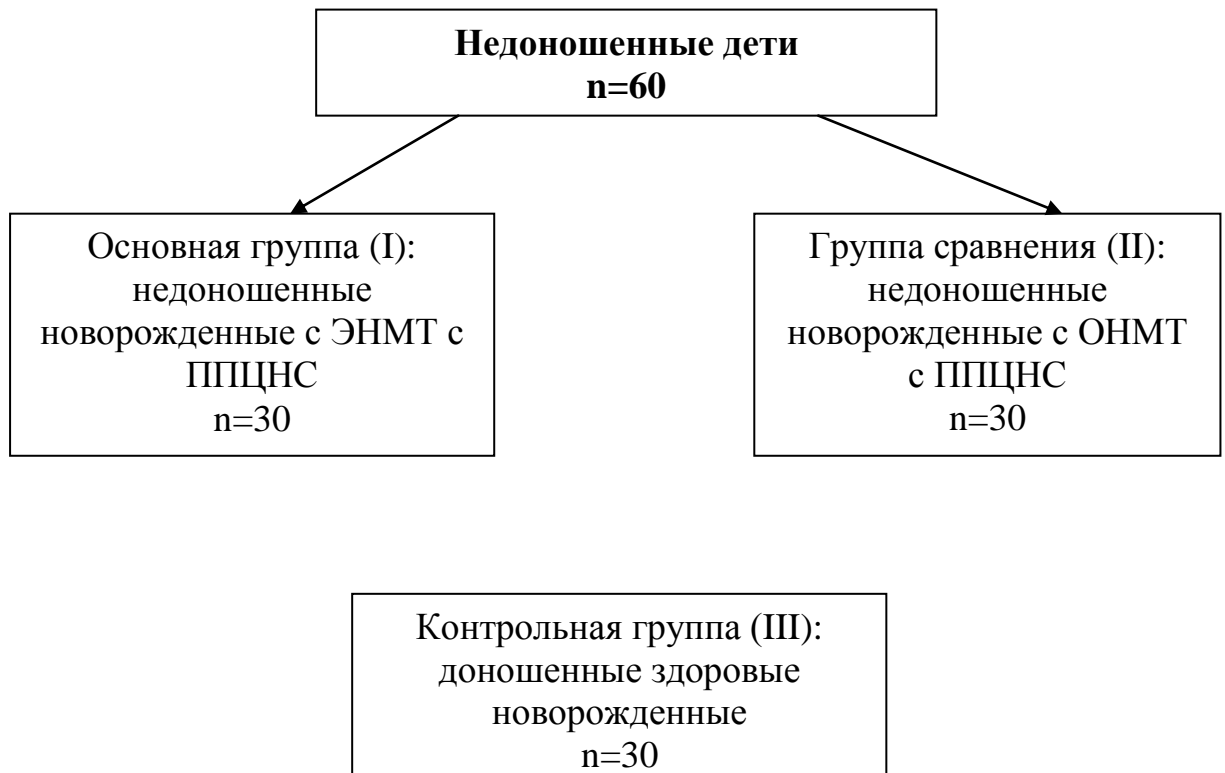


Рисунок 1 Дизайн исследования.

Здоровые доношенные новорожденные родились от женщин благоприятного репродуктивного возраста (20-34 лет), не имеющих соматических и гинекологических заболеваний, с неосложненным течением беременности, родов и послеродового периода. Течение неонатального периода у всех детей было физиологическим, все новорожденные были приложены к груди матери в родовом зале, находились на грудном вскармливании, выписаны домой на 5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

У 26 детей с ЭНМТ и 30 детей с очень низкой массой тела (ОНМТ)

проведено катамнестическое обследование до достижения ими возраста 15 месяцев жизни (корректированного возраста 1 года).

Все недоношенные дети имели перинатальное поражение центральной нервной системы и при достижении ими (56 детей) корректированного возраста 1 года жизни по неврологическим исходам разделены на 2 группы в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предложенной в 2000 [35]. Последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни классифицировались, согласно рекомендациям, принятым Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины в Москве, 2005 [34]. Перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС наблюдалось в 23,0% случаев (6 детей) в первой группе детей (IA) с ЭНМТ и в 16,6% случаев (5 детей) во второй группе детей (IIA) с ОНМТ. Транзиторная перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия отмечались у 76,9% детей (IB) основной группы и 83,3% детей (IIB) группы сравнения.

Для изучения анамнестических данных у всех наблюдаемых детей был проведен анализ медицинской документации: обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), история развития ребенка (форма 112/у). Создана электронная формализованная карта, в которую были внесены данные об особенностях течения гестационного периода, интра-, неонатального, младенческого периодов развития детей.

Экзамнационную группу для проверки эффективности способа прогнозирования тяжелых неврологических исходов составили 30 недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении.

2.2. Методы исследования

1. Анализ медицинской документации (индивидуальные обменные карты беременных женщин, истории родов, истории болезни новорождённых,

индивидуальные карты развития детей).

2. Клинический метод. Оценка состояния ребенка при рождении и в период ранней адаптации: показатель по шкале Апгар, антропометрические показатели (масса тела, длина), анализ структуры заболеваемости в периоде неонатальной адаптации, а также катamnестическое обследование в возрасте 15 месяцев жизни с изучением динамики нервно-психического развития, соматической заболеваемости. Психомоторное развитие детей оценивалось по таблицам Лексиной и по скрининговой шкале КАТ\КЛИАМС (от англ. CAT\CLAMS - The Clinical Adaptive Test\ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), разработанной Американской Академией педиатрии как унифицированное скрининговое тестирование для детей до 2 лет.

3. Лабораторные методы.

Иммунологические. Исследование нейроспецифических белков: определение концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF), сосудистого васкулоэндотелиального фактора (VEGF), нейронспецифической енолазы (NSE) проводилось на основании иммуноферментного анализа крови на иммуноферментных анализаторе «Victor 2» «PerkinElmer» («Wallac Oy», Финляндия).

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) определялся методом иммуноферментного анализа.

Иммуноферментный набор для количественного определения мозгового нейротрофического фактора человека в супернатанте культуры клеток, сыворотке и плазме. Принцип метода: Данная тест-система основана на количественном иммуноферментном анализе сэндвического типа. Моноклональные антитела к BDNF нанесены в ячейки микропланшета. Стандарты и образцы вносятся в ячейки и присутствующий в них BDNF связывается с антителами. Вторые антитела к BDNF, меченные ферментом, вносятся в ячейки. Последующая промывка удаляет несвязанный конъюгат антител с ферментом, после чего в ячейки вносится раствор ферментного

субстрата, развитие окраски пропорционально количеству BDNF, связавшегося на первом шаге анализе. Цветную реакцию останавливают и считывают оптическую плотность ячеек. Данная тест-система основана на твердофазном ИФА с продолжительностью анализа 3,5 часа и разработана для определения человеческого BDNF в супернатанте культуры клеток, сыворотке и плазме. Данная тест-система количественно определяет рекомбинантный BDNF с большой точностью. Результаты, полученные при определении естественного человеческого BDNF хорошо коррелируют с результатами измерения стандартов данной тест-системы, что позволяет использовать набор для определения BDNF человека.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) также определялся методом иммуноферментного анализа. Принцип метода: Иммуноферментный набор для количественного определения фактора роста сосудистого эндотелия человека в культуральной среде, забуферных растворах, сыворотке или плазме человека. Принцип метода: Данная тест-система основана на «сэндвич» методе твердофазного иммуноферментного анализа. Микропланшет покрывается антителами против VEGF. В ходе реакции в лунки планшета добавляются стандарты, контроли и неизвестные образцы. Во время первой инкубации VEGF связывается произвольно с иммобилизованными в лунках антителами одним сайтом связывания. После промывки добавляются биотинилированные антитела против VEGF, которые во второй инкубации связываются с иммобилизованным VEGF, связавшимся в первой инкубации. После удаления избытка вторых антител добавляется стрептавидин-пероксидаза, которая связывается с биотинилированными антителами с формированием сэндвич-комплекса из 4-х реагентов. После третьей инкубации и промывки удаляется несвязавшийся фермент, после чего добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментом с образованием цветного комплекса.

Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации VEGF, присутствующего в образце.

Нейронспецифическая енолаза (NSE)

Принцип иммуноферментного анализа: Метод является твердофазным, неконкурентным, основанным на использовании двух типов моноклональных антител, направленных против двух различных антигенных детерминант в молекуле NSE. Используемые моноклональные антитела связываются с γ -субъединицей фермента и следовательно, детектируют и $\gamma\gamma$ и $\alpha\gamma$ формы. Стандарты и сыворотки пациентов инкубируются вместе с биотинилированными анти-NSE антителами и моноклональными антителами, конъюгированными с пероксидазой в покрытых стрептавидином ячейках микропланшета. После промывки в каждую ячейку добавляется буферный субстрат/хромогенный реагент (перекись водорода и 3,3',5,5'-тетраметилбензидин), в результате происходит ферментативная реакция. В процессе реакции развивается голубая окраска, если присутствует антиген. Интенсивность окраски пропорциональна количеству NSE, присутствующей в образце. Концентрация NSE в образцах пациента рассчитывается по калибровочной кривой.

Ультразвуковые методы исследования. Нейросонографическое (НСГ) исследование головного мозга.

Нейросонография - метод двухмерного ультразвукового исследования анатомических структур головного мозга, в котором используется свойство звука отражаться от границ тканевых структур. Акустические окна: большой и малый родничок, дефекты костей черепа, увеличенные швы, большое затылочное отверстие у новорожденных. Метод неинвазивен, не требует предварительной подготовки и позволяет проследить динамику патологического процесса в режиме реального времени. Изображение представлено на экране монитора в виде сигналов гипер- и гипоехогенной плотности. Метод используется для пренатальной и постнатальной

диагностики пороков развития головного мозга; гипоксически-ишемических, геморрагических, травматических и воспалительных повреждений головного мозга и их последствий; опухолей, вентрикуломегалии. Признаком церебральной ишемии является наличие диффузных гиперэхогенных очагов, чаще в перивентрикулярной области, расширение межполушарной борозды, субарахноидальных пространств, симметричное расширение желудочковой системы. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и паренхиматозные-гиперэхогенные образования с четкими контурами, расположенные интравентрикулярно, субкортикально или кортикально, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ), проводили по стандартным методикам с помощью ультразвукового сканера «PHILIPS HD 15» (США). Анализ эхограммы включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, желудочковой системы, цистерн и субарахноидального пространства, выраженности извилин, наличия кровоизлияний, кист.

Структура и объем исследований представлены в таблице 1

Таблица 1

Структура и объем исследований

№ п/п	Методы	Виды	Количество исследований
1.	Анамнестические	Составление статистических карт Ретроспективный анализ документов (изучение обменных карт беременных, историй течения родов и карт развития новорожденных).	90 90
2.	Гематологические	Гемоглобин, гематокрит, количество форменных элементов периферической крови.	1400
3.	Иммунологические	Мозговой нейротрофический фактор (BDNF), сосудистый васкулоэндотелиальный фактор (VEGF), нейронспецифическая енолаза (NSE)	348
4.	Биохимические	Общий белок, глюкоза, кислотно-основное состояние крови и электролитный состав	540
	Биофизические	НСГ	240
	Рентгенологические	Рентгенография легких	300
	Итого лабораторно-инструментальных исследований:		2828

5. Статистические методы. Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, «Statistica 7.0» с предварительной оценкой нормальности распределения. При нормальном распределении признака данные приводились в виде средней величины и стандартного отклонения. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента, статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$, в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия считались статистически значимыми, если уровень значимости не превышал 0,01). Так как большинство исследуемых показателей имели распределение, отличающееся от нормального, проводили интерквартильный анализ с вычислением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (P25%-P75%). Для оценки достоверности различий между количественными признаками, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, затем переходили к попарным сравнениям с использованием U-критерия Манна-Уитни, между качественными признаками – точный критерий Фишера и хи-квадрат. Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ($r=1,0-0,8$), умеренная ($r=0,79-0,6$) и слабая ($r=0,4-0,60$).

Кратность исследований:

Оценка клинического состояния детей – проводилась ежедневно в течение пребывания недоношенных в отделении патологии недоношенных и новорожденных детей (ОПН), в дальнейшем – при достижении 38-40 недель гестации (2 - 3 месяца фактического возраста), далее каждый месяц до достижения скорректированного возраста одного года жизни.

Иммунологические исследования нейротрофических факторов (BDNF, VEGF) и нейронспецифической енолазы (NSE) у недоношенных детей проводилось при рождении (пуповинная кровь), в периферической крови на 7 сутки и при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель. У доношенных детей исследования нейротрофических факторов (BDNF, VEGF) и нейронспецифической енолазы проводились при рождении (пуповинная кровь), в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни. За нормальные значения приняты концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в пуповинной крови и сыворотке крови доношенных детей.

Биофизические исследования – в первые сутки жизни, 7 сутки, при достижении 38-40 недельного срока гестации.

Нейросонографическое исследование головного мозга у недоношенных детей проводилось в 1, 7 сутки жизни, при достижении 38-40 недельного срока гестации, далее каждый месяц до достижения скорректированного возраста одного года жизни.

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ МАТЕРЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ, СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ И НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

3.1. Состояние здоровья и особенности течения беременности у матерей наблюдаемых детей

Состояние здоровья женщин, родивших недоношенных детей, характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии. Сравнительный анализ данных материнского анамнеза у новорожденных обеих групп показал крайне неблагоприятное течение антенатального периода.

Проанализированы социальный статус, состояние здоровья, особенности акушерского анамнеза и течения гестационного периода у матерей наблюдаемых детей.

Средний возраст матерей основной группы был $31,2 \pm 1,0$ лет, матерей контрольной группы $30,5 \pm 0,8$ лет ($p \geq 0,05$).

Структура экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура экстрагенитальной патологии у матерей наблюдаемых детей

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери новорожденных детей						Уровень значимости (p)
	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		Группа контроля (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	10	33,3	8	26,6	4	13,3	$p_{1-2}=0,58$ $p_{1-3}=0,48$ $p_{2-3}=0,97$
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (Ожирение)	10	33,3	7	23,3	2	6,6	$p_{1-2}=0,76$ $p_{1-3}=0,18$ $p_{2-3}=0,04$
Класс IX. Болезни системы кровообращения (Гипертоническая болезнь)	12	40	6	20	1	3,3	$p_{1-2}=0,54$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,45$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы -пиелонефриты	12	40	7	23,3	3	10	$p_{1-2}=0,25$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,35$
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (хламидиоз, уреаплазмоз, ВПГ, ЦМВ-инфекция)	21	70	8	26,6	4	13,3	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,25$ $p_{1-3}=0,004$

Примечание. Сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков у одной женщины.

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами матерей: 1 – матери, родившие детей с ЭНМТ, 2 – матери, родившие детей с ОНМТ, 3 – группа контроля;

При изучении структуры экстрагенитальной патологии (таб. 2) получены достоверные отличия в уровне инфекционной патологии у 70% женщин основной группы и 26,6% группы сравнения ($p_{1-2}=0,003$). С высокой частотой среди матерей обследуемых детей основной группы регистрировались болезни мочеполовой системы - хронический пиелонефрит (40% случаев). В группе контроля патология со стороны почек была отмечена у 10% матерей ($p_{1-3}=0,03$, $p_{2-3}=0,35$). Болезни системы кровообращения (гипертоническая

болезнь) диагностировались у 40% женщин основной группы и 20% женщин группы сравнения ($p_{1-2}=0,54$), в группе контроля у 3,3% женщин ($p_{1-3}=0,006$, $p_{2-3}=0,45$). Патология со стороны эндокринной системы – в основном представленная диффузным увеличением щитовидной железы и гипотиреозом встречалась примерно с одинаковой частотой в обеих подгруппах. Среди матерей детей контрольной группы патология со стороны эндокринной системы составила 6,6%. Более высокая частота хронических заболеваний со стороны других органов и систем выявлена у женщин основной группы.

Особенности акушерского анамнеза у матерей наблюдаемых детей представлены в таблице 3.

Таблица 3
Особенности акушерского анамнеза у матерей наблюдаемых детей

Показатели	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		Группа контроля (n=30)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Повторнобеременные	18	60	17	56,6	14	46,6	$p_{1-2}=0,55$ $p_{1-3}=0,28$ $p_{2-3}=0,32$
Повторнородящие	18	60	10	33,3	11	36,6	$p_{1-2}=0,55$ $p_{1-3}=0,38$ $p_{2-3}=0,62$
Искусственное прерывание беременности (медицинский аборт)	20	66,6	15	50	6	20	$p_{1-2}=0,25$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,12$
Репродуктивные потери (выкидыши, регрессы, мертворождения)	6	20	4	13,3	3	10	$p_{1-2}=0,76$ $p_{1-3}=0,21$ $p_{2-3}=0,35$
Первородящие	10	33,3	17	56,6	22	73,3	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,076$
Бесплодие	10	33,3	7	23,3	0	0	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,001$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами матерей: 1 – матери, родившие детей с ЭНМТ, 2 – матери, родившие детей с ОНМТ, 3 – группа контроля;

При анализе акушерского анамнеза (таб. 3) было выявлено, что первобеременных среди матерей детей первой группы (таб. 3) было 40 %, во второй группе 44,4%. В группе матерей доношенных детей первобеременные составили 53,4% ($p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$). Медицинские абортс встречались у 66,6% и у 50% женщин первой и второй группы ($p_{1-2} \geq 0,05$, $p_{1-3} = 0,008$, $p_{2-3} = 0,012$). В два раза чаще у матерей детей первой группы предыдущие беременности закончились преждевременными родами - у 42,8%, тогда как во второй группе только у 16% женщин. Репродуктивные потери в анамнезе матерей глубоко недоношенных детей наблюдались в 1,5 раза чаще, чем у матерей детей второй группы. Бесплодие (первичное, вторичное) у женщин, родивших детей меньшего гестационного возраста встречалось в 1,5 раза чаще, по сравнению со 2-й группой. В группе контроля данная патология не зарегистрирована. Регрессирующие беременности у матерей детей обеих групп встречались с одинаковой частотой. С одинаковой частотой заканчивались и предыдущие беременности самопроизвольными выкидышами. Более 50% женщин основной группы были повторнобеременными, имели отягощенный акушерский анамнез.

Особенности течения беременности матерей наблюдаемых детей представлены в таблице 4.

Таблица 4

Особенности течения беременности у матерей наблюдаемых детей

Акушерский анамнез	Матери новорожденных детей						Уровень значимости (p)
	I группа (n=30)		II группа (n=30)		Группа контроля (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Угроза прерывания беременности	25	83,3	15	50	3	10	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,006$
Преэклампсия	20	66,6	21	70	1	3,3	$p_{1-2}=0,75$, $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,004$
- умеренной ст. тяжести	4	13,3	15	50	1	3,3	$p_{1-2}=0,03$, $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,003$
- тяжелой степени	16	53,3	6	20	0	0	$p_{1-2}=0,009$, $p_{1-3}=0,005$, $p_{2-3}=0,15$
ХФПН:	23	76,6	18	60	1	3,3	$p_{1-2}=0,008$, $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,005$
- компенсированная	0	0	5	16,6	1	3,3	$p_{1-2}=0,018$ p_{1-3} , $p_{2-3} \geq 0,05$
- с/компенсированная	12	40	9	30	0	0	$p_{1-2}=0,45$, $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,005$
- декомпенсированная	11	36,6	4	13,3	0	0	$p_{1-2}=0,004$, $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,02$
НМПК	19	63,3	7	23,3	0	0	$p_{1-2}=0,01$, $p_{2-3}=0,005$, $p_{2-3}=0,01$
- I степени	4	13,3	0	0	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$
- II степени	4	13,3	1	3,3	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$
- III степени	11	36,6	4	13,3	0	0	$p_{1-2}=0,01$, $p_{1-3}=0,0078$, $p_{2-3} \geq 0,05$
Маловодие, многоводие	5	16,6	24	80	3	10	$p_{1-2}=0,009$, $p_{1-3}=0,17$, $p_{2-3}=0,0056$
ОРВИ во время беременности	15	50	8	26,6	3	10	$p_{1-2}=0,036$, $p_{1-3}=0,061$, $p_{2-3}=0,75$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами матерей: 1 – матери, родившие детей с ЭНМТ, 2 – матери, родившие детей с ОНМТ, 3 – группа контроля;

Осложненное течение настоящей беременности чаще наблюдалось у женщин первой группы (таблица 4). Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) (субкомпенсированная и декомпенсированная форма) выявилась больше чем у 50% матерей в обеих группах. У 36,6%

женщин первой группы и у 23,3% второй группы во время беременности отмечено нарушение маточно-плацентарного кровообращения (НМПК), в первой группе в основном II–III степени ($p_{1-2}=0,01$). Течение беременности сопровождалось угрозой прерывания у 83,3% женщин детей первой группы и у 50% матерей детей второй группы. Среди матерей доношенных детей угроза прерывания встречалась только в 10% случаев ($p_{1-2, 1-3, 2-3} \leq 0,05$).

Преэклампсия примерно с одинаковой частотой встречалась в первой и второй группах (66,6% и 70% соответственно), однако у матерей глубоко недоношенных детей достоверно чаще преобладала преэклампсия тяжелой степени ($p_{1-2} \geq 0,05$). У женщин, родивших доношенных детей, преэклампсия тяжелой степени не развивалась.

В 76,6% случаев в первой группе и в 60% - во второй группе недоношенных детей имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность, при этом ХФПН в субкомпенсированной форме в 1,3 раза чаще наблюдалась у матерей новорожденных основной группы, а ХФПН в декомпенсированной форме в 2,75 раз. В группе доношенных детей ХФПН в течение настоящей беременности развилась только у 3,3% женщин и только в компенсированной форме. Отмечено нарушение маточно-плацентарного кровотока III степени, в 36,6% случаев у матерей детей первой группы и в 13,3% случаев у матерей детей второй группы ($p_{1-2} \geq 0,05$). При доношенной беременности НМПК не наблюдалось. С достоверной разницей в группах недоношенных маловодие было зарегистрировано у 16,6% женщин, дети которых имели ЭНМТ при рождении и у 80% матерей детей второй группы ($p_{1-2}=0,009$), что по-видимому, связано с более высокой частотой выявления СЗРП во время беременности у матерей второй группы. У матерей доношенных детей маловодие зарегистрировано в 3,3% случаев.

Таблица 5

Частота встречаемости СЗРП во время беременности

Степень СЗРП	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		Группа контроля (n=30)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
I степень	2	6,6	8	26,6	1	3,3	$p_{1-2,1-3} \geq 0,05$, $p_{2-3} = 0,002$
II степень	3	10	9	30	0	0	$p_{1-2,1-3} \geq 0,05$
III степень	0	0	9	30	0	0	$p_{1-2} \geq 0,05$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 - новорожденные с ОНМТ, 3 – группа контроля;

Следует отметить, что 9% женщин, родивших глубоко недоношенных детей, в течение настоящей беременности не наблюдались в женской консультации и не проходили полноценного обследования, в основном это матери детей с ЭНМТ при рождении.

Патологическое течение беременности оказывает влияние не только на антенатальный период развития ребенка, но и во многом определяет особенности течения родового акта. Прогрессирующее течение преэклампсии, ХФПН, НМПК, отслойка плаценты потребовали досрочного экстренного родоразрешения в интересах матери и плода способом операции кесарева сечения у 96,6% женщин детей основной группы и у 30% матерей детей группы сравнения. Среди матерей доношенных детей способом операции кесарева сечения были родоразрешены только 20% женщин, причем операции были проведены планово.

Таким образом, более отягощенный соматический анамнез (наличие анемии, патологии со стороны эндокринной системы), течение гестационного периода (ХФПН декомпенсированной формы, НМПК III степени) был выявлен у матерей недоношенные дети которых имели ЭНМТ при рождении и наименьший срок гестации, что несомненно показывает влияние состояния здоровья женщины и отягощенного течения беременности

на антропометрические показатели недоношенного ребенка как при рождении.

Ведущими факторами риска рождения глубоконедоношенного ребенка являются: наличие у матери хронических заболеваний и состояний, приводящих к длительным нарушениям питания плода: соматические заболевания, инфекция половых путей (хламидиоз, трихомониаз, кандидоз и др.), хроническая фетоплацентарная недостаточность, резус-конфликт, анемия.

3.2. Особенности течения неонатального периода наблюдаемых детей

Средний гестационный возраст недоношенных детей при рождении (таб. 6) в основной группе составил 26,58 недель, а в группе сравнения несколько больше - 31,8 недель ($p_{1-2}=0,01$).

Таблица 6
Клиническая характеристика наблюдаемых новорождённых ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n =30)	2-я группа (n= 30)	Уровень значимости (p)
Гестационный возраст, недель	26,58±1,51	31,80±0,6	$p_{1-2}=0,01$
Оценка по шкале Апгар, баллов			
-1 минута	4,00±1,16	5,25±0,68	$p_{1-2}=0,007$
-5 минута	5,95±0,47	6,75 ±0,44	$p_{1-2}=0,008$
Антропометрические показатели			
Масса, гр	814,40 ± 104,54	1330,50 ± 278,92	$p_{1-2}<0,001$
Рост, см	32,50 ± 2,45	38,21 ± 2,65	$p_{1-2}=0,008$
Окружность головы, см	20,0 ± 1,09	27,25 ± 2,34	$p_{1-2}<0,001$
Окружность груди, см	18,30 ± 0,92	29,43 ± 2,50	$p_{1-2}=0,016$

Примечание: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 - новорожденные с ОНМТ;

Больше половины детей составили дети со сроком гестации при рождении 27-28 недель, второе место в этой группе заняли дети со сроком гестации 25-27 недель – 8 детей. Акушерское и соматическое неблагополучие женщины во время беременности в сочетании с осложнениями интранатального периода способствуют рождению ребенка в состоянии гипоксии и в сочетании с незрелостью организма недоношенного ребенка осложняют период постнатальной адаптации. Оценка по шкале Апгар свидетельствует о степени тяжести перинатальной асфиксии (таб. 6). Выявлены достоверные отличия в средних оценках по данной шкале как на первой, так и на пятой минуте среди детей первой и второй групп. Наиболее часто у детей основной группы на первой минуте была выявлена асфиксия тяжелой степени тяжести – у 16 (53,3%). Признаки средней степени асфиксии имели 12 (40%) детей первой группы. У новорожденных группы сравнения в состоянии асфиксии средней степени тяжести родилось 25 (83,3%) детей. Без признаков асфиксии родилось 100% доношенных детей.

После рождения все недоношенные дети поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии. Длительность пребывания в отделении реанимации интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (таб. 7) у детей первой группы составила в среднем $20,29 \pm 7,00$ дней, детей второй группы $4,36 \pm 2,03$ дней ($p_{1-2}=0,002$).

Таблица 7

Средняя продолжительность ИВЛ, СРАР, пребывания в ОРИТН и ОПН, (M±s)

	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p
ИВЛ, сутки	11,7±3,68	2,03±1,30	$p_{1-2}=0,001$
СРАР, сутки	5,65±2,31	2,50±1,0	$p_{1-2}=0,05$
ОРИТН, сутки	20,29±7,0	4,36±2,03	$p_{1-2}=0,02$
ОПН, сутки	60,34±18,52	25,46±10,31	$p_{1-2}=0,01$
Продолжительность пребывания в стационаре, сутки	90,75±15,20	28,56±14,06	$p_{1-2}=0,007$

Примечание: p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей: 1 – дети, родившиеся с ЭНМТ, 2 - дети, родившиеся с ОНМТ.

Новорожденные с ЭНМТ при рождении и меньшим сроком гестации требуют более длительной интенсивной терапии. Доношенные новорожденные находились в условиях совместного пребывания с матерью. В последующем все недоношенные дети основных подгрупп были переведены в отделение патологии новорожденных для продолжения выхаживания и лечения, доношенные новорожденные из группы контроля выписаны домой на 5-7 сутки жизни. При анализе неонатального периода установлено, что в структуре заболеваемости в подгруппах недоношенных детей преобладала сочетанная патология. У каждого ребенка имел место синдром дыхательных расстройств (СДР) различной степени тяжести, что потребовало проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 28 (93,3%) детей первой группы и у 4 (16%) детей второй группы. Длительность ИВЛ в среднем составила $11,7 \pm 3,68$ дней у детей первой группы и $2 \pm 1,30$ дней у детей второй группы ($p_{1-2}=0,008$). В респираторной поддержке с помощью моно- или биназального СРАР после проведения ИВЛ нуждались 100% детей первой и 60% детей второй групп соответственно ($p_{1-2}=0,048$). Без респираторной поддержки обошлись 12 (48%) детей второй группы.

Все доношенные дети были неврологически здоровы и не имели соматической патологии.

Основными заболеваниями раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных являются: внутриутробные пневмонии, сепсис, гипоксическое поражение ЦНС, чаще ишемически-геморрагического генеза, задержка внутриутробного развития как результат длительного влияния патологических факторов на плод. На основании комплексного клинико-инструментального обследования всем детям было диагностировано перинатальное поражение ЦНС: ишемическое и ишемически-геморрагическое. Тяжесть поражения ЦНС определялась длительностью синдрома угнетения, наличием неонатальных судорог,

наличием и динамикой структурных изменений головного мозга по данным НСГ (таблица 8). Использовалась «Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предложенная и утвержденная в 2000 специалистами Российской Ассоциации Перинатальной Медицины [36]. В группе доношенных детей патологии со стороны ЦНС выявлено не было. Структура заболеваемости наблюдаемых детей представлена в таблице 8.

Таблица 8
Структура заболеваемости наблюдаемых детей в раннем
неонатальном периоде

Показатели	I группа (n=30)		II группа (n=30)		Группа контроля (n=30)		Уровень значимости (p)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Внутриутробная пневмония	10	33,3	3	10	0	0	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,05$
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС: ВЖК I ст.	8	26,6	6	20	0	0	$p_{1-2}=0,45$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,006$
ВЖК II ст.	11	36,6	2	6,6	0	0	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,6$
ВЖК III ст.	4	13,3	0	0	0	0	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3} \geq 0,05$
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС: Церебральная ишемия II ст.	1	3,3	9	30	0	0	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,75$ $p_{2-3}=0,05$
Церебральная ишемия III ст.	29	96,6	21	70	0	0	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$
ОАП (гемодинамически значимый)	6	20	2	6,6	0	0	$p_{1-2, 2-3}=0,07$ $p_{1-3}=0,007$
РДС	30	100	13	43,3	0	0	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,003$
Внутриутробный сепсис	5	16,6	2	6,6	0	0	$p_{1-2}=0,25$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} \geq 0,05$
Врожденная ЦМВ	7	23,3	1	3,3	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ, 3 – группа контроля;

В клинической картине гипоксических поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных с ЭНМТ одним из ведущих синдромов являлся синдром угнетения, который был диагностирован у всех детей с первых минут жизни проявляющийся резким снижением спонтанной двигательной активности, вялой реакцией на внешние раздражители, выраженной мышечной гипотонией. В большинстве случаев с рождения дети находились в тяжелом состоянии: крик чаще отсутствовал или был слабым и непродолжительным, физиологические рефлексы у них резко угнетены, отмечались тремор, клонусы стоп. Нерегулярное или отсутствие самостоятельного дыхания, диффузное симметричное снижение мышечного тонуса, (болевая) реакция на внешние раздражители проявлялась в виде гримас и кратковременного усиления спонтанной двигательной активности. Судорожный синдром отмечался у 10 (33,3%) детей, внутричерепная гипертензия – у 8 (26,6%), повышенная нервно-рефлекторная возбудимость – у 5 (16,6%) новорожденных. У детей этой группы наиболее частыми были внутричерепные кровоизлияния в полости желудочков и паренхиму мозга. У новорожденных I группы регистрировались повторные приступы судорог, протекающие как генерализованные тонические и атипичные. Судороги фиксировались чаще в виде нескольких эпизодов и носили мультифокальный клонический характер. Увеличение глубины комы у недоношенных новорожденных проявлялось дилатацией зрачков, без реакции на свет, мышечной атонией, арефлексией, отсутствием реакции на болевые раздражители. На этом фоне присоединялись нарушения ритма дыхания и сердечной деятельности - тахи-, брадикардия, аритмии, свидетельствующие о дисфункции стволовых отделов мозга. По данным нейросонографии, ведущими признаками перенесенной асфиксии у новорожденных, явились симптомы ишемии головного мозга в виде отека вещества головного мозга, вазодилатации и повышения эхогенности в перивентрикулярных областях.

В неврологическом статусе детей с ОНМТ при рождении и в 1-ю неделю жизни тяжесть состояния определялась выраженным угнетением 20 (66,6%) безусловных рефлексов, снижением спонтанной двигательной активности, общей мышечной гипотонией. У 5 (16,6%) детей II группы в клинической картине наряду с синдромом угнетения фиксировались периоды повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, в виде кратковременного повышения спонтанной двигательной активности, мышечного тонуса, сочетающегося с крупноразмашистым тремором конечностей. Мышечная гипотония (симметричная, больше в ногах), вегето-висцеральные нарушения, а также отдельная локальная симптоматика (нистагм, сходящееся косоглазие) сохранялись до 28-х суток.

Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени диагностированы к концу раннего неонатального периода у 8 (26,6%) новорожденных, ВЖК II степени у 11 (36,6%) детей, ВЖК III степени у 4 (13,3%) новорожденных с ЭНМТ. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС было отмечено в 2,6 раз чаще у недоношенных детей первой группы 70,0% и у 26,6% детей второй группы. Были выявлены достоверные различия в степени выраженности ВЖК в группах недоношенных детей. Чем ниже гестационный возраст ребенка и масса при рождении, тем тяжелее ВЖК. В группе доношенных детей ВЖК не было выявлено. Следует отметить, что ВЖК I степени встречались преимущественно у детей с ОНМТ ($p_{1-2}=0,45$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,006$), а ВЖК II-III степени были отмечены только у детей с ЭНМТ.

Отмечается высокая частота инфекционной патологии у недоношенных детей (таблица 8). Внутриутробный сепсис стафилококковой этиологии у детей основной группы встречался в 5 раз чаще, чем у детей группы сравнения (16% и 3,3% соответственно). Ранняя неонатальная пневмония встречалась в 10 (33,3%) случаев у новорожденных первой группы и в 10% случаев у новорожденных второй группы. В группе детей с ЭНМТ открытый артериальный проток встречался у каждого пятого ребенка,

что согласуется с мнением Виноградовой И.В. и соавт., которые утверждают, что чем меньше срок гестации, тем менее зрелая легочная ткань. Это приводит к формированию высокой лёгочной гипертензии и длительному функционированию открытого артериального протока [13].

Таким образом, недоношенные новорожденные с ЭНМТ имели наиболее высокую частоту инфекционной патологии.

Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия и интенсивную терапию, 4 (13,3%) ребенка с ЭНМТ умерло в возрасте от 1 до 50 суток, два из них – в раннем неонатальном периоде (таблица 9).

Таблица 9

Летальность детей в наблюдаемых группах

	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		p
	абс	%	абс	%	
Летальный исход (% от общего количества детей)	4	13,3	0	0	$p_{1-2}=0,05$
В первые сутки жизни (% от умерших)	0	0	0	0	0
23 часа 59мин – 6 суток 23 часа 59 мин (% от умерших)	2	50	0	0	$p_{1-2}=0,25$
7 суток -13 суток 23 часа 59 мин (% от умерших)	0	0	0	0	0
14 суток -27 суток 23 часа 59 мин (% от умерших)	0	0	0	0	0
Больше 28 суток (% от умерших)	2	50	0	0	$p_{1-2}=0,25$
Код заболеваний по МКБ 10	Причины смерти детей с ЭНМТ в стационаре (% от				
ВЖК III-IV степени с гемотампонадой (P52.2)	2	50	0	0	$p_{1-2}=0,25$
Сепсис (A41.9)	1	25	0	0	$p_{1-2}=0,62$
Бронхолегочная дисплазия (P27.1)	1	25	0	0	$p_{1-2}=0,63$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ;

В структуре причин смерти у детей 1-й группы доминировали инфекционная патология (сепсис) и поражение центральной нервной системы в форме ВЖК III степени с гемотампонадой.

3.3. Структура заболеваемости наблюдаемых детей при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель

При анализе структуры неврологической патологии наблюдаемых недоношенных детей, достигших постконцептуального возраста 38-40 недель были получены следующие данные (таблице 10).

Таблица 10

Структура неврологической патологии наблюдаемых детей при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель

Патология	1-я группа (n=26)		2-я группа (n=30)		Группа контроля (n=30)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС (Р 91.0)	26	100	30	100	0	0	$p_{1-2}=0,85, p_{2-3,1-3}\leq 0,001$
-церебральная ишемия II ст.	5	19,2	24	80	0	0	$p_{1-2}=0,001, p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,002$
-церебральная ишемия III ст.	21	80,7	6	20	0	0	$p_{1-2}=0,002, p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,002$
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС (Р 52)	18	69,2	8	26,6	0	0	$p_{1-2}=0,01, p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}\geq 0,05$
ВЖК I ст.	8	30,7	6	20	0	0	$p_{1-2}=0,35, p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,006$
ВЖК II ст.	9	34,6	2	6,6	0	0	$p_{1-2}=0,02, p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,75$
ВЖК III ст.	1	3,8	0	0	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3}\geq 0,05$

Примечание. $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ, 3 – группа контроля;

К постконцептуальному возрасту 38-40 недель у всех недоношенных детей сохранялась высокая частота перинатального поражения ЦНС. По данным нейросонографии, 80,7% недоношенных 1-й группы и 20% детей 2-й группы имели признаки церебральной ишемии III степени ($p_{1-2}=0,002$), глубокой морфологической незрелости, у 19,2% детей с ЭНМТ диагностирована церебральная ишемия II степени. Дети с ЭНМТ меньшего гестационного возраста при рождении чаще имели более тяжелые патоморфологические

изменения ЦНС в виде массивных внутрижелудочковых кровоизлияний II-III степени. У 2 детей из группы недоношенных с ЭНМТ на фоне ВЖК III степени сформировалась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая оперативного вмешательства.

Структура соматической патологии представлена в таблице 11.

Таблица 11

Структура соматической патологии наблюдаемых детей при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель

Патология	1-я группа (n =26)		2-я группа (n = 30)		Группа контроля (n=30)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Анемия недоношенных	30	100	26	86,6	0	0	$p_{1-2}=0,018, p_{1-3}\leq 0,01$ $p_{2-3}=0,015$ $p_{1-2}=0,001, p_{2-3}=0,002$
легкой степени	0	0	15	50	0	0	
средней степени	1	3,8	8	26,6	0	0	
тяжелой степени	25	96,1	3	10	0	0	
Ретинопатия							$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,75, p_{2-3}= 0,01$ $p_{1-2}=0,001, p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,25$
I степени	1	3,3	14	46,6	0	0	
II степени	20	66,6	4	13,3	0	0	
III степени	8	26,6	0	0	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3}\geq 0,05$
Бронхо-легочная дисплазия	13	50	9	30	0	0	$p_{1-2}=0,0086$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,45$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 - новорожденные с ОНМТ, 3 – группа контроля;

Практически у каждого ребенка основной группы и у каждого второго ребенка группы сравнения развивалась анемия недоношенных, причем в первой группе детей преобладала тяжелая степень анемии в 96,1% случаев ($p_{1-2}=0,02$), а среди детей второй группы тяжелая степень анемии встречалась – только у 10% детей, что потребовало проведения гемотрансфузии.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) сформировалась у 13 (50%) недоношенных детей основной группы, у 9 (30 %) детей группы сравнения ($p_{1-2}=0,0086$). Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных (РН). Группу риска по данной патологии составили 28% детей второй группы. Ретинопатия I степени выявлена у 3,3% детей первой группы и у 46,6% - во второй, II степени у 66,6% и у 13,3% детей I и II групп соответственно ($p_{1-2} \leq 0,001$), III степень встречалась у 26,6% детей в первой группе, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию, во второй группе III степень ретинопатии не встречалась. Ретинопатия V степень не выявлена ни у одного ребенка.

Структура основных клинических неврологических синдромов представлена в таблице (таблица 12).

Таблица 12

**Структура неврологических синдромов при достижении
постконцептуального возраста 38-40 недель**

Неврологический синдром	1-я группа (n = 26)		2-я группа (n = 30)		Группа контроля (n = 30)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
С. двигательных нарушений							
-пирамидная недостаточность	1	3,8	2	6,6	0	0	$p_{1-2, 2-3, 1-3} \geq 0,05$
-ниж. спастический парепарез	19	73	14	46,6	0	0	$p_{1-2}=0,01, p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,008$
-спастический тетрапарез	6	23	1	3,3	0	0	$p_{1-2, 2-3}=0,07, p_{1-3}=0,002$
С. вегето-висцеральных дисфункций	23	88,4	11	36,6	2	6,6	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,003$
Гипертензионно-гидроцефальный с-м.	21	80,7	3	10	0	0	$p_{1-2}=0,01, p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,28$
Судорожный с-м.	2	7,6	0	0	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$
Бульбарный с-м.	2	7,6	0	0	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$
Миотонический с-м.	1	3,8	1	3,3	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ, 3 – группа контроля;

В клинической картине поражения центральной нервной системы у недоношенных детей основной группы доминировал синдром двигательных нарушений, который сформировался по типу нижнего спастического парализа у 73% детей первой группы и у 46,6% детей второй группы ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,008$). Спастический тетрапарез наблюдался у недоношенных детей первой группы в 23% случаев, второй - у 3,3%. У доношенных детей синдром двигательных нарушений не выявлен. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен у 80,7% детей первой группы и у 10% детей второй группы ($p_{1-2}=0,01$). Из выше перечисленного следует, что новорожденные с ЭНМТ чаще имеют тяжелое перинатальное повреждение нервной системы. Остальные неврологические синдромы регистрировались реже. Судорожный синдром и бульбарные расстройства выявлены только в первой группе в 7,6% случаев.

3.4. Состояние здоровья наблюдаемых детей в корригированном возрасте 1 года (15 месяцев жизни).

Все дети, родившиеся недоношенными, в течение первого года жизни нуждались в проведении реабилитационной терапии в условиях стационара.

Проведено катamnестическое обследование 26 детей основной группы с ЭНМТ при рождении и 30 детей группы сравнения с ОНМТ в корригированном возрасте 1 года (15 месяцев жизни).

При оценке состояния здоровья детей раннего возраста анализировали наличие неврологической, соматической патологии, нервно-психическое развитие.

К 15 месяцам жизни каждый недоношенный ребенок имел исход перинатального поражения ЦНС. Последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни классифицировались, согласно рекомендациям, принятым Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины в Москве, 2005 [35].

В неврологической симптоматике недоношенных детей в скорректированном возрасте 15 месяцев жизни, что соответствует скорректированному возрасту 12 месяцев перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС наблюдалось в 23,0% случаев (6 детей) в первой группе детей с ЭНМТ и в 16,6% случаев (5 детей) во второй группе детей с ОНМТ. Детские церебральные параличи регистрировались в 66,6% в структуре детей с органическим поражением ЦНС с ЭНМТ. Постгеморрагическая гидроцефалия сформировалась у 33,3% детей основной группы, эпилепсия в 33,3% (2 ребенка). У детей с ОНМТ в структуре органического поражения головного мозга преобладал ДЦП-у 4 (80%), у 1 ребенка – развитие эпилепсии (20%).

Структура неврологической патологии при достижении наблюдаемыми детьми скорректированного возраста одного года представлена в таблице (таб. 13).

Таблица 13

**Структура неврологической патологии при достижении
корректированного возраста одного года**

Неврологический синдром	I группа (n = 26)		II группа (n = 30)		P
	абс	%	абс	%	
Синдром двигательных нарушений: - тетрапарезы (ДЦП)	4	15,4	4	13,3	$p_{1-2}=0,16$
- постгеморрагич. гидроцефалия	2	7,69	0	0	$p_{1-2}=0,46$
-эпилепсия	2	7,69	1	3,3	$p_{1-2}=0,58$
Синдром вегетовисцеральной дисфункции	18	69,2	11	36,6	$p_{1-2}=0,01$
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ)	11	42,3	20	66,6	$p_{1-2}=0,008$
Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС)	13	50	7	23,3	$p_{1-2}=0,03$
Задержка психопредцевого развития	15	57,6	13	43,3	$p_{1-2}=0,034$
Задержка статико-моторного развития	13	50	11	36,6	$p_{1-2}=0,024$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ;

К 15 месяцам жизни последствия перенесенного перинатального поражения ЦНС в виде транзиторной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии отмечались у 76,9% детей основной группы и 83,3% детей группы сравнения. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) встречался чаще у детей группы сравнения в 66,6% случаев (20 детей), в основной группе в 42,3% (11 детей), ($p_{1-2}=0,008$). В структуре транзиторной гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей с ЭНМТ преобладали: доброкачественная внутрочерепная гипертензия в 50%

(13 детей), нарушение (задержка) статико-моторного развития в 50% (13), расстройство вегетативной нервной системы в 69,2% (18 детей). В группе детей с ОНМТ с транзиторным поражением головного мозга преобладали в 66,6% (20 детей) – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, задержка статико-моторного развития в 36,6 % (11 детей), доброкачественная внутричерепная гипертензия в 23,3% (7 детей), расстройство вегетативной нервной системы в 36,6% (11 детей). Задержка психо-предречевого развития наиболее часто встречалась также у детей 1 группы - в 57,6% ($p_{1-2} = 0,034$), во второй группе – в 43,3%.

Структура соматической патологии у наблюдаемых детей в скорректированном возрасте одного года представлена в следующей таблице (таблица 14).

Таблица 14

**Структура соматической патологии у наблюдаемых детей в
корректированном возрасте одного года**

Патология	I группа (n = 26)		II группа (n = 30)		Контроль (n = 20)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
ОРЗ более 4 раз в год	10	38,4	8	26,6	0	0	$p_{1-2}=0,65$ $p_{1-3}, 2-3 \leq 0,005$
Бронхит	8	30,7	5	16,6	0	0	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3}, 2-3 \leq 0,005$
Пневмония	5	19,2	3	10	0	0	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3}, 2-3 \leq 0,005$
Анемия	18	69,2	12	40	1	5	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}, 2-3 \leq 0,005$
Рахит	17	65,3	12	40	1	5	$p_{1-2}=0,036$ $p_{1-3}, 2-3 \leq 0,005$
Дисфункции кишечника	22	84,6	20	66,6	3	15	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,015, p_{2-3}=0,005$
Ретинопатия I степени	1	3,8	10	33,3	0	0	$p_{1-2}=0,004, p_{1-3} \geq 0,05, p_{2-3}=0,04$ $p_{1-2}=0,001, p_{2-3} \geq 0,05,$ $p_{1-3}=0,046$ $p_{1-2}, 2-3 \geq 0,05,$ $p_{1-3}=0,04, p_{1-2}, 1-3, 2-3 \geq 0,05$
II степени	19	73	5	16,6	0	0	
III степени	5	19,2	0	0	0	0	
IV-V степени	1	3,8	0	0	0	0	

Примечание. $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – уровень значимости различий между группами: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ, 3 – группа контроля;

Среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни (таб. 14) часто встречалась анемия примерно у 69,2% детей в первой и 40% второй группы ($p_{1-2}=0,02$). В контрольной группе анемия была зарегистрирована только в 5% случаев. У 65,3% детей основной группы и 40% группы сравнения был выявлен рахит, у доношенных детей лишь в 5% случаев ($p_{1-2}=0,036$).

Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных. Ретинопатия I степени выявлена у 3,8% детей первой группы и у 33% - во второй ($p_{1-2}=0,004$), II степени у 73% и у 16,6% детей I и II групп соответственно ($p_{1-2}=0,001$), III степень встречалась у 19,2% детей первой группы, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию. Ретинопатия V степень не выявлена ни у одного ребенка. Также среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни часто встречались дисфункции кишечника. Острое респираторное заболевание (ОРЗ) на первом году жизни перенес практически каждый недоношенный ребенок, однако, среди детей второй группы 26,6% были отнесены к группе часто болеющих, а в первой группе 38,4% детей ($p_{1-3, 2-3}\leq 0,005$). Осложнения после перенесенного ОРЗ достоверно чаще встречались у детей основной группы ($p_{1-3, 2-3}\leq 0,005$) у 30,7% детей в виде бронхита и у 19,2% - в виде пневмонии, в группе сравнения развитие бронхита было отмечено только у 16,6% детей.

Таким образом, особенностями течения перинатального, неонатального, грудного периодов у детей с ЭНМТ являются:

высокая частота экстрагенитальной патологии у матерей; отягощенный акушерский анамнез у женщин (репродуктивные потери, бесплодие, лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий); осложненное течение беременности в виде преэклампсии тяжелой степени, ХФПН субкомпенсированной и декомпенсированной формы, НМПК III степени; повышенная частота истмико-цервикальной недостаточности и маловодия у матерей, родивших детей с ЭНМТ; признаки перинатальной асфиксии тяжелой степени у детей с ЭНМТ при рождении; церебральная ишемия III степени (96,6%), более тяжелые степени ВЖК у новорожденных меньшего срока гестации; более высокая частота встречаемости БЛД тяжелой степени, инфекционной патологии, гемодинамически значимого открытого артериального протока, ретинопатии III степени у детей с ЭНМТ; высокая

частота летального исхода у детей, родившихся в возрасте 24-27 недель гестации.

3.5. Структура инвалидизации наблюдаемых детей

Среди основных факторов, приводящих к инвалидности среди выживших детей с ЭНМТ, выделяют поражение головного, спинного мозга и органа зрения той или иной степени тяжести, глухоты и умственной недостаточности.

В структуре инвалидности у наблюдаемых нами детей имела место аналогичная ситуация: ведущими явились поражения ЦНС, БЛД и поражение органа зрения (таб. 15).

Таблица 15
Структура инвалидности наблюдаемых н детей

Причины инвалидности	I группа (n =26)		II группа (n = 30)	
	абс	%	абс	%
ДЦП	4	15,3	4	13,3
Окклюзионная гидроцефалия	2	7,7	0	0
Эпилепсия+ДЦП	0	0	1	3,3

Примечание: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами: 1 – основная группа, 2 – группа сравнения;

Инвалидность среди наблюдаемых недоношенных детей с ЭНМТ оформлена у 6 (23%), у недоношенных с ОНМТ у 5 (16,6%).

У 4 детей с ЭНМТ в этой группе причины инвалидности - ДЦП, 2 – окклюзионная гидроцефалия. У детей с ОНМТ причина инвалидности – ДЦП у 4 (13,3%) детей, у 1 – эпилепсия.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ

4.1. Результаты лабораторного обследования наблюдаемых детей в периоде новорожденности.

В крови недоношенных детей при рождении не было получено достоверных различий в содержании общего белка и глюкозы (таблица 16).

Таблица 16

Характеристика биохимических показателей у наблюдаемых детей в 1-е сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p
Общий белок, г/л	39,14±3,18	41,48±6,72	$p_{1-2}=0,24$
Глюкоза, ммоль/л	1,97±1,21	2,12±1,65	$p_{1-2}=0,35$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей: 1 – дети, родившиеся с ЭНМТ, 2 - дети, родившиеся с ОНМТ.

По данным L. Barclay и D. Lie [77], гипергликемия является предиктором тяжелого повреждения белого вещества у новорожденных с ЭНМТ. В нашем исследовании высокие уровни глюкозы не отмечались.

При анализе корреляционных связей получена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем глюкозы при рождении и концентрацией мозгового нейротрофического фактора $r=0,68$ ($p=0,001$), чем ниже уровень глюкозы, тем ниже концентрация BDNF и тяжелее поражение ЦНС.

При оценке показателей кислотно-основного и электролитного состава крови у детей с ЭНМТ в 1-е сутки жизни выявлено статистически значимое повышение уровня кальция относительно новорожденных 2-й группы (таблица 17).

Показатели кислотно-основного состояния у наблюдаемых детей в 1-е и 7-е сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-е сутки жизни			7 сутки жизни		
	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p
pH	7,38±0,1	7,42±0,1	p ₁₋₂ =0,216	7,3±0,08	7,35±0,08	p ₁₋₂ ≥0,05
pCO ₂ , мм.рт.ст.	34,2±9,29	33,6±11,4	p ₁₋₂ =0,584	41,7±12	42,5±8,85	p ₁₋₂ ≥0,05
pO ₂ , мм.рт.ст.	63±24,2	54±12,9	p ₁₋₂ =0,242	49,7±8,76	51,7±12	p ₁₋₂ ≥0,05
cHCO ₃ , ммоль/л	19,13±5,92	21,31±3,47	p ₁₋₂ =0,141	22,87±3,72	23,08±2,88	p ₁₋₂ ≥0,05
BE _{есf} , ммоль/л	-4,44±4,7	-2,25±5,88	p ₁₋₂ =0,113	-2,7±3,58	-2,7±3,3	p ₁₋₂ ≥0,05
cK ⁺ , ммоль/л	7,31±2,58	8,27±3,32	p ₁₋₂ =0,263	6,8±1,77	6,55±1,26	p ₁₋₂ ≥0,05
cNa ⁺ , ммоль/л	125±4,29	130±4,82	p ₁₋₂ =0,612	147,5±11,0	139,7±4,75	p₁₋₂=0,006
cCa ²⁺ , ммоль/л	1,04±3,54	1,91±0,12	p₁₋₂=0,012	1,34±0,17	1,3±0,16	p ₁₋₂ ≥0,05

Примечание. p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей: 1 – дети, родившиеся с ЭНМТ, 2 – дети, родившиеся с ОНМТ.

Уровень pH в 1-е сутки жизни у новорожденных основной группы находился в пределах допустимых значений. Отмечена тенденция к снижению парциального напряжения углекислого газа у детей с ЭНМТ относительно нормы. Дефицит буферных оснований у новорожденных с ЭНМТ 1-й группы был в 2 раза более выражен, чем во 2-й группе. У детей обеих групп зафиксирована гипонатриемия, сопровождающаяся увеличением уровня калия относительно нормальных величин, установленных для доношенных новорожденных.

Исследования кислотно-щелочного состояния на 7-е сутки жизни показали, что показатель pO₂ крови у всех недоношенных детей с ЭНМТ находился на низком уровне, что является одной из причин гипоксического поражения мозга, при этом у детей меньшего гестационного возраста отмечалось более выраженное снижение pO₂.

В гемограмме всех детей с ЭНМТ отмечалось снижение лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов. Выявлено повышение уровня лимфоцитов (таблица 18).

**Показатели гемограммы у наблюдаемых детей в динамике раннего
неонатального периода (Ме)**

Показатели	1-е сутки жизни				7 сутки жизни		
	1-я группа (n=30) Ме (25-75)	2-я группа (n=30) Ме (25-75)	Контрольная группа (n=30) Ме (25-75)	р	1-я группа (n=30) Ме (25-75)	2-я группа (n=30) Ме (25-75)	р
Нв, г/л	156,5 (84,0-206)	184(142- 232)	180 (136-225)	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,35$	160 (124- 200)	164,67 (121-208) ↓	$p_{1-2} \geq 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,16 (2,14- 5,71)	4,86 (3,53-6,33)	5,02 (3,82- 6,5)	$p_{1-2}=0,0009$ $p_{1-3}=0,0005$ $p_{2-3}=0,6$	4,31 (3,37- 6,09)	4,49 (3,50- 5,57) ↓	$p_{1-2} \geq 0,05$
Нт, %	46,95 (24,8- 62,4)	51 (40,8- 60,6)	52,6 (41,8- 65,5)	$p_{1-2}=0,25$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3} \geq 0,68$	49 (39-60)	49 (41-59)	$p_{1-2} \geq 0,05$
Тромбоциты, $10^9/л$	190,5 (104- 436)	203 (101- 378)	229 (126-404)	$p_{1-2}=0,35$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,06$	189 (75- 440)	261 (123- 525)	$p_{1-2} \geq 0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	8,1 (1,65- 39,6)	11,95 (3,2- 21,7)	12,2 (4,2-103)	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,036$ $p_{2-3}=0,68$	16,2 (3,3- 95,8)↑↑	11,7 (7- 18,6)	$p_{1-2} \geq 0,05$
Эозинофилы, %	1 (0-8)	1 (0-8)	1 (0-6)	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} \geq 0,05$	1 (0-12)↑	4 (0-11) ↑↑	$p_{1-2}=0,01$
Нейтрофилы палочкояд., %	4 (1-24)	3,0 (1-20)	5,5 (1-10)	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} \geq 0,05$	5,5 (1-24)↑↑	5,85 (1-20)	$p_{1-2} \geq 0,05$
Нейтрофилы сегментояд., %	27,5 (2-82)	33 (4-67)	44 (4-69)	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3} \geq 0,05$	39,5 (5-60) ↑↑	44,6 (21-72) ↑	$p_{1-2} \geq 0,05$
Лимфоциты, %	62,2 (8-88)	55 (12-82)	44 (18-84)	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} \geq 0,05$	39,0 (-80) ↓	35,14 (13- 54) ↓	$p_{1-2} \geq 0,05$
Моноциты, %	5 (1-10)	6,5 (3-15)	6 (3-15)	$p_{1-2} \geq 0,01$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} \geq 0,05$	10 (4-25)↑↑	10,14 (3-18) ↑↑	$p_{1-2} \geq 0,05$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей: 1 – дети, родившиеся с ЭНМТ, 2 - дети, родившиеся с ОНМТ.

↑↑, ↓↓- статистически значимые изменения относительно параметров в 1-е сутки жизни; ↑, ↓- тенденции изменений относительно параметров в 1-е сутки жизни.

В динамике раннего неонатального периода у недоношенных с ЭНМТ отмечено снижение процентного содержания лимфоцитов к 4-5 суткам по сравнению с 1-и сутками, сопряженное с повышением относительного количества эозинофилов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов.

Корреляционные связи между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF), васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в пуповинной крови и гематологическими показателями, рисунок 2.

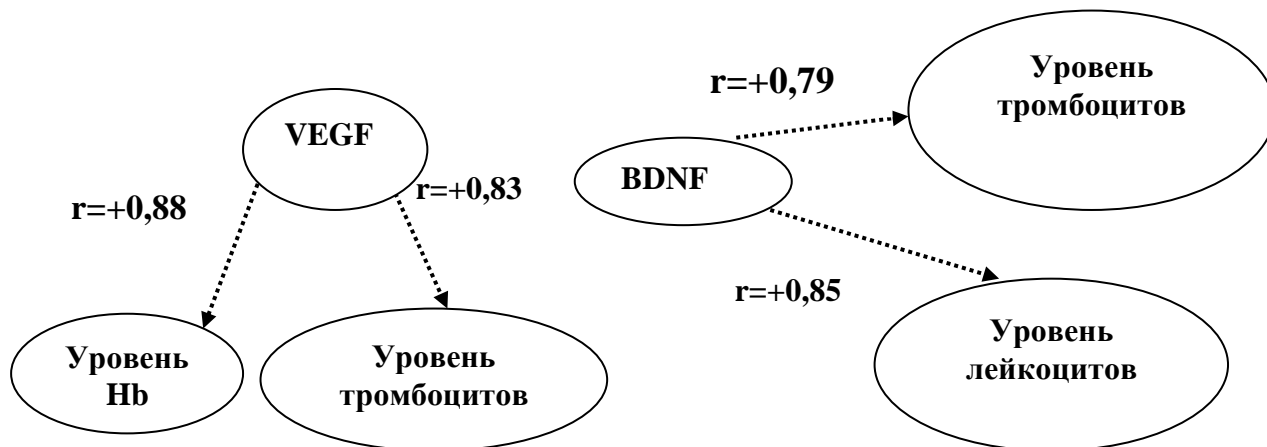


Рисунок 2. Взаимосвязь между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF), васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в пуповинной крови и гематологическими показателями на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

При анализе корреляционных связей на 7 сутки жизни была выявлена прямая сильная корреляционная связь между NSE и уровнем палочкоядерных нейтрофилов с коэффициентом корреляции $r = 0,72$ ($p \leq 0,01$), уровнем сегментоядерных нейтрофилов $r = 0,6$ ($p \leq 0,05$), обратная средней силы связь с уровнем тромбоцитов $r = -0,66$ ($p \leq 0,02$).

4.2. Содержание нейроспецифических белков в сыворотке пуповинной крови наблюдаемых детей

Ведущим механизмом действия нейротрофических факторов является их участие в контроле процессов физиологического развития нейронов, сохранение структурной и функциональной целостности нервных и глиальных клеток. При анализе полученных результатов, мы рассмотрели

содержание мозгового нейротрофического фактора, сосудистого эндотелиального фактора и нейронспецифической енолазы в пуповинной крови новорожденных (таблица 19).

Таблица 19

**Содержание нейроспецифических белков в пуповинной крови
наблюдаемых детей (Ме)**

Пуповинная кровь	I группа (n=29) Ме (25-75)	II группа (n=30) Ме (25-75)	Контрольная группа (n=30) Ме (25-75)	P
BDNF, мкг/л	5,0 (1,2-14,4)	6,3 (2,4-11,2)	9,5 (3,6-22,3)	$p_{1-2}=0,63$ $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,038$
VEGF, нг/мл	130 (16-260)	228 (54,8-486,6)	662 (284,1-1860)	$p_{1-2}=0,34$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,01$
NSE, мкг/л	33 (20,7-66,7)	41,5 (18,4-77,8)	19,5 (9,8-28)	$p_{1-2}=0,45$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,02$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ, 3 – контрольная группа;

При исследовании мозгового нейротрофического фактора выявлено, что у недоношенных новорожденных основной группы уровень его в пуповинной крови в 1,9 раз ниже, чем у доношенных детей ($p_{1-3}=0,024$). В группе сравнения концентрация BDNF превышает уровень у детей с ЭНМТ, но достоверных различий не получено ($p_{1-2}=0,63$).

При изучении уровня мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови отмечена прямая средней силы корреляционная взаимосвязь со сроком гестации $r=0,65$ ($p \leq 0,05$). Чем ниже срок гестации, тем меньше уровень BDNF при рождении. Таким образом, для крайне незрелых новорожденных характерно более тяжелое поражение ЦНС, в связи с чем у них наиболее низкий уровень содержания мозгового нейротрофического фактора при рождении по сравнению со здоровыми доношенными.

Достоверные различия в концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в пуповинной крови (таб. 19) установлены между новорожденными основной и контрольной группы ($p_{1-3}=0,009$).

Вероятно, патология мозга у детей с ЭНМТ и ОНМТ имеет основу в виде дефицита факторов, защищающих мозг от гипоксического повреждения.

Уровень нейронспецифической енолазы в пуповинной крови у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ был достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p_{1-3}=0,03$, $p_{2-3}=0,02$). Однако наиболее высокий его уровень отмечался у новорожденных второй группы, что вероятнее связано с преобладанием у детей этой группы ишемического поражения ЦНС, а в подавляющем большинстве случаев у новорожденных с органическим поражением ЦНС наблюдаются сочетанные ишемически-геморрагические формы перинатальных повреждений ЦНС.

В ходе исследования влияния тех или иных факторов антенатального, перинатального и неонатального периодов на уровень нейротрофических факторов был проведен корреляционный анализ с целью выявления наиболее значимых факторов.

Корреляционные связи между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пуповинной крови и акушерским, рисунок 3.

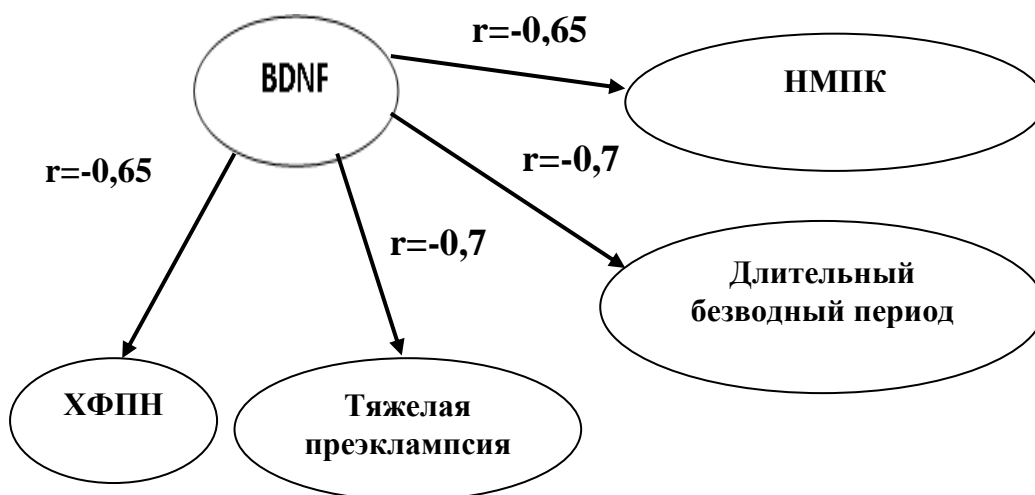


Рисунок 3. Взаимосвязь между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пуповинной крови и акушерским анамнезом на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p<0,05$).

Корреляционные связи между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пуповинной крови и соматической патологией матери, рисунок 4.

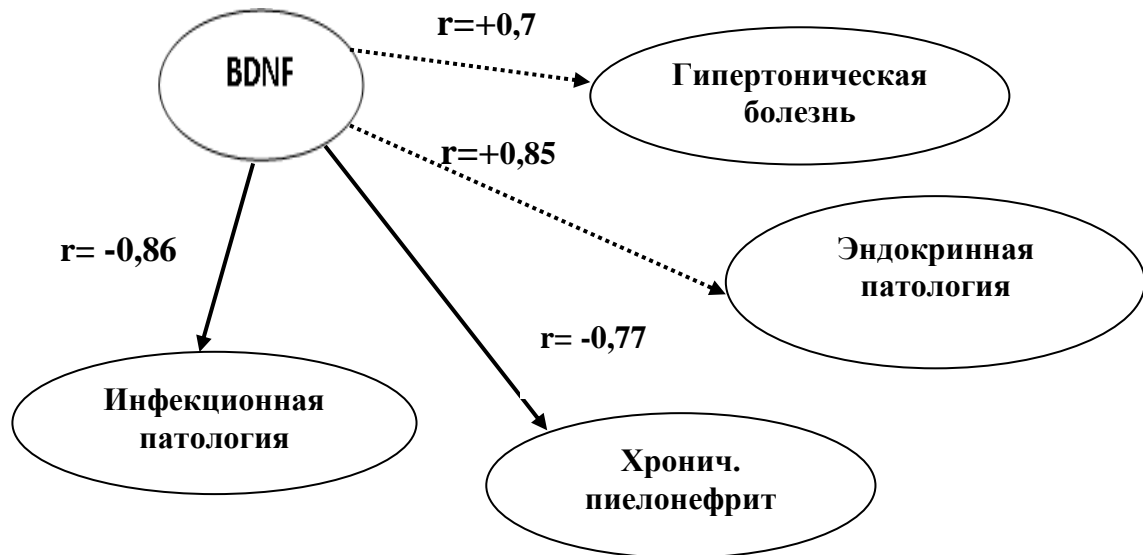


Рисунок 4. Взаимосвязь между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пуповинной крови и соматической патологией матери на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

.....▶ прямая корреляционная взаимосвязь

_____ обратная корреляционная взаимосвязь

Корреляционные связи между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пуповинной крови со сроком гестации, состоянием при рождении и наличием внутриутробной инфекции у наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ, рисунок 5.

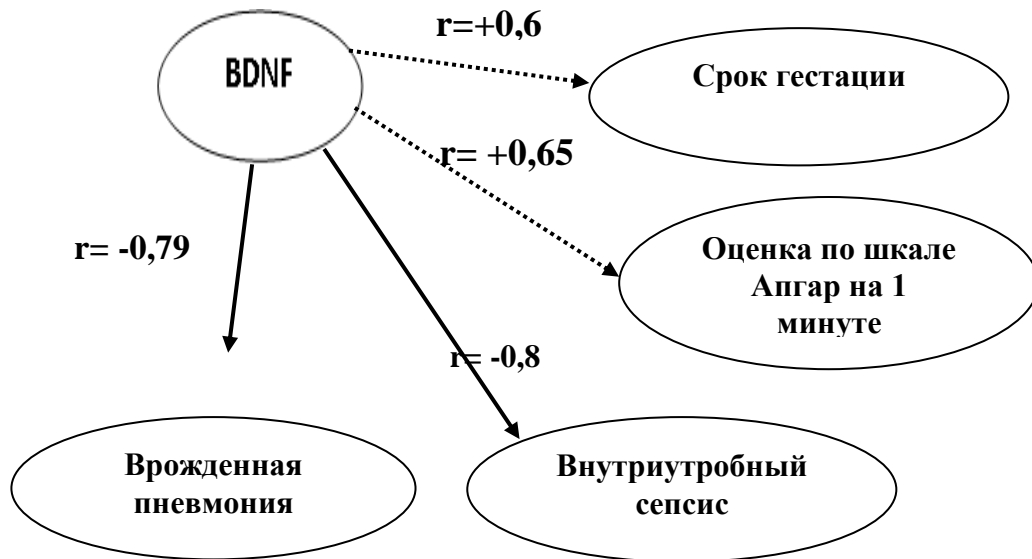


Рисунок 5. Взаимосвязь между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пуповинной крови со сроком гестации, состоянием при рождении и наличием внутриутробной инфекции у наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

.....▶ прямая корреляционная взаимосвязь
 _____ обратная корреляционная взаимосвязь

Получена обратная сильная корреляционная связь концентрации мозгового нейротрофического фактора и длительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($r = -0,80$, $p = 0,003$): чем ниже концентрация BDNF в пуповинной крови, тем длительнее проведение ИВЛ.

Была выявлена средняя прямая корреляционная связь между концентрацией BDNF и следующим параметрами гемограммы: тромбоциты ($r = 0,66$, $p \leq 0,05$), лейкоциты ($r = -0,75$, $p \leq 0,05$).

Корреляционная связь концентрации VEGF в пуповинной крови с соматической патологией матери: гипертонической болезнью ($r = 0,78$, $p = 0,04$, наличием анемии ($r = 0,65$, $p = 0,05$), наличием хронического пиелонефрита ($r = -0,77$, $p = 0,008$).

Выявлена также прямая сильная корреляционная связь между концентрацией VEGF при рождении и акушерской патологией у матери: ХФПН ($r=0,79$, $p= 0,04$), НМПК ($r=0,83$, $p= 0,003$). Выявлена обратная сильная корреляционная связь между концентрацией VEGF в пуповинной крови и отслойкой плаценты ($r=-0,79$, $p= 0,03$). На величину VEGF оказывает влияние длительный безводный период ($r=0,66$ с достоверностью $0,03$).

Корреляционные связи между концентрацией васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в пуповинной крови с отслойкой плаценты, развитием тяжелого ВЖК и ретинопатии недоношенных III степени у наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ, рисунок 6.

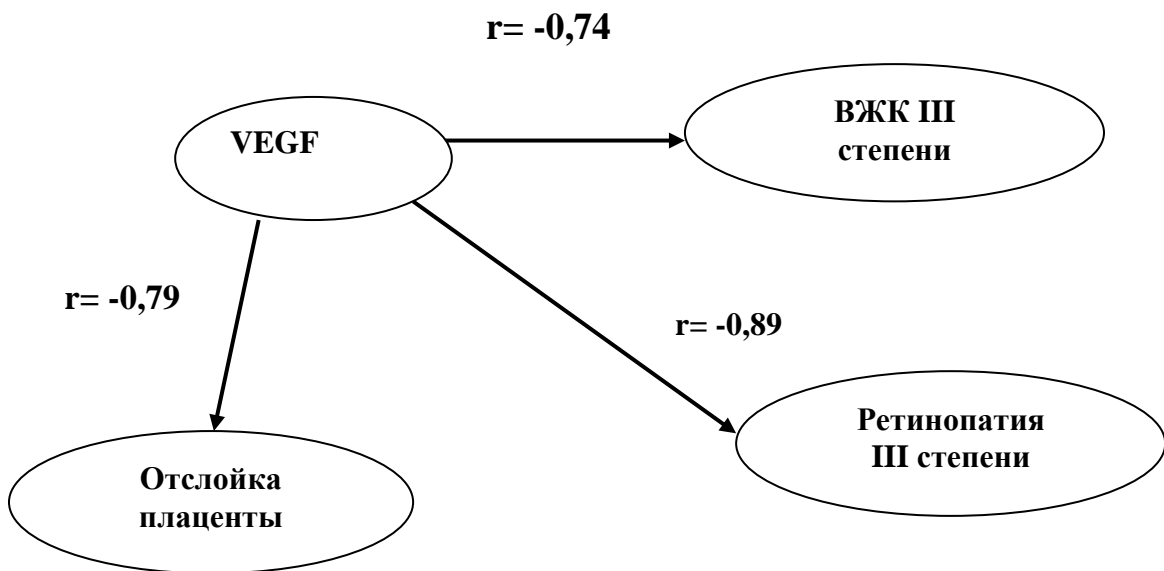


Рисунок 6. Взаимосвязь между концентрацией васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в пуповинной крови с отслойкой плаценты, развитием тяжелого ВЖК и ретинопатии недоношенных III степени у наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p<0,05$).

Обнаружена достоверно значимая прямая сильная корреляционная связь между уровнем VEGF в пуповинной крови и следующими параметрами гемограммы при рождении: тромбоциты ($r= 0,83$, $p\leq 0,05$), лейкоциты ($r=$

0,88, $p \leq 0,05$), п/я нейтрофилы ($r = 0,84$, $p \leq 0,05$), гемоглобин ($r = 0,88$, $p = 0,007$) и гематокрит ($r = 0,84$, $p = 0,002$).

При анализе корреляционных связей между уровнем нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови на 7 сутки жизни и акушерской патологией у матери выявлена корреляционная связь: с ХФПН ($r = 0,7$, $p = 0,04$), с гестозом ($r = 0,58$, $p = 0,005$).

4.3. Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови на 7 сутки жизни у наблюдаемых детей

К концу раннего неонатального периода патология центральной нервной системы в виде гипоксического повреждения головного мозга детей реализуется в ишемию либо в кровоизлияние.

Содержание нейроспецифических белков в периферической крови на 7 сутки жизни у наблюдаемых детей представлено в таблице 20.

Таблица 20

Содержание нейроспецифических белков в периферической крови на 7 сутки жизни у наблюдаемых детей (Ме)

7 сутки жизни	I группа (n=29) Ме (25-75)	II группа (n=30) Ме (25-75)	Контрольная группа (n=30) Ме (25-75)	P
BDNF, мкг/л	7,5 (2,2-20,4)	11,3 (8,2-20,2)	8,6 (4,5-15,4)	$p_{1-2}=0,015$ $p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,01$
VEGF, нг/мл	1095 (308-2300)	592 (146,8-1347,6)	983,1 (314,2-4202)	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}=0,15$ $p_{2-3}=0,02$
NSE, мкг/л	14,7 (2,8-49,7)	17,7 (6,4-27,8)	7,3 (2,7-52,9)	$p_{1-2}=0,65$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,016$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ, 3 – контрольная группа;

При анализе динамики сывороточного уровня нейротрофического фактора на 7-е сутки жизни у новорожденных основной группы наблюдается повышение концентрации BDNF в 1,5 раза, однако концентрация его у детей с группы сравнения достоверно выше ($p_{1-2}=0,015$) и превышает уровень детей

контрольной группы, что говорит о более высоких компенсаторных возможностях новорожденных с ЭНМТ. Следует отметить, что высокие концентрации BDNF в сыворотке крови сопровождались положительной динамикой неврологического статуса. В данном случае повышение BDNF является благоприятным прогностическим признаком, так как он снижает концентрацию эффекторов апоптоза и их активность до безопасного уровня. У доношенных новорожденных в конце раннего неонатального периода концентрация мозгового нейротрофического фактора сохраняется на том-же уровне, что и при рождении.

К окончанию раннего неонатального периода концентрация VEGF повышалась в 8,5 раз и несколько превышала уровень доношенных детей, уровень VEGF детей второй группы повышался незначительно и не достигал уровня детей контрольной группы и был достоверно ниже уровня новорожденных первой группы ($p_{1-2}=0,004$).

Достоверные различия в уровне нейронспецифической енолазы на 7 сутки получены в основной и контрольной группах ($p_{1-3}=0,03$). Наиболее высокий его уровень отмечался у новорожденных второй группы, что вероятнее связано с преобладанием у детей этой группы ишемического поражения ЦНС, а в подавляющем большинстве случаев у новорожденных с ЭНМТ наблюдаются сочетанные ишемически-геморрагические формы перинатальных повреждений ЦНС.

К 7 суткам сохраняется влияние инфекционной патологии у матери на величину мозгового нейротрофического фактора. К концу раннего неонатального периода выявлена сильная обратная корреляционная связь с наличием поздней пневмонии $r = -0,7$ ($p = 0,003$).

Корреляционные связи между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови на 7 сутки с клиническими признаками наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ, рисунок 7.

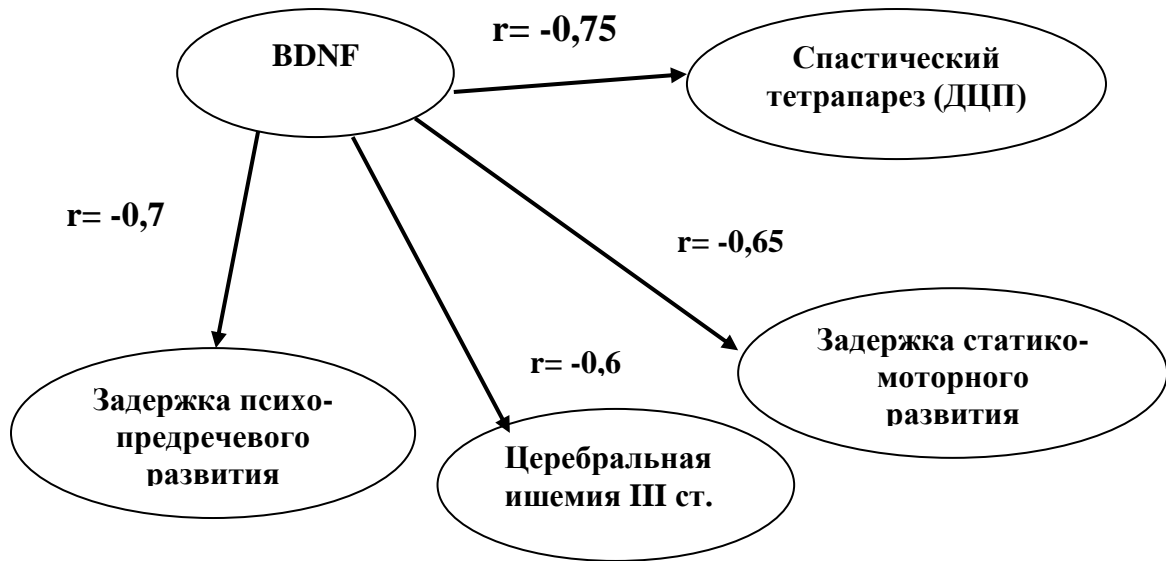


Рисунок 7. Взаимосвязь между концентрацией мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови на 7 сутки с клиническими признаками наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Получены значимые корреляционные связи между концентрацией васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в сыворотке крови на 7 сутки с клиническими признаками у наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ, рисунок 8

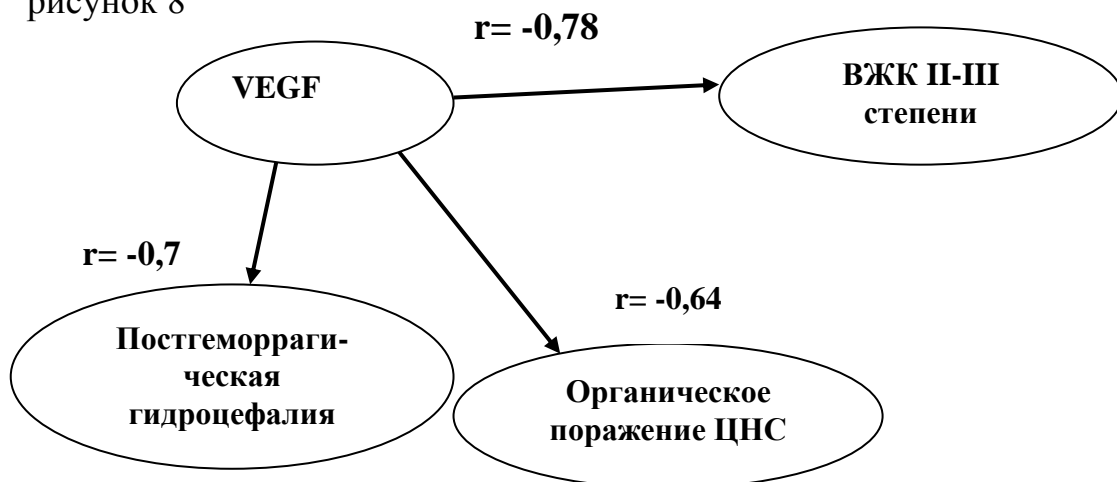


Рисунок 8. Взаимосвязь между концентрацией васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в сыворотке крови на 7 сутки с клиническими признаками

наблюдаемых новорожденных с ЭНМТ на основании непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Выявлена обратная корреляционная связь между NSE (при исследовании крови на 7 сутки жизни) и формированием БЛД у недоношенных детей с ЭНМТ 0,62 с достоверностью 0,008, т. о., чем ниже уровень NSE в крови на 7 сутки жизни, тем выше риск развития БЛД. Выявлена сильная связь между уровнем NSE на 7 сутки и развитием перивентрикулярной лейкомаляции как исход тяжелого поражения ЦНС ($r = 0,81$, $p = 0,01$), наличием у ребенка ВУИ: сепсис ($r = 0,87$, $p = 0,01$), врожденная пневмония ($r = 0,65$, $p = 0,005$).

Среди лабораторных параметров при исследовании на 7 сутки жизни была выявлена достоверно значимая корреляционная связь между NSE и уровнем палочкоядерных нейтрофилов с коэффициентом корреляции ($r = 0,72$, $p \leq 0,01$), уровнем сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,6$, $p \leq 0,05$), обратная связь с уровнем тромбоцитов ($r = -0,46$, $p \leq 0,02$).

4.4. Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови в постконцептуальном возрасте 40 недель (2-3 месяца фактического возраста) у наблюдаемых детей

Содержание нейроспецифических белков в постконцептуальном возрасте 40 недель у наблюдаемых детей представлено в таблице 21.

Таблица 21

**Содержание нейроспецифических белков в постконцептуальном
возрасте 40 недель у наблюдаемых детей (Ме)**

40 недель ПКВ	I группа (n=26) Ме (25-75)	II группа (n=30) Ме (25-75)	Контрольная группа (n=30) Ме (25-75)	P
BDNF, мкг/л	10,3 (8,2-19,9)	12,2 (7,5-19,3)	8,6 (4,5-15,4)	$p_{1-2}=0,15$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,026$
VEGF, нг/мл	712 (318-1474)	279 (111,6-1128)	983,1 (314,2-4202)	$p_{1-2}=0,014$ $p_{1-3}=0,048$ $p_{2-3}=0,017$
NSE, мкг/л	9,2 (0,6-36,7)	6,8 (4,3-40,9)	7,3 (2,7-52,9)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} \geq 0,05$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей: 1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 – новорожденные с ОНМТ, 3 – контрольная группа;

При изучении значений третьей пробы (в постконцептуальном возрасте 40 недель) наблюдается дальнейшее увеличение концентрации BDNF у новорожденных обеих групп. Динамика повышения его уровня отражает процессы восстановления нейронов и их сетей. Уровень VEGF у новорожденных с ЭНМТ имеет тенденцию к снижению, но остается выше в 2,5раз, по сравнению с детьми группы сравнения, что свидетельствует о незавершенности процессов ангиогенеза ($p_{1-2}=0,014$).

4.5. Содержание нейроспецифических белков у наблюдаемых детей в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС

Проведено изучение динамики нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС к скорректированному возрасту одного года жизни. Перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС наблюдалось в 23,3% случаев (6 детей) в первой группе (ЭНМТ) и в 16,6% случаев (5 детей) во второй группе (ОНМТ).

Содержание нейроспецифических белков в пуповинной крови наблюдаемых детей в зависимости от исходов ППЦНС представлено в таблице 22.

Таблица 22

Содержание нейроспецифических белков в пуповинной крови наблюдаемых детей в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС (Ме)

Пуповинная кровь	I группа (n=26) Ме (25-75)		II группа (n=30) Ме (25-75)		Контрольная группа (n=30) Ме (25-75)	P
	IA(n=6) Ме (25-75)	IB(n=20) Ме (25-75)	IIA(n=5) Ме (25-75)	IIB(n=25) Ме (25-75)		
BDNF, мкг/л	2,5 (1,2-4,9)	5,8 (2,5-8,3)	2,6 (1,4-5,2)	6,2 (3,1-9,3)	9,5 (6,6-17,5)	p ₁₋₂ =0,026 p ₁₋₃ =0,75 p ₃₋₄ =0,018 p ₂₋₄ =0,065
VEGF, нг/мл	186,3 (156,3-310,2)	23,6 (15,4-28,5)	360,5 (165,4-650,2)	78 (17,6-112,4)	662,3 (38,2-6998)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,45 p ₃₋₄ =0,028 p ₂₋₄ =0,043
NSE, мкг/л	30 (0,6-36,7)	48 (4,3-40,9)	28 (5,2-40,3)	45 (5,6-38,9)	19,5 (4-198,1)	p ₁₋₂ =0,029 p ₁₋₃ =0,55 p ₃₋₄ =0,04 p ₂₋₄ =0,56

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий между IA и IB группами, p₁₋₃ – достоверность различий между IA и IIA группами, p₃₋₄ – достоверность различий между IIA и IIB группами, p₂₋₄ – достоверность различий между IB и IIB группами. III – контрольная группа;

При анализе динамики BDNF в зависимости от исходов перинатального поражения центральной нервной системы выявлено, что у недоношенных с тяжелым органическим поражением центральной нервной системы независимо от массы тела при рождении (ЭНМТ или ОНМТ) уровень мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови в 2,4 раза ниже, чем у новорожденных с транзиторным поражением ЦНС (p₁₋₂=0,026). У новорожденных с органическим поражением головного мозга с ОНМТ концентрация BDNF в пуповинной крови достоверно не отличается от детей с органическим поражением с ЭНМТ.

У новорожденных с ЭНМТ с органическим поражением центральной нервной системы уровень сосудистого эндотелиального фактора (VEGF) в

пуповинной крови выше в 8,0 раз чем, у новорожденных с ЭНМТ с транзиторным поражением головного мозга ($p_{1-2}=0,026$). Аналогичная показатели наблюдается у новорожденных с ОНМТ с органическим и транзиторным поражением ЦНС. Содержание NSE у новорожденных с транзиторным поражением головного мозга и с ЭНМТ, и с ОНМТ достоверно выше ($p<0,05$), чем у детей с органическим поражением ЦНС с ЭНМТ и ОНМТ, что связано с преобладанием у недоношенных с транзиторным ППЦНС ишемического повреждения головного мозга.

Содержание нейроспецифических белков в периферической крови на 7 сутки жизни у наблюдаемых детей в зависимости от исходов ППЦНС представлено в таблице 23.

Таблица 23

Содержание нейроспецифических белков в периферической крови на 7 сутки жизни у наблюдаемых детей в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС (Me)

7 сутки	I группа (n=26) Me (25-75)		II группа (n=30) Me (25-75)		Контрольная группа (n=30) Me (25-75)	P
	IA(n=6) Me (25-75)	IB(n=20) Me (25-75)	IIA(n=5) Me (25-75)	IIB(n=25) Me (25-75)		
BDNF, мкг/л	2,4 (1,2-5,4)	7,7 (3,4-15,2)	2,7 (1,6-6,8)	7,9 (5,2-16,2)	8,6 (4,5-15,4)	$p_{1-2}=0,038$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{3-4}=0,048$ $p_{2-4}=0,035$
VEGF, нг/мл	1518 (208-3300)	926 (207-2580)	994 (306,3-3150)	336 (168,8-1247,6)	983,1 (314,2-4202)	$p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{2-4}=0,026$
NSE, мкг/л	14,4 (2,7-45,7)	13,4 (5,8-27)	14, 8 (3,6-48,2)	14,9 (7,4-25,8)	7,3 (2,7-52,9)	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,95$ $p_{3-4}=0,96$ $p_{2-4}=0,72$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между IA и IB группами, p_{1-3} – достоверность различий между IA и IIA группами, p_{3-4} – достоверность различий между IIA и IIB группами, p_{2-4} – достоверность различий между IB и IIB группами. III – контрольная группа;

В динамике неонатального периода концентрация BDNF у детей с ЭНМТ и ОНМТ с органическим поражением ЦНС остается на прежнем

уровне или снижается, в отличие от недоношенных с транзиторным поражением ЦНС, у которых наблюдается повышение уровня мозгового нейротрофического фактора практически до уровня доношенных детей ($p_{1-2}=0,038$, $p_{3-4}=0,048$). Таким образом, концентрация мозгового нейротрофического фактора на протяжении раннего неонатального периода является прогностическим критерием неврологического исхода. К концу 7 суток жизни наблюдается повышение VEGF независимо от массы тела при рождении и тяжести поражения ЦНС. Концентрация нейронспецифической енолазы в динамике снижается во всех группах наблюдаемых детей.

Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови у наблюдаемых детей в постконцептуальном возрасте 40 недель (2-3 месяца фактического возраста) в зависимости от тяжести последствий ППЦНС представлено в таблице 24.

Таблица 24

Содержание нейроспецифических белков в постконцептуальном возрасте 40 недель у наблюдаемых детей в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС (Me)

40 недель ПКВ	I группа (n=26) Me (25-75)		II группа (n=30) Me (25-75)		Контрольная группа (n=30) Me (25-75)	P
	IA(n=6) Me (25-75)	IB(n=20) Me (25-75)	IIA(n=5) Me (25-75)	PIB(n=25) Me (25-75)		
BDNF, мкг/л	3,8 (2,2-7,9)	8,7 (3,2-14,2)	4,1 (2,5-7,8)	10,6 (7,0-18,3)	8,6 (4,5-15,4)	$p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}=0,56$ $p_{3-4}=0,012$ $p_{2-4}=0,048$ $p_{1-5}=0,02$ $p_{3-5}=0,02$
VEGF, нг/мл	896,4 (320-1570)	610 (237-1580)	456 (98-1380)	150 (51,6-834)	983,1 (314,2-4202)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{3-4}=0,58$ $p_{2-4}=0,75$ $p_{1-5}=0,82$
NSE, мкг/л	8,7 (1,6-34,7)	8,3 (4,8-21)	14,8 (3,6-48,2)	7,3 (3,3-41,9)	7,3 (2,7-52,9)	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,047$ $p_{3-4}=0,65$ $p_{2-4}=0,68$ $p_{1-5}=0,62$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между IA и IB группами, p_{1-3} – достоверность различий между IA и IIA группами, p_{3-4} – достоверность различий между IIA и PIB группами, p_{2-4} – достоверность различий между IB и PIB группами. III – контрольная группа;

При достижении наблюдаемыми новорожденными возраста доношенного ребенка концентрация BDNF повышается в группах детей с ЭНМТ и ОНМТ с транзиторным поражением головного мозга, достигая уровня доношенного ребенка.

В группах детей с органическим ППЦНС концентрация BDNF повышается незначительно и не достигает уровня доношенных новорожденных ($p_{1-5}=0,02$). К ПКВ 40 недель концентрация васкулоэндотелиального фактора снижается у детей обеих групп с ЭНМТ и ОНМТ, но остается высокой в группе детей с ЭНМТ с органическим поражением ЦНС ($p_{1-2}=0,036$). В данном возрасте не получено достоверных различий в уровне нейронспецифической енолазы между группами, но у всех детей наблюдается уменьшение ее концентрации. Снижение NSE свидетельствует о снижении деструктивных процессов нейронов и улучшению клинических проявлений к постконцептуальному возрасту 38-40 недель.

Получена сильная обратная корреляционная связь между концентрацией мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови на 7 сутки у новорожденных с органическим поражением головного мозга и формированием детского церебрального паралича, как исхода перинатального поражения ЦНС. Высокие показатели BDNF у детей контрольной группы в ранний неонатальный период обусловлены реакцией головного мозга на стресс при рождении.

Таким образом, у недоношенных с органическим поражением центральной нервной системы независимо от массы тела при рождении (ЭНМТ или ОНМТ) уровень мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови в 2,4 раза ниже, чем у новорожденных с транзиторным поражением ЦНС ($p_{1-2}=0,026$). У новорожденных с органическим поражением головного мозга с ОНМТ концентрация BDNF в пуповинной крови достоверно не отличается от детей с органическим поражением с

ЭНМТ. В динамике неонатального периода концентрация BDNF у детей с ЭНМТ и ОНМТ с органическим поражением ЦНС остается на прежнем уровне или снижается, в отличие от недоношенных с транзиторным поражением ЦНС, у которых наблюдается повышение уровня мозгового нейротрофического фактора практически до уровня доношенных детей ($p_{1-2}=0,038$). Концентрация мозгового нейротрофического фактора на протяжении раннего неонатального периода является прогностическим критерием неврологического исхода.

У новорожденных с ЭНМТ с органическим поражением центральной нервной системы уровень сосудистого фактора (VEGF) в пуповинной крови выше в 8,0 раз чем, у новорожденных с ЭНМТ с транзиторным поражением головного мозга, что связано с преобладанием у этой группы детей геморрагического поражения ЦНС. К ПКВ 40 недель концентрация васкулоэндотелиального фактора снижается у детей обеих групп с ЭНМТ и ОНМТ, но остается высокой в группе детей с ЭНМТ с органическим поражением ЦНС ($p_{1-2}=0,56$), что свидетельствует о незавершенности процессов ангиогенеза.

Концентрация нейронспецифической енолазы у новорожденных с транзиторным поражением ЦНС в пуповинной крови выше, чем у новорожденных с органическим поражением головного мозга ($p<0,05$). Ее содержание в динамике неонатального периода снижается во всех группах наблюдаемых детей. У глубоко недоношенных детей показатели NSE превышали значения этого показателя детей контрольной группы в пуповинной крови и на 7-е сутки жизни, что подтверждает внутриутробное гипоксическое страдание недоношенного ребенка. NSE содержится в цитоплазме и дендритах нейронов, нейроэндокринных клетках и обнаруживается в крови при повреждении плазматических мембран этих клеток. К ПКВ 40 недель содержание NSE в крови у глубоко недоношенных

детей уменьшается, что свидетельствует о прекращении деструктивных процессов.

Изменения нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы согласуется с тяжестью структурных изменений мозга, диагностированных нейросонографически. В группах детей с органическим ПП ЦНС (IA и IIА) повреждения мозга носили более выраженный характер.

Глава 5. Прогнозирование риска развития тяжелого перинатального поражения ЦНС у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела

5.1. Правило прогнозирования формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Построено правило доклинического прогнозирования формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении и правило прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении на основе анализа ряда параметров с помощью метода математического моделирования. Методическим обеспечением математического моделирования явились статистические методы классификации для анализа многомерных данных. Прогноз результата в общем случае заключается в предсказании наиболее вероятного состояния больного на основе значений имеющихся у него формализованных симптомов, обозначаемых математически в виде вектора $x=(x_1, x_2, \dots, x_k)$, где k – количество отобранных программой предикторов. В клиническом смысле величины x_i представляют собой совокупность симптомов, лабораторных данных или данных инструментального исследования больного. Диагностическое правило разрабатывается на основе обучения на выборке формализованных историй болезни с известным исходом. Для решения поставленной задачи использовался статистический метод пошагового дискриминантного анализа. На материале обследованных больных с поставленным диагнозом требуется выработать решающее правило, позволяющее отнести очередного пациента к тому или иному классу.

В ходе дискриминантного анализа на выборке, включающей оба класса больных, строится диагностическое правило, позволяющее любой объект

относить либо к первому, либо ко второму классу. В нашем случае первый класс представляли больные с сформировавшейся впоследствии окклюзионной гидроцефалией, детским церебральным параличом. Вторым класс составили дети, у которых данная патология отсутствовала. Необходимо найти функцию $f(x)$, разделяющую множества возможных исходов. Задача нахождения такой разделяющей или дискриминантной функции и есть задача дискриминантного анализа. Особенность выбранного метода – это анализ функционального состояния человека относительно ранее математически обоснованной модели, определяемой как «норма», «риск» развития окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии, ДЦП. В дальнейшем это дает возможность осуществлять выбор адекватных мер коррекции состояния недоношенного ребенка и контроль эффективности их проведения.

Результатом дискриминантного анализа явилась статистическая модель, представленная набором линейных дискриминантных функций, определяющих границы принятия решения в пользу того или иного прогнозируемого состояния. Линейная дискриминантная функция представляла собой линейную комбинацию показателей, включенных в модель:

$$PI = K1*x1+K2*x2+....const,$$
 где $K1, \dots, K12, const$ – значения коэффициентов, рассчитанные программой распознавания.

Качество прогноза подтверждено путем создания экзаменационной выборки из новых объектов исследования, не вошедших в обучающую выборку.

Пошаговая процедура дискриминантного анализа отсеивает все малоинформативные признаки, не влияющие на качество распознавания.

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа получены информативные признаки и сформировано правило прогнозирования формирования окклюзионной

постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и наличием внутрижелудочковых кровоизлияний III степени, который заключается в определении прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI = -0,007 \times X_1 + 0,006 \times X_2 - 0,05 \times X_3 + 0,0004 \times X_4 - 3,9, \text{ где}$$

X_1 – концентрация VEGF в пуповинной крови при рождении (нг/мл);

X_2 – концентрация VEGF в периферической крови на 7 сутки жизни (нг/мл);

X_3 – концентрация NSE в пуповинной крови (мкг/л);

X_4 – концентрация BDNF в пуповинной крови (нг/мл);

$$\text{Const} = - 3,9.$$

При PI более 0 делают заключение об отсутствии риска формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии, а при PI менее 0 прогнозируют высокий риск развития данной патологии.

Специфичность предлагаемого способа составляет 72,7% чувствительность 75%. Эффективность способа – 73%.

Для верификации диагноза ВЖК использовался метод нейросонографии (НСГ), который отражает морфологический субстрат и может быть использован только для постановки диагноза, а не прогноза.

Пример 1. Новорожденный Г-ин (история болезни № 51054), родился от второй беременности, вторых родов. Беременность осложнилась преэклампсией тяжелой степени, хронической фетоплацентарной недостаточностью. Ребенок родился в сроке гестации 27 недель в очень тяжелом состоянии, массой 560г, длиной 32см, с оценкой по шкале Апгар 1/5 баллов.

По данным лабораторного исследования концентрация VEGF в пуповинной крови составила 1085 нг/мл, в периферической крови на 7 сутки – 1989 нг/мл. Концентрация NSE и BDNF в пуповинной крови составила 61,1 мкг/л и 4930 нг/мл соответственно.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = -0,007 \times 1085 + 0,006 \times 1989 - 0,05 \times 61,1 + 0,0004 \times 4930 - 3,9 = -0,64$, что меньше 0 и свидетельствует о высоком риске формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии.

Состояние ребенка с рождения оценивалось как очень тяжелое за счет течения респираторного дистресс-синдрома и внутриутробного инфицирования на фоне глубокой незрелости, в связи с чем новорожденный находился на высокочастотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 10 суток. Общая продолжительность ИВЛ составила 42 суток. По данным нейросонографии на 1-е сутки жизни диагностировано ВЖК III степени. Результаты НСГ на 30-е сутки жизни: постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия. Прирост окружности головы составил по 1,0 см в сутки. Прогноз по заявляемому правилу подтвердился.

Пример 2. Новорожденная П-на (истор.родов № 20243), родилась от третьей беременности, преждевременных родов, второй ребенок из бихориальной биамниотической двойни. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности субкомпенсированной формы, преэклампсии тяжелой степени (12 баллов), нарушения маточно-плацентарного кровотока II степени. Ребенок родился в сроке гестации 25 недель в очень тяжелом состоянии, массой 750 г, длиной 32 см, оценкой по шкале Апгар на первой минуте – 2 балла, на 5 минуте – 4 балла.

Концентрация VEGF в пуповинной крови составила 225,8 нг/мл, в периферической крови на 7 сутки – 662,4 нг/мл. Концентрация NSE и BDNF в пуповинной крови составила 1,56 мкг/л и 5530 нг/мл соответственно.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = -0,007 \times 225,8 + 0,006 \times 662,4 - 0,05 \times 1,56 + 0,0004 \times 5530 - 3,9 = 0,63$, что больше 0 и свидетельствует об отсутствии риска формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии.

Состояние ребенка с рождения было очень тяжелое за счет дыхательных, неврологических нарушений на фоне глубокой незрелости.

Находилась на высокочастотной искусственной вентиляции легких в течение 3 суток с последующим переводом на традиционную ИВЛ. С первых суток по данным НСГ выявлено ВЖК II степени с прогрессированием до ВЖК III степени к 3 суткам жизни. К возрасту 1 месяца жизни данных за окклюзионную гидроцефалию по данным нейросонографии не получено. Прогноз по заявляемому правилу подтвердился.

Предлагаемое правило позволяет выделить новорожденных в группы высокого риска, своевременно назначить адекватную терапию и скорректировать тактику и наблюдения;

5.2. Правило прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении.

Многие исследования, проведенные у глубоко недоношенных детей с очень низким весом, показали, что самое частое нарушение нервной системы у таких детей – детский церебральный паралич (ДЦП). Частота встречаемости 14% (19% у детей, рожденных до 27 недели беременности) [112].

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа получены информативные признаки и сформировано правило прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, который заключается в определении концентрации васкулоэндотелиального фактора (VEGF) и нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке пуповинной крови, а также концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF), васкулоэндотелиального фактора и нейронспецифической енолазы в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни, с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI = 0,033 \times X_1 + 0,016 \times X_2 - 0,36 \times X_3 + 0,002 \times X_4 + 0,00054 \times X_5 - 4,0, \text{ где}$$

X_1 – концентрация NSE в сыворотке пуповинной крови (мкг/л);

X_2 – концентрация VEGF в сыворотке пуповинной крови (нг/мл);

X_3 – концентрация NSE в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни (мкг/л);

X_4 – концентрация VEGF в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни (нг/мл);

X_5 – концентрация BDNF в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни (нг/мл);

$$\text{Const} = - 4,0.$$

При PI менее 0 делают заключение о низком риске развития ДЦП, а при PI более 0 прогнозируют высокий риск развития данной патологии.

Специфичность предлагаемого способа составляет 90% чувствительность 87%. Эффективность способа – 85%.

Пример 1. Новорожденная Н-ва (истор. родов № 50579), родилась от второй беременности, первых родов. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности субкомпенсированной формы, преэклампсии тяжелой степени (12 баллов), нарушения маточно-плацентарного кровотока 2 степени. Ребенок родился в сроке гестации 29 недель в тяжелом состоянии, массой 810 г, длиной 32 см, оценкой по шкале Апгар на 1 минуте – 4 балла, на 5 минуте - 6 баллов.

При исследовании сыворотки пуповинной крови концентрация NSE составляла 21,3 мкг/л, VEGF – 43,7 нг/мл.

На 7 сутки жизни концентрация NSE в сыворотке периферической крови составила 15,4 мкг/л, VEGF – 663,4 нг/мл, BDNF – 5240 нг/мл.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$$PI=0,033 \times 21,3 + 0,016 \times 43,7 - 0,36 \times 15,4 + 0,002 \times 663,4 + 0,00054 \times 5240 - 4,0 =$$

-3,99, что меньше 0 и свидетельствует о низком риске развития ДЦП.

Ребенку дан благоприятный прогноз – низкий риск формирования детского церебрального паралича к скорректированному возрасту одного года.

Состояние ребенка с рождения оценивалось тяжелым за счет перенесенной гипоксии, течения респираторного дистресс-синдрома на фоне глубокой незрелости, в связи с чем новорожденный находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с рождения. Продолжительность ИВЛ составила одни сутки, ВНСРАР – трое суток. По результатам нейросонографии (НСГ) на первые сутки диагностирована церебральная ишемия тяжелой (III) степени жизни. Данных за наличие у ребенка ВЖК получено не было. К постконцептуальному возрасту 38 недель по НСГ: церебральная ишемия II степени.

В возрасте 1 месяца 27 дней ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2207 г.

В скорректированном возрасте 12 месяцев жизни ребенок осмотрен неврологом. Диагноз: Резидуальная церебральная недостаточность (РЦОН). Отсутствие формирования детского церебрального паралича. Прогноз по заявляемому правилу подтвердился.

Пример 2. Новорожденная К-ва (история болезни № 53067), родилась от третьей беременности, вторых родов. Беременность осложнилась преэклампсией средней тяжести, хронической фетоплацентарной недостаточностью, артериальной гипертензией. Ребенок родился в сроке гестации 28 недель в тяжелом состоянии, массой 660г, длиной 32см, с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте - 5 баллов, на 5 минуте – 6 баллов.

По данным лабораторного исследования сыворотки пуповинной крови: концентрация NSE – 151,7 мкг/л, VEGF – 0,4 нг/мл.

Результаты исследования сыворотки периферической крови на 7 сутки жизни: концентрация NSE – 15,9 мкг/л, VEGF – 1027,4 нг/мл, BDNF – 9918 нг/мл.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI=0,033 \times 151,7 + 0,016 \times 0,4 - 0,36 \times 15,9 + 0,002 \times 1027,4 + 0,00054 \times 9918 - 4,0 = 2,69$, что больше 0 и свидетельствует о высоком риске формирования детского церебрального паралича к скорректированному возрасту одного года.

Состояние ребенка с рождения оценивалось как тяжелое за счет течения респираторного дистресс-синдрома и течения внутриутробного инфекционного процесса на фоне глубокой незрелости. Новорожденный находился на ИВЛ в течение 2 суток. По данным НСГ на первые сутки жизни у ребенка диагностирована тяжелая перивентрикулярная и субкортикальная ишемия. К постконцептуальному возрасту 38 недель осмотрен неврологом.

Диагноз: спастический тетрапарез, легкая бивентрикулярная компенсированная гидроцефалия.

При неврологическом обследовании ребенка в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни отмечалось повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, задержка редукции спинальных двигательных и позотонических автоматизмов, задержка становления статических навыков - не переворачивался, не сидел, не стоял, начало лепета. По данным НСГ выявлено расширение боковых желудочков. Выставлен диагноз: Органическое поражение ЦНС: детский церебральный паралич, спастический тетрапарез. Прогноз по заявляемому правилу подтвердился.

5.3. Алгоритм ведения недоношенных детей с высоким риском неврологических осложнений

На основе математически выведенной прогностической формулы, а так же в связи с доказанным наличием зависимости неврологических исходов от концентрации нейротрофических факторов у новорожденных с экстремально низкой массой тела предложен алгоритм ведения экстремально недоношенных детей в неонатальном периоде.

Разработанные способы позволили наряду со стандартными протоколами обследования рекомендовать дополнительные исследования новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении для определения групп детей высокого риска, рисунок 9.



Рисунок 9. Алгоритм ведения недоношенных детей с высоким риском неврологических осложнений.

Учитывая особенности неврологического статуса детей с тяжелым поражением головного мозга алгоритм позволяет в первые дни жизни таких детей объективно оценить тактику лечебных мероприятий, своевременно назначить адекватную терапию и скорректировать схему наблюдения врача-невролога.

Все новорожденные группы высокого риска требуют после выписки из стационара дальнейшей неоднократной неврологической реабилитации на протяжении первого года жизни в условиях отделений реабилитации.

Основной акцент необходимо сделать на лечении синдрома двигательных нарушений, а также профилактику формирования ДЦП и задержка статико-моторного и психо-речевого развития. Таким образом, наблюдение врачом-неврологом недоношенных детей должно проводиться ежемесячно до 6 месяцев, затем по показаниям. Необходимы регулярные курсы массажа, кинезиотерапии, физиотерапии, плавания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы проблема недоношенности приобретает в России особую актуальность. Повсеместно осуществлен переход на рекомендованные ВОЗ критерии живорожденности и выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. В настоящее время успехи интенсивной терапии и неонатологии значительно повысили возможности выхаживания глубоко недоношенных детей и сократили уровень летальности. В результате отмечается повышение выживаемости прежде всего глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, с тяжелой перинатальной патологией гипоксического генеза. Из-за крайней степени морфофункциональной незрелости дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, составляют особую группу риска по развитию критических состояний в периоде новорожденности [19,39,77]. Возникающие в первые часы и сутки после рождения церебральные расстройства (гипоперфузия, ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния) во многом определяют течение раннего неонатального периода и становятся одной из главных причин детской инвалидности [1,2,18,41]. Статистика свидетельствует о высоких цифрах перинатальной и младенческой смертности детей данной категории, а среди выживших слишком высок процент инвалидности (до 50%) – детский церебральный паралич, слепота, глухота, задержка психо-речевого развития.

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС - является одной из основных причин смертности и инвалидизации новорожденных. Степень тяжести и прогноз при этом не всегда представляется возможным точно определить методами клинического и инструментального обследования. В качестве маркеров патологических процессов могут рассматриваться нейроспецифические белки. Исследование концентрации нейроспецифических белков в сыворотке крови может быть целесообразным

для определения степени тяжести поражения ЦНС и прогноза течения заболевания у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

В то же время проблема ранней диагностики и определения прогноза состояния у детей группы риска по развитию тяжелых гипоксических поражений ЦНС приобрела еще большую актуальность [53,54]. Своевременная профилактика церебральных осложнений, развитие высокотехнологичной помощи невозможны без анализа и выявления перинатальных факторов риска тяжелых неврологических исходов у глубоко недоношенных новорожденных. Неврологическая картина у новорожденных детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС во многом зависит от степени зрелости мозга, тяжести его повреждения, сопутствующих заболеваний [50,57]. При этом клиническая картина не всегда отражает истинную тяжесть состояния и степень поражения ЦНС, поэтому остается актуальной проблема поиска маркеров поражения нервной ткани для оценки степени тяжести поражения ЦНС [53,54,57]. Одним из перспективных в этом направлении методов является определение нейроспецифических белков. Нейроспецифические белки - это белки, которые являются тканеспецифическими для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани, т.е. нейронам и глиальным компонентам нервной системы [55,57].

При перинатальном поражении происходит выход нейроспецифических белков из поврежденных клеток мозга в кровь, ликвор, что отражает тяжесть деструктивных нарушений в ЦНС [4,17,101]. Есть мнение, что при тяжелых гипоксически-ишемических поражениях ЦНС развивается некроз клеток, при поражениях меньшей тяжести смерть клеток происходит по типу апоптоза. Роль нейротрофических факторов в нарушении функций ЦНС является наименее изученной проблемой [24,30,88]. По

данным научной литературы, нейронспецифическая енолаза является показателем повреждения клеточных мембран нейронов головного мозга [4,17,27]. Она является одним из наиболее специфичных показателей повреждения цитоплазмы и дендритов нейронов, участвует в процессах гликолиза [4,17,92,101].

В литературе отсутствуют сведения об уровне нейротрофической обеспеченности у глубоко недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС, а также не определена степень его влияния на динамику показателей нейроспецифических белков. Полученные данные могли бы быть использованы как показатели тяжести повреждения ЦНС.

Рядом зарубежных авторов проводились клинические исследования нейроспецифических белков. Nagdyman с соавт. [117] провели сравнительный анализ нескольких нейроспецифических белков, в том числе и NSE, в сыворотке крови у детей с тяжелой перинатальной асфиксией. Достоверные различия в концентрации NSE по сравнению с группой контроля выявлялись в пробах, которые были взяты спустя 12 и 24 часа после рождения. Не получено достоверных различий в концентрации NSE в сыворотке крови, взятой через 6 и 12 часов после рождения. Сопоставимые данные были получены и в других исследованиях [123]. A. Elimian [92] с соавт. исследовали уровень NSE в амниотической жидкости, которая была взята у беременных женщин в сроке 24-32 недель беременности. Исследователи показали, что концентрация NSE может использоваться в качестве маркера повреждения нейронов и связана с развитием таких расстройств, как ВЖК и ПВЛ. При развитии данной патологии средняя концентрация NSE в амниотической жидкости в 4,7 раз выше, чем в группе контроля. Авторы сделали вывод, что при повышении концентрации NSE выше 6,0 нг/мл, до 89% возрастает риск развития ВЖК и ПВЛ. A. Garcia-Alix [96] с соавт. выявили четкую взаимосвязь концентрации NSE в спинномозговой жидкости у доношенных новорожденных с тяжелой

асфиксией в родах и наличием моторных расстройств в возрасте до 1 года. По их данным, содержание NSE в возрасте 12 и 24 часов жизни прямо коррелирует как с тяжестью повреждения ЦНС, так и с моторными расстройствами в течение 1-го года жизни.

Целью работы явилось изучение динамики нейротрофических факторов и нейрон-специфической енолазы при перинатальных поражениях головного мозга, разработка методов прогнозирования характера и степени тяжести неврологических исходов у новорожденных с экстремально низкой массой тела для снижения уровня инвалидизирующих осложнений. Для выполнения задач, поставленных в работе, проведено клинико-лабораторное обследование и наблюдение за детьми раннего возраста, родившихся недоношенными: 30 новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, 30 недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Группу контроля составили 30 здоровых доношенных новорожденных детей.

Проведенные исследования показали, что состояние здоровья женщин, родивших недоношенных детей, характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии, достоверно чаще регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы, анемия. Сравнительный анализ данных материнского анамнеза у новорожденных обеих групп показал крайне неблагоприятное течение антенатального периода. При анализе акушерского анамнеза было выявлено, что бесплодие (первичное, вторичное) у женщин, родивших детей с ЭНМТ с тяжелым поражением ЦНС встречалось в 1,5 раза чаще, по сравнению с группой сравнения. Практически каждая женщина, которая рождает глубоко недоношенного ребенка, имеет отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Более 50% женщин, родивших глубоко недоношенных детей, были повторно беременными, имели отягощенный акушерский анамнез.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность (субкомпенсированная и декомпенсированная форма) выявилась больше чем у 50% матерей в обеих группах. У 36,6% женщин первой группы и у 23,3% второй группы во время беременности отмечено нарушение маточно-плацентарного кровообращения (НМПК), в первой группе в основном II–III степени ($p_{1-2}=0,01$). Гестационный возраст новорожденных основной группы, их антропометрические параметры были достоверно ниже, чем аналогичные параметры группы контроля. Ведущими факторами риска рождения глубоко недоношенного ребенка являются: наличие у матери хронических заболеваний и состояний, приводящих к длительным нарушениям питания плода: соматические заболевания, инфекция половых путей, хроническая фетоплацентарная недостаточность.

Акушерское и соматическое неблагополучие женщины во время беременности в сочетании с осложнениями интранатального периода способствуют рождению ребенка в состоянии гипоксии и в сочетании с незрелостью организма недоношенного ребенка осложняют период постнатальной адаптации. Все обследованные недоношенные новорожденные родились в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени. Оценка по шкале Апгар свидетельствует о степени тяжести перинатальной асфиксии. Выявлены достоверные отличия в средних оценках по данной шкале как на первой, так и на пятой минуте среди детей первой и второй групп. Наиболее часто у всех детей первой группы на первой минуте была выявлена асфиксия тяжелой степени тяжести. У новорожденных второй группы в состоянии асфиксии средней степени тяжести родилось 80%. Без признаков асфиксии родилось 100% доношенных детей. По данным нейросонографии, ведущими признаками перенесенной асфиксии у новорожденных, явились симптомы ишемии головного мозга в виде отека вещества головного мозга, вазодилатации и повышения эхогенности в перивентрикулярных областях.

Течение постнатального периода недоношенных новорожденных характеризовалось наличием тяжелой сочетанной патологии. У всех детей имел место респираторный дистресс-синдром различной степени тяжести. Все недоношенные новорожденные имели поражение ЦНС, однако у детей первой группы с ЭНМТ превалировало тяжелое поражение ЦНС. В группе доношенных детей патологии со стороны ЦНС выявлено не было.

Основными заболеваниями раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных являются: внутриутробные пневмонии, сепсис, поражения ЦНС, чаще ишемически-геморрагического генеза.

Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС было отмечено в 2,6 раз чаще у недоношенных детей первой группы 70,0% и у 26,6% детей второй группы. Были выявлены достоверные различия в степени выраженности ВЖК в группах недоношенных детей. Чем ниже гестационный возраст ребенка и масса при рождении, тем тяжелее ВЖК. В группе доношенных детей ВЖК не было выявлено.

Сохраняется высокая частота неврологической патологии среди недоношенных детей при достижении ими 38-40 недельного срока гестации. В ходе исследования выявлены достоверные отличия у детей основной группы и группы сравнения среди патологии ЦНС и соматической патологии (таб. 10,11). Практически у каждого ребенка первой группы и у каждого второго ребенка второй группы развивалась анемия недоношенных, причем в первой группе детей преобладала тяжелая степень анемии в 96,1% случаев ($p_{1-2}=0,02$), что потребовало проведения гемотрансфузии.

Бронхолегочная дисплазия сформировалась у недоношенных детей с ЭНМТ в 50% случаев, с ОНМТ в 30% случаев ($p_{1-2}=0,0086$).

Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных. Ретинопатия I степени выявлена у 3,3% детей первой группы и у 46,6% - во второй, II степени у 66,6% и у 13,3% детей I и II групп соответственно ($p_{1-2} \leq 0,001$), III степень встречалась у 26,6% детей в

первой группе, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию, во второй группе III степень ретинопатии не встречалась. Ретинопатия V степень не выявлена ни у одного ребенка.

Летальный исход был зафиксирован чаще в основной группе детей с ЭНМТ в 13,3% случаев.

На основании проведенного клинического обследования детей в возрасте скорректированного 1 года жизни установлено, наиболее выраженные отклонения в состоянии здоровья к 15 месяцам жизни зарегистрированы в группе детей с ЭНМТ. У 100% детей этой группы имелась соматическая и неврологическая патология, приведшая в 23 % случаев к инвалидизации. В неврологической симптоматике недоношенных детей в скорректированном возрасте 15 месяцев жизни, что соответствует скорректированному возрасту 12 месяцев перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС наблюдалось в 23,3% случаев (6 детей) в первой группе детей с ЭНМТ и в 16,6% случаев (5 детей) во второй группе детей с ОНМТ. Сформированные детские церебральные параличи (ДЦП) регистрировались в 66,6% в структуре детей с органическим поражением ЦНС с ЭНМТ. Постгеморрагическая гидроцефалия сформировалась у 33,3% детей основной группы, эпилепсия в 33,3% (2 ребенка). У детей с ОНМТ в структуре органического поражения головного мозга преобладал ДЦП - у 4 (80%), у 1 ребенка – развитие эпилепсии (20%). К 15 месяцам жизни последствия перенесенного перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) в виде транзиторной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии отмечались у 76,9% детей основной группы и 83,3% детей группы сравнения. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости встречался чаще у детей группы сравнения в 66,6% случаев (20 детей), в основной группе в 42,3% (11 детей), ($p_{1-2}=0,008$). В структуре транзиторной гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей с ЭНМТ преобладали: доброкачественная внутричерепная гипертензия в 50% (13

детей), нарушение (задержка) статико-моторного развития в 50% (13), расстройство вегетативной нервной системы в 69,2% (18 детей). В группе детей с ОНМТ с транзиторным поражением головного мозга преобладали в 66,6% (20 детей) – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, задержка статико-моторного развития в 36,6 % (11 детей), доброкачественная внутричерепная гипертензия в 23,3% (7 детей), расстройство вегетативной нервной системы в 36,6% (11 детей). Задержка психо-предречевого развития наиболее часто встречалась также у детей 1 группы - в 57,6% ($p_{1-2}=0,034$), во второй группе – в 43,3%.

При катамнестическом наблюдении глубоко недоношенных детей на первом году жизни отмечался высокий уровень заболеваемости независимо от тяжести поражения головного мозга. Среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни часто встречалась анемия примерно у 69,2% детей в первой и 40% второй группы ($p_{1-2}=0,02$). В контрольной группе анемия была зарегистрирована только в 5% случаев. У 65,3% детей в первой основной группе и 40% второй группы был выявлен рахит, у доношенных детей лишь в 5% случаев ($p_{1-2}=0,036$).

Анализ результатов лабораторного исследования периферической крови на 1-е сутки жизни показал, что нарушения кислотно-основного состояния и электролитного состава (гипонатриемия, гиперкалиемия) крови встречались у новорожденных обеих групп.

Мозговой нейротрофический фактор является ранним маркером патологического процесса в ткани головного мозга при гипоксических повреждениях в неонатальном периоде. Он играет большую роль в дифференцировке нейронов, созревании и формировании синапсов, защите нейронов головного мозга от ишемии и мотонейронов от гибели. Снижение количества нейротрофических факторов приводит к гибели нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза. В случае же формирования ишемического

повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта.

Повышение концентрации мозгового нейротрофического фактора на протяжении всего неонатального периода (особенно раннего) имеет важное значение при определении прогноза неврологических исходов.

Высокие показатели BDNF у детей контрольной группы в ранний неонатальный период обусловлены потребностями растущего головного мозга. Концентрация мозгового нейротрофического фактора сохраняется на высоком уровне у недоношенных обеих групп до постконцептуального возраста 38 недель, что сопровождается уменьшением клинических проявлений перинатального поражения ЦНС, положительной динамикой неврологических симптомов. По-видимому, это связано с тем, что ростковые факторы оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов и относятся к физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток.

Васкулоэндотелиальный фактор является одним из стимуляторов ангиогенеза. Вне зависимости от наличия или отсутствия структурных повреждений мозга и при ишемии, и при ВЖК у недоношенных новорожденных в перинатальном периоде гипоксическое влияние оказывается ключевым. При гипоксии нарушается доставка кислорода в клетки, происходит нарушение нормального функционирования тканей, нарушаются процессы созревания, морфогенеза и блокируется синтез и выделение факторов ангиогенеза после рождения. Вероятно, патология мозга у детей с ЭНМТ и ОНМТ имеет основу в виде дефицита факторов, защищающих мозг от гипоксического повреждения. При изучении концентрации сосудистого эндотелиального фактора в динамике неонатального периода получены достоверные различия между его концентрацией при рождении у недоношенных с ЭНМТ с органическим и транзиторным поражением ЦНС

($p_{1-2}=0,001$). К концу раннего неонатального периода наблюдается повышение VEGF во всех группах детей независимо от тяжести поражения ЦНС и массы при рождении. К ПКВ 38-40 недель уровень сосудистого эндотелиального фактора снижается в динамике у всех детей. У новорожденных с органическим поражением ЦНС он остается высоким к ПКВ 38-40 недель, что объясняется преимущественно сочетанным геморрагическо-ишемическим поражением головного мозга у новорожденных с тяжелой степенью поражения ЦНС. Снижение VEGF связано со снижением активности факторов ангиогенеза к ПКВ 38 недель.

Уровень нейронспецифической енолазы в пуповинной крови у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ был достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p_{1-3}=0,03$, $p_{2-3}=0,02$). Однако наиболее высокий его уровень отмечался у новорожденных второй группы, что вероятнее связано с преобладанием у детей этой группы ишемического поражения ЦНС, а в подавляющем большинстве случаев у новорожденных с органическим поражением ЦНС наблюдаются сочетанные ишемически-геморрагические формы перинатальных повреждений ЦНС. Концентрация нейронспецифической енолазы снижалась к постконцептуальному возрасту 38 недель и у новорожденных с транзиторным поражением ЦНС, и у детей с органическим поражением головного мозга, что может свидетельствовать о снижении деструктивных процессов нейронов и улучшению клинических проявлений в постконцептуальном возрасте 38 недель.

Таким образом, результаты исследований показали, что у недоношенных новорожденных с тяжелым органическим перинатальным поражением ЦНС отмечались наиболее низкие концентрации мозгового нейротрофического фактора при рождении и отсутствует динамика его повышения. У детей с транзиторным поражением ЦНС концентрация мозгового нейротрофического фактора при рождении выше концентрации BDNF у новорожденных с тяжелым органическим гипоксическим поражением

головного мозга в 2,4 раза и сохраняется повышенной на протяжении неонатального периода, возрастая до уровня доношенных детей к постконцептуальному возрасту 38 недель.

У новорожденных с ЭНМТ с органическим поражением центральной нервной системы уровень сосудистого фактора в пуповинной крови выше в 8,0 раз чем, у новорожденных с ЭНМТ с транзиторным поражением головного мозга. К концу 7 суток жизни наблюдается повышение VEGF независимо от массы тела при рождении и тяжести поражения ЦНС. К ПКВ 40 недель концентрация васкулоэндотелиального фактора снижается у детей обеих групп, но остается высокой в группе детей с ЭНМТ с органическим поражением ЦНС. Концентрация нейронспецифической енолазы отражает степень тяжести ишемического повреждения ЦНС. Снижение NSE является прогностическим критерием в плане прогноза неврологического исхода к ПКВ 38 недель.

В итоге проведенного исследования разработано и предложено правило прогнозирования риска развития тяжелых инвалидизирующих исходов перинатального поражения ЦНС у недоношенных новорожденных. Предложенное правило позволяет в течение неонатального периода определить детей группы высокого риска по развитию тяжелого поражения головного мозга, сделать прогноз по неврологическому исходу, объективно оценить тактику лечебных мероприятий, предложить алгоритм ведения недоношенных детей с высоким риском неврологических осложнений.

Полученные данные показали, что комплексное определение уровня нейроспецифических белков: мозгового нейротрофического фактора, васкулоэндотелиального фактора и нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим и геморрагическим поражением ЦНС может быть использовано в клинической практике в качестве критерия тяжести поражения головного мозга и отдаленного прогноза развития органических

форм поражения ЦНС. Предложенный алгоритм способствует построению наиболее адекватной патогенетической терапии неврологических нарушений у детей и предупреждению их осложнений, позволяет выделить детей группы высокого риска, которые требуют после выписки из стационара дальнейшей неоднократной неврологической реабилитации на протяжении первого года жизни в условиях отделений реабилитации. Полученные данные представляют интерес в плане новых подходов к терапии тяжелых поражений головного мозга.

ВЫВОДЫ

1) Наиболее значимыми осложнениями беременности, приводящими к рождению детей с ЭНМТ, являются: преэклампсия (66,6%), $p=0,005$, хроническая фетоплацентарная недостаточность (76,6%), $p=0,004$, НМПК (63,3%), $p=0,01$. Для матерей глубоко недоношенных детей характерен высокий уровень инфекционной патологии (70%), $p=0,004$, болезни мочеполовой системы-хронический пиелонефрит 40%, $p=0,03$, болезни системы кровообращения (40%), $p=0,006$.

2) В структуре заболеваемости недоношенных новорожденных с ЭНМТ доминируют: респираторный дистресс-синдром (100%), пневмония (33,3%) и врожденный сепсис (16,6%). Все дети с ЭНМТ к скорректированному возрасту 1 года жизни имеют выраженные отклонения в состоянии здоровья: высокая частота встречаемости БЛД (50%), ретинопатии III степени (19,2%), анемия 69,2%, $p<0,05$.

В структуре неврологической патологии к скорректированному одному году жизни у 57,6% детей основной группы отмечалась задержка психо-предречевого развития и у 50% статико-моторного развития, а в группе сравнения у 43,3% и 36,6% соответственно ($p<0,05$). Инвалидность среди наблюдаемых недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении оформлена у 6 (23%) детей. Основная причина инвалидности тяжелое органическое поражение ЦНС.

3) Концентрация мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови новорожденных с экстремально низкой массой тела ниже в 1,9 раз ($p=0,024$), чем у доношенных детей и в 1,2 раза, чем у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении.

Для детей с органическим поражением ЦНС характерно отсутствие динамики повышения мозгового нейротрофического фактора или снижение его уровня к концу раннего неонатального периода, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в пуповинной крови новорожденных с органическим поражением ЦНС выше в 8 раз, чем у недоношенных с транзиторным поражением головного мозга ($p < 0,05$), что связано с преобладанием у них ишемически-геморрагического поражения ЦНС. Концентрация VEGF у детей с ЭНМТ имеет тенденцию к снижению к ПКВ 38-40 недель, но остается выше в 2,5 раза по сравнению с новорожденными группы сравнения ($p < 0,05$), что свидетельствует о незавершенности процессов ангиогенеза.

Концентрация нейронспецифической енолазы у новорожденных с транзиторным перинатальным поражением ЦНС выше, чем у детей с органическим поражением ЦНС ($p < 0,05$), что связано с преобладанием у недоношенных с транзиторным ППЦНС ишемического повреждения головного мозга. К постконцептуальному возрасту 38-40 недель выявлена тенденция к снижению NSE, что свидетельствует о снижении деструктивных процессов в тканях головного мозга.

4) На 7 сутки получены значимые корреляционные связи между: концентрацией BDNF в сыворотке крови и задержкой статико-моторного развития ($r = -0,65$, $p \leq 0,05$), задержкой психо-предречевого развития ($r = -0,7$, $p \leq 0,01$), формированием ДЦП ($r = -0,75$, $p = 0,0028$), концентрацией VEGF с формированием окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии ($r = -0,7$, $p = 0,002$), концентрацией NSE и формированием перивентрикулярных лейкомаляций ($r = 0,81$, $p = 0,01$).

5) Разработанные правила прогнозирования позволяют с чувствительностью 73% и специфичностью 72,7% предвидеть риск формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и риск формирования ДЦП с эффективностью до 85%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям, родившимся с экстремально низкой массой тела, рекомендуется дополнительное определение концентрации BDNF, VEGF, NSE в пуповинной крови при рождении, концентрации VEGF в периферической крови на 7 сутки жизни, с целью вычисления прогностического индекса. При значении индекса более 0 делают заключение об отсутствии риска формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии, а при значении менее 0 прогнозируют высокий риск развития данной патологии.
2. Всем недоношенным детям с экстремально низкой массой тела рекомендуется определение концентрации VEGF, NSE в пуповинной крови, концентрации BDNF, VEGF, NSE в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни, с целью вычисления прогностического индекса, позволяющего оценить риск развития тяжелых инвалидизирующих осложнений. При значении индекса более 0 прогнозируют высокий риск развития детского церебрального паралича, а при значении менее 0 делают заключение о низком риске развития ДЦП.

Список литературы

1. *Александрова, В.А.* Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия в практике педиатра: учебное пособие для врачей / В.А. Александрова, Е.А.Братова // СПб. - 2010. - 70 с.
2. *Альбицкий, В.Ю.* Смертность подростков в Российской Федерации / В.Ю. Альбицкий, А.Е. Иванова, А.Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. - 2013. - №3. - С. 4–10.
3. *Аронскинд, Е.В.* Клинико-нейросонографические характеристики формирования перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун, В.Н. Шершнева // Российский вестник перинатологии и педиатрии . - 2006.- Т.51, -№5. - С. 22 - 24.
4. *Баканов, М.И.* Клинико-диагностическое значение енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС / М.И. Баканов, В.В. Алатырцев, О.В. Гончарова // Российский педиатрический журнал. - 2009. - № 4 - 5
5. *Баканов, М.И.* Новые биохимические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей / М.И. Баканов, В.В. Алатырцева, В.Н. Подкопаев // Научный центр здоровья детей Российской АМН. - Москва. - 2009. - 235с.
6. *Барашнев Ю.И.* Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю.И. Барашнев // Акуш. и гин. - 2000; - С. 39-42.
7. *Барашнев Ю.И.* Компенсаторные возможности центральной нервной системы у недоношенных детей / Ю.И. Барашнев, О.Е. Озерова, М.Г. Вьяскова // Акуш. и гинеколог. -М.: Видарэ. - 1997. - 191с
8. *Барашнев Ю.И.* Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. - Москва: Триада-Х. - 2001. – 640с.
9. *Барашнев Ю.И.* Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства // Ю.И. Барашнев,

А.В. Розанов, В.О. Панов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С. 41-46.

10. *Блинов Д.В.* Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.04 /Д.В. Блинов. – Москва. - 2004. - С. 27.

11. *Буркова А.С., Володин Н.Н. и др.* Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: Методические рекомендации. М: ВУНМЦ МЗ РФ 2000. с. 40.

12. *Ведение детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ):* клинический обзор международных данных Институт здоровья семьи США Здоровье семьи: инф.-обр. вестник. - 2011. - №2 . - С. 2 – 24.

13. *Виноградова И.В.* Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В.Виноградова, М.В.Краснов, Л.Г.Ногтева // Практическая медицина . - 2011. - № 31. - С. 67 - 69.

14. *Власов А.А.* Компоненты оценки болевого синдрома у новорожденных / А.А. Власов, В.И. Снисарь // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2009. № 1 (дод.). - С. -112-113.

15. *Володин Н.Н.* Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе. / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, М.И. Медведев. // Журнал неврологии и психиатрии. - 2001. - 101: 7: 4-9.

16. *Володин Н.Н.* ВЖК, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей / Н.Н. Володин, С.К. Горелышев, В.Е. Попов // Принципы оказания медицинской помощи: Методические рекомендации. М: Материалы IX Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. - 2014. - С. 78-87.

17. *Володин Н.Н.* Изменение содержания нейроспецифических белков, нейронспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокинов

факторов опухолей альфа у детей с перинатальным поражением ЦНС / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярёв, А.А. Хачатрян // РГМУ, Москва. - Педиатрия. - №5.- 2009. - С. 15-19.

18. *Володин, Н.Н.* Неонатология. Национальное руководство под ред. Н.Н.Володина, Москва: Геотар-Медиа . - 2007 - С. 78-79.

19. *Володин Н.Н.* Перинатальные неврологические проблемы и пути их решения / Н.Н. Володин // Неврология и психиатрия. - 2009. - № 10. - С. 4-8.

20. *Володин Н.Н.* Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных детей и оптимизация их лечения / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева // Педиатрия. - 2010. - том 89, - №2. - С. 101-106.

21. *Володин Н.Н.* Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика новый подход к повышению качества медицинской помощи / Н.Н. Володин, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Педиатрия. - 2003. - №5. - С. 56-59.

22. *Володин Н.Н.* Современные технологии в перинатальной медицине / Н.Н. Володин // Актуальные проблемы неонатологии: под ред. Н.Н. Володина.- М: Гэотар-мед. - 2004. - С. 6-15.

23. *Володин Н.Н.* Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин // Педиатрия. - 2004. - №1 - С. 5-9.

24. *Володин Н.Н.* Эффективность реабилитационной помощи, оказанной детям с перинатальной патологией в раннем возрасте / Н.Н. Володин // Актуальные проблемы неонатологии: под ред. Н.Н. Володина.- М: Гэотар-мед, - 2004. - С. 414-427.

25. *Галактионова М.Ю.* Неврологический статус подростков, перенёвших на первом году перинатальную энцефалопатию / М.Ю. Галактионова, И.Н. Чистякова, А.Л. Рахимова // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XV конгресса педиатров России. Москва. - 2011. - С. 69-170.

26. *Гашилова Ф.Ф.* Клинические и параклинические аспекты паркинсонизма в Томске: автореф. Дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13 / Ф.Ф. Гашилова. – Новосибирск. - 2006. – 22с.
27. *Голосная Г.С.* Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Г.С. Голосная // Педиатрия. - 2005. - № 3. - С. 30-35.
28. *Голосная Г.С.* Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных / Г.С. Голосная, А.С. Петрухин, Т.М. Красильщикова // Педиатрия. - 2010. - № 1. - С. 21-25.
29. *Громада Н.Е.* Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов и оптимизация лечения : автореф. Дис. ...доктора медицинских наук : 14.00.09 / Н.Е. Громада. - Екатеринбург, - 2009. - 26с.
30. *Зыкова, В.П.* Методы исследования в детской неврологии: уч. пособие / под редакцией В.П. Зыкова.- Москва: Триада-Х, - 2010. - 79с.
31. *Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела при рождении: методическое письмо* Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова; подгот. А.Г.Антонов, О.А.Борисевич, А.С.Буркова. - М. - 2011. -70 с.
32. *Ионов О.В.* Современная респираторная терапия у недоношенных новорожденных в критическом состоянии / О.В. Ионов, А.Г. Антонов, О.А. Борисевич // Педиатрия. - 2011. - №1. - С. 3-6.
33. *Калетина П.И.* Возможности гамма-резонансной (мессбауэровской) спектроскопии в оценке влияния микроэлементов на регуляцию апоптоза / Н.И. Калетина, Г.И. Калетин, А.И. Брусиловский // Микроэлементы в медицине. - 2009. - №6 - т.3. - С. 29 - 34.

34. *Карачунская Е.М.* Особенности течения тяжелых перинатальных постгипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста: Автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.09 / Е.М. Карачунская. - Москва. -2001. -23с.
35. *Классификация* перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни / Методические рекомендации под редакцией Н.Н. Володина, А.С. Петрухина. – Москва - ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2005. - 88с.
36. *Классификация* перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации № 99/34 под редакцией Н.Н. Володина, А.С. Петрухина. – Москва - М. - 2000. - 40 с.
37. *Кривоногова, Т.С.* Малые мозговые дисфункции и нарушение памяти у детей дошкольного возраста / Т.С. Кривоногова, Л.А. Черновская, Т.Е. Тропова // Российский педиатрический журнал. - 2010. - №3. - С.11-13.
38. *Крункер, И.И.* Плацентарная продукция факторов роста и ее значение в прогнозировании церебральных повреждений новорожденных / Клиническая лабораторная диагностика 2008. - № 1. - С. 19-20.
39. *Кулаков, В.И.* Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И.Кулаков, А.Г.Антонов, Е.Н.Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - Т.51, № 4. - С. 8 - 11.
40. *Ларина, Е.Ю.* Клинико-функциональные аспекты симптоматической эпилепсии: автореф. Дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13 / Е.Ю. Ларина. - Новосибирск. - 2007. - С. 22.
41. *Логинова, И.И.* Клинико-диагностическое и патогенетическое значение нейроспецифических белков у новорожденных с тяжелыми перинатальными повреждениями центральной нервной системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / И.И. Логинова. - Ростов-на-Дону. - 2009. -10 с.

42. *Львова, О.А.* Клинико-патогенетические закономерности течения и критерии прогноза перинатального повреждения ЦНС у доношенных новорожденных на первом году жизни : автореф. Дис. ...канд. мед. наук. : 14.00.13 / О.А. Львова. - Екатеринбург. - 2004. - 20с.
43. *Макарова, Е.А.* Перивентрикулярная лейкомаляция: факторы риска и прогноз / Е.А.Макарова, В.Ю. Здвижкова, В.Ю. Мартынюк // Современная педиатрия. - 2010. - №1(14). - С.195-197.
44. *Марущенко, Л.Л.* Алгоритм обследования детей с гидроцефалией, обусловленной перинатальными повреждениями головного мозга / Л.Л. Марущенко // Третий съезд нейрохирургов России: сборник тезисов под ред. Коновалова А.Н. – СПб. - 2008. - С.507-508.
45. *Медведев, М.И.* Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорождённых: диагностика и принципы восстановительного лечения / М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева, А.В. Горбунова // Педиатрия. - 2011. - Т.90. - №1. - С. 66-70.
46. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-пересмотра.* М: Медицина. - 2003. Т. 1: Ч.II. – 626с.
47. *Михалев, Е.В.* Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей города Томска / Е.В. Михалев, Т.С. Кривоногова, Е.Г. Быбченко // Мать и дитя в Кузбассе. - №4 (47). - 2011. - С.35-38.
48. *Мощич, П.С., Суліма, О.Г.* / Неонатологія: Навч. Посібник // К.: Вища школа. - 2008. - 407 с.
49. *Одинак, М.М.* Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М.М. Одинак, Н.В. Цыган // Санкт-Петербург. - 2005. - с. 9.
50. *Пальчик, А.Б.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов // М.: МЕДпресс-информ. - 2009. - 256 с.

51. *Пальчик, А.Б.* Неврология недоношенных детей /А.Б.Пальчик, Л.А. Федорова, Н.Е. Понятишин // Москва: Медпресс-информ. - 2014. - 345 с.
52. *Прокопцева Н.А.* Патологии недоношенных детей: учеб. пособие / Н.А. Прокопцева и др. Ростов н/Д.: Феникс; Красноярск: Издательские проекты. - 2007. - 128 с.
53. *Попова, Ю.Ю.* Нейротрофические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Ю.Ю. Попова. - Москва. - 2007. – 15 с.
54. *Потапов М.П.* Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.П. Потапов // Иммунология 2002. №4. – С. 237-243.
55. *Ратнер А.Ю.* Неврология новорожденных / А.Ю. Ратнер // Казань. - 2005. – С. 368.
56. *Руденко, Н.В.* Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.В. Руденко, С.Н. Бенинова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С.34–36.
57. *Русанов С.Ю.* Отчет о работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России за 2014 год / С.Ю.Русанов. - Екатеринбург, 2014 . – С. 13
58. *Снисарь В.И.* Боль у детей Здоровье Украины / В.И. Снисарь. - 2007. Том 4, -№ 4, - С. 54-57
59. *Сухоруков, В.С.* Индивидуальные особенности тканевого энергообмена их роль в развитии детских болезней / В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - Т.56. - №2. - С.4-11.
60. *Таболин В.А.* Определение антител к антигенам мозга у детей с пренатальной гипотрофией на первом году жизни / В.А. Таболин, Е.В. Неудахин, Л.А. Курбатова // Международный журнал иммунореабилитации. - 1998. - №9. - С.50-54.

61. *Федорова Л. А.* Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении Автореф... дисс. канд. мед. наук : 14.00.09 / Л.А. Федорова. - СПб. - 2003. - 21с.
62. *Шабалов Н.П.* Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. 4-е изд., испр. и доп. - Т. 1. М: МЕДпресс-информ, 2006. - 608 с.
63. *Шабалов Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалов.-Москва: МЕДпресс-информ. - 2009. - 1268с.
64. *Шаламов В.Ю.* Оценка эффективности триггерной искусственной вентиляции легких в лечении новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью Текст.: дис. . канд. мед. наук: 14.00.09 Педиатрия В.Ю. Шаламов. - М., 2000. - 161с.
65. *Шалина Р.И.* Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении / Р.И. Шалина, Ю.В. Выхристюк, С.В. Кривоножко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004. - № 4. - С. 57 - 63.
66. *Шерстнев В.В.* Влияние пептидных фрагментов фактора HLDF, обладающих про- и антиапоптотическим действием на процессы обучения и памяти / В.В. Шерстнев, З.И. Сторожева, А.Т. Прошин // Международная конференция «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», 11-я: Труды. Ялта – Гурфуз. – 2009. – С. 344-345.
67. *Шниткова, Е.В.* Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / Е. В Шниткова., Е. М. Бурцев // Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - № 3. - С. 57-59.
68. *Хаджиева М.Х.* Аутоиммунные механизмы формирования дисциркуляторной энцефалопатии и превентивная нейропротекция глицином (клиническое, иммунологическое и цитохимическое исследование): Дис. ... канд. мед. наук: М.Х. Хаджиева. - М. - 2001; 137.

69. *Чичахов Д.А.* Актуальные проблемы лечения бронхолегочной дисплазии в периоде новорожденности / Д.А.Чичахов, А.М.Пулин, В.И.Гордеев // Материалы IV научно-практической конференции «Молодые учёные Якутии в стратегии устойчивого развития Российской Федерации». - СПб. - 2008. - С. 317 - 319.
70. *Чугунова О.В.* Изучение маркеров эндогенной интоксикации у больных с муковисцедозом / О.В. Чугунова, М.Я. Малахова, В.П. Алферов // Эфферентная терапия. - 2006. - Т.7, - №1. - С.29-33.
71. *Яцык Г.В.* Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова, Н.А. Харитоновна // Вестник Российской АМН. - 2008. - №12. - С. 41 - 44.
72. *Abel H.T.* Intracerebral hemorrhage and its sequelae in high risk newborn infants relation to oxygen deficiency status / F. Kleinhaus, W. Lamme // Rienderartz Praz. - 2012. - Vol. 60. - №2. - P. 40-42.
73. *Alonso M.* Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex / M. Alonso, P. Bekinschtein, M. Cammarota // Learn Mem. - 2009. - Vol. 12. - P. 504-510.
74. *Alvarado-Kristensson M.* Regulation of neutrophil apoptosis. Doctoral dissertation, Lund University, Malmu university hospital. – 2004. Vol. 70. - P. 38
75. Annual Summary of Vital Statistics: 2008 / J.A.Martin, H.-C.Kung, T.J.Mathews [et al.]. // Pediatrics. - 2008. - Vol. 121. - P. 788 - 801.
76. *Balladh, P.* Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease / P. Balladh // Pediatr Res. - 2010. -№ 67(1). - P.1-8.
77. *Barclay, L.* Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants Linked to Poor Outcomes / L. Barclay, D. Lie // Pediatrics. - 2010. -Vol. 125. - P.584-591.
78. *Bassan, H.* External Ventricular Drainage Study Investigators. Timing of external ventricular drainage and neurodevelopmental outcome in preterm infants with posthemorrhagic hydrocephalus / H. Bassan, R. Eshel, I. Golan // Eur J Paediatr Neurol. - 2012. - Vol. 16(6). - P.662-670.

79. *Berton, O.* Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress / O. Berton, C.A. McClung, R.J. Dileone // *Science*. - 2006. - Vol. 311. - P. 864-868.
80. *Binder, D.K.* Brain-derived neurotrophic factor/ D.K. Binder, H.E. Scharfman // *Growth Factors*. - 2008. - Vol. 22. - P. 123-131.
81. *Blennow, M.* Brain specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman // *Acta Paediatr*. - 2009. - Vol. 90. - P.1171- 1175.
82. *Botting, N.* Attention Deficit Hyperactivity Disorder and other psychiatric outcomes in very low birthweight ... Prevalence of psychiatric diagnoses in preterm and full-term children, adolescents and young adults: a meta-analysis / N. Botting, A. Powls, R. Cooke // *Psychol Med*. - 2011. - Vol. 1. - P. 12.
83. *Caldwell M.A.* Growth factors regulate the survival and fate of cells derived from human neurospheres / M.A. Caldwell, X. He, N. Wilkie // *Nat. Biotechnol*. - 2001. - V.19. - P.475–479.
84. *Callaghan William M.* The Contribution of Preterm Birth to infant Mortality in the United States / William M. Callaghan // *Pediatrics*. - 2009. - Vol. 118. - P. 1566-1573.
85. *Cirulli F.* Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plusmaze / F. Cirulli, A. Berry, F. Chiarotti // *Hippocampus*. - 2004. - Vol. 14. - P. 802-807.
86. *Chamnanvanakij S.* Apoptosis and white matter injury in preterm infants / S. Chamnanvanakij, L.R. Margraf, D. Burns // *Pediatr. Dev. Pathol*. - 2002. - Vol. 5. - P. 184–189.
87. *Clark R.* Increases in bcl-2 protein in cerebrospinal fluid and evidence for programmed cell death in infants and children after severe traumatic brain injury / R. Clark, P. Kochalek, P. J. Adelson // *Pediatr*. 2006. - Vol. 137. - P. 197-204.

88. *Darlow BA*. Improved outcomes for very low birth weight infants: evidence from New Zealand national population based data / BA. Darlow, A.E. Cust, D.A. Donoghue // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2008. - Vol. 88. - P. 23-28.
89. *Demster E*. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. / E. Demster, T. Touloupoulou, C. McDonald // *Am J Med Genet.* - 2005. - Vol. 134. - P. 73-75.
90. *Doyle LW*. Health and hospitalizations after discharge in extremely low birth weight infants / L.W Doyle, G. Ford, N. Davis // *Semin Neonatol* 2003; 8:137-145.
91. *Lex W. Doyle*. Adult Outcome of Extremely Preterm Infants / Lex W. Doyle, Peter J. Anderson // *Pediatrics.* - 2010. - Vol. 5. - P.342-351.
92. *Elimian A*. Amniotic fluid neuron-specific enolase: a role in predicting neonatal neurologic injury? / A. Elimian, R. Figueroa, U. Verma // *Obst. Gynecol.* - 2008. - Vol. 92. - P. 546-55.
93. *Farooqi A*. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10 to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective followup study / A. Farooqi, B. Hagglof, G. Sedin // *Pediatrics.* - 2006. - Vol. 118. - P. 1466-1477
94. *Francia N*. Spatial memory deficits in middle-aged mice correlate with lower exploratory activity and a subordinate status: role of hippocampal neurotrophins / N. Francia, F. Cirulli, F. Chiarotti // *Eur J Neurosci.* - 2006. - Vol. 23. - P. 711-728.
95. *Gaffney G*. *Arch.Dis.Child.Fetal. Neonatal.Ed.* / G.Gaffney, V. Flavell, A. // Johnson. 1994. - Vol. 70. - P. 195 - 200.
96. *Garcia-Alix A*. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants / A. Garcia-Alix, F. Cabanas, A. Pellicer // *Pediatrics.* 2008. - Vol. 93 - P. 234 - 240.

97. *Gupta, S.N.* Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes / S.N.Gupta, A.M. Kechli, U.S. Kanamalla // *Pediatr Neurol.* - 2009. - Vol. 123. - P. 1-12.
98. *Haan, E.H.* Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment / E.H. Haan, G.M. Nys, M.J. Van Zandvoort // *Curr Opin Neurol.* – 2006. - Vol. 19. - P. 559-564.
99. *Hack. Fanoroff A.* Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s / A. Hack. Fanoroff // *Seminars in neonatology.* - №5. 2006. - Vol. 89. - P. 98-106.
100. *Hermann, M.* Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring / M. Hermann, H. Ehrenreich // *Restor Neurol Neurosci.* - 2013. - Vol. - 21 - P. 177-190.
101. *Hermann, M.* Release of glial tissuespecific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100 and flial fibrillary acidic protein / M. Hermann, P. Vos, M. T. Wunderlich // *Stroke.* – 2000. - Vol. – 31. - P. 2670-2677.
102. *Hille, E. T.* Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age / E.T.Hille // *Pediatrics.* - 2007. - Vol. 120, - № 3 - P. 587 - 595.
103. *Yeane, N.K.* The extremely premature neonate: anticipating and managing care / N.K. Yeane, E.M. Murdoch, C.C. Lees // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338 - P. 2325.
104. *Jaideep Singh.* Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes / S.Jaideep // *Pediatrics.* 2007. - Vol.120 - № 3. - P. 519 - 526.

105. *Kaija Mikkola*. Neurodevelopmental Outcome at 5 Years of Age of a National Cohort of Extremely Low Birth Weight Infants Who Were Born in 1996–1997 / Kaija Mikkola // *Pediatrics*. - 2005. - Vol.116 - P. 1391-1400
106. *Kalueff, A.V.* BDNF in anxiety and depression / A.V. Kalueff, D.F. Avgustinovich, N.N. Kudryavtseva // *Science*. - 2006; Jun 16; 312(5780):1598-9.
107. *La Pine, T.R.* Outcome of Infants Weighing Less Than 800 Grams at Birth: 15 Years` Experience / T.R. La Pine, J.C. Jackson, F.C. Bennett // *Pediatrics*. - 2010. - Vol. 96. - P.479-483.
108. *Larroque, B.* Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study *Lancet*. - 2008. - Vol. 371. - P. 813-820.
109. *Martin, J.A.* Annual summary of vital statistics: 2006 / J.A. Martin, H.C. Kung, T.J. Mathews // *Pediatrics*. - 2008; 121: 788-801.
110. *Mattson, M.P.* BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders / M.P. Mattson, S. Maudsley, B.Martin // *Trends Neurosci*. - 2004; 27: 589-594.
111. *Mauer, U.M.* A survey on current practice in the neurosurgical management infants with posthemorrhagic hydrocephalus in Germany / U.M. Mauer, L. Unterreithmeir, A. Jahn // *J Neurol Surg Cent Eur Neurosurg*. - 2013. - № 74(2).- P.82-86.
112. *Ment, L.R.* Practice parameter: Neuroimaging of the neonate; Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice committee of the Child Neurology / L.R. Ment, H.S. Bada, P. Barnes // *Society Neurology*. - 2002. - Vol.58. - P.1726-1738.
113. *Michael, J.* Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study *Pediatrics*. - 2006. - Vol. 118. - P. 1621-1626.
114. *Mikaels, A.* A dynamic regulation of GDNF-family receptors correlates with a specific trophic dependency of cranial motor neuron subpopulations during

development Europ. / A. Mikaelis, J. Livet, H. Westphal // J. Neurosci. - 2010. - V.12, '2. - P.446–456.

115. *Monagle, P.* Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas / P. Monagle, V. Ignjatovic, H. Savoia // Blood reviews. - 2010. - Vol. 24.- № 2. - P. 63–68.

116. *Monteggia, L.M.* Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function / L.M. Monteggia, M. Barrot, C.M. Powell // Proc Natl Acad Sci USA. - 2004; 101: 10827-10832.

117. *Nagdyman, N.* Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy after Birth Asphyxia / N. Nagdyman, C. Muller, M. Obladen // Pediatric Research. - 2009; 49(4): 133-139.

118. *Neuroprotective* role of nerve growth factor in hypoxic-ischemic brain injury. C. Fantacci, D Capozzi, P. Ferrara, A. Chiaretti. Brain Sci. - 2013; 3(3):1013-1022.

119. *Nys G.M.* The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. G.M. Nys, M.J. van Zandvoort, P.L. de Kort. Neurology. - 2005; 8: 64: 5: 821-827.

120. *NICHD* Neonatal Research Network: Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A.A. Fanaroff, B.J. Stoll, L.L. Wright et al. // Am J Obstet Gynecol. - 2007; 196 (2): 147. e1-8.

121. *O'Brien, J.T.* Vascular Cognitive Impairment. / J.T. O'Brien // Neurology. - 2004. - Vol. 63 - P.1618-1623.

122. *Oza, V.* Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia / V. Oza, J. Treat, N. Cook // Arch. Dermatol. - 2010. - Vol. 146. - P. 882–885.

123. *Payton, A.* Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population / A. Payton, L. Gibbons, Y. Davidson // Mol Psychiat. - 2005; - Vol. 10 - P. 1133-1139.

124. *Poletaev, A. B.* Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of Ig G class in healthy persons and patients with mental neurological disorders / A. B. Poletaev, S.G. Morozov // *Autoimmunity*. - 2000. - Vol. 32 №1. - P. 33-38.
125. *Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit / Sign H.V., Pandey A., Shrivastava A.K. [et al] // Clin Chim Acta*. - 2013. - Apr 18. - Vol. 419. - P.136-138.
126. *Rattiner L.M.* Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning / L.M. Rattiner, M. Davis // *Learn Mem*. - 2008. - Vol. 11: 727-731.
127. *Renke E.* Breaking or making immunological privilege in the CNS: The regulation of immunity by neuropeptides. / E. Renke, F. Fabry. // *Immunology Letters*. - 2006. - Vol. 104: 102—106.
128. *Seri I.* Тактика при гипотензии и низком системном кровотоке у новорожденных с экстремально низкой массой тела на первой неделе постнатального возраста / I. Seri // *J. Perinatol*. - 2009. - Vol. 26. - P. 8-13.
129. *Tyson J.* Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. / J. Tyson, N. Prarikh, J. Langer // *J Med*. - 2008. - Vol. 358:1672-1681
130. *Vila N.* Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. / N. Vila, J. Castillo, A. Davalos // *Stroke*. - 2001. - Vol. 31:2325-2329
131. *Vohr B.* Effects of intraventricular hemorrhage and socioeconomic status on perceptual, cognitive and neurologic status of low birth weight infants at 5 years of age. / B.Vohr // *J. Pediatr*. - 1992. - Vol. 121. - p. 280-285.
132. *Vohr B.* Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. / B.Vohr, L.R. // *Ment Early Hum. Dev*. - 1996. - Vol. 44. -No 1. -p. 1-16.
133. *Volpe J.J.* Neurology of the newborn ed 2: (Vol. 22 Major problems in clinical pediatrics). / J.J. Volpe // Philadelphia: W. B. Saunders. - 2008. - p. 311-361.

134. *Volpe J.J.* Intraventricular hemorrhage in the premature infant-current concepts / J.J. Volpe // Pt. 1 Ann.Neurol. - 2008. - Vol. 25. - p. 3-11.
135. *Volpe J.J.* Brain injury in the premature infant Current Concepts / J.J. Volpe // Prev. Med. - 2009. - Vol. 23. - p. 638-645.
136. *Volpe J.J.* Intracranial hemorrhage: Neurology of the Newborn / J.J. Volpe // Philadelphia: WB Saunders. - 2006. - p. 373-463.
137. *Volpe, J.J.* Encephalopathy of Prematurity Includes Neuronal Abnormalities/ J.J. Volpe // Pediatrics. - 2005. - Vol. 116. - P. 221-225.
138. *Wallce, D.C.* Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics / D.C. Wallce, W. Fan // Mitochondrion. - 2010. - Vol.10.-P.12-31.
139. *Wallce, D.C.* Mitochondria as Chi / D.C. Wallce // Genetics. - 2008. - Vol.179.-P.727-735.
140. *Whitelaw, A.* Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation / A. Whitelaw, K. Aquilina. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - 2012. -№ 97(3). P. 229-233.
141. *Wiesmann, M.* S100 protein concentrations after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. M.Wiesmann, U.Missler, H.Hagenström. Acta Neurochir (Wien). - 2007. - Vol. 139. - P. 1155—1160.
142. *Woo, N.H.* Regulation of cortical interneurons by neurotrophins: from development to cognitive disorders / N.H.Woo, B. Lu // Neuroscientist. - 2006. - Vol. 12. - P. 43—56.
143. *Zeb, A.* Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management / Zeb A, Darmstadt GL // J. Perinatol. - 2008. -V. 28. -P. 453—460.
144. *Zimmer, D.B.* The S-100 family: history, function and expression. / D.B. Zimmer, E.H. Cornwall, A. Landar. // Brain Res Bull. - 1995. - V. 37. - P. 417-421.