

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

ADİLƏ SABİR qızı HACIYEVA

**PERİNATAL ASFİKSİYA KEÇİRMİŞ
YENİDOĞULANLARDA POLİORQAN
ZƏDƏLƏNMƏLƏRİNİN ERKƏN DİAQNOSTİKASI,
PROQNOZU VƏ MÜALİCƏSİ**

3220.01 – Pediatriya

Tibb üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2018

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi K.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçi:

Tibb üzrə elmlər doktoru,
professor

S.Ş.HƏSƏNOV

Rəsmi oponentlər:

Tibb üzrə elmlər doktoru,
professor, ə.e.x.,

S.N.MUSAYEV

Tibb üzrə elmlər doktoru, professor

K.M.HACIYEV

Tibb üzrə elmlər doktoru

L.Z.ƏHMƏDOVA

Aparıcı təşkilat: Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Pediatriya kafedrası.

Dissertasiyanın müdafiəsi “___” _____ 2018-ci il saat ___-da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdindəki D.03.012 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəhəri, Ə.Qasımsadə 14 (konfrans zalı)

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “___” _____ 2018-ci il tarixində göndərilmişdir.

D.03.012

Dissertasiya Şurasının elmi katibi
Tibb üzrə elmlər doktoru

N.H.SULTANOVA

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı: Uşaqlarda asfiksiya nəticəsində yaranmış müxtəlif pozuntular - poliorqan zədələnmələri perinatal xəstəlmə və ölüm strukturunda yüksək xüsusi çəkiyə malik olan aktual tibbi və sosial problemdir (Лейдерман И.Н. 2004; Пшенищев К.В.2009).

Yenidoğulanların ölümlə nəticələnən ağır vəziyyətləri 32-98% hallarda poliorqan zədələnmələri ilə əlaqədardır. Məlumdur ki, asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda müxtəlif üzv və sistemlərin zədələnmələri 30-40% halda klinik manifestasiya ilə müşahidə olunur. Müəyyən edilmişdir ki, əgər üzv və sistemlərin zədələnmələrinin klinik əlamətləri ilə yanaşı onların biokimyəvi meyarları təyin olunarsa, onda ağır asfiksiya keçirmiş uşaqlarda poliorqan zədələnmələri 70-80% hallarda aşkar edilə bilər (Смирнов Г.А., Ищенко В.Н., Лазанович В.А. 2005; Халецкая О.В., Козлова Е.М., Шунькина Г.Л.2007; Singh H., Pandey A., Shrivastava A. 2013).

Bir sıra müəlliflərin məlumatlarına əsasən 23% uşaqda bir üzvün, 34% halda – iki, 9% halda isə üç və daha çox üzvün zədələnmə əlamətləri qeyd edilir (Исналиева З.Г.2011; Khilnami P., Sarma D., Zimmerman J. 2006). Müxtəlif tədqiqatlarla dəqiqləşdirilmişdir ki, hipoksemiya, hiperkarniya və asidoz həyatı vacib üzvlərin - beyin, ürək və böyrəküstü vəzin qanla daha yaxşı təmin olunmasına səbəb olur. Əgər bu proses davam edərsə həmin üzvlərin də zədələnməsi baş verir.

Eyni zamanda ilkin olaraq qanla az təchiz olunan üzvlər daha ağır dərəcəli zədələnməyə məruz qalır. Bu üzvlərdə ikincili zədələnmələrin yaranmasında reperfuzya prosesi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Belə xarakterli zədələnmələrdə vazoaktiv maddələr, mübadilə pozğunluğu, sərbəst radikallar və digər bioloji aktiv maddələr mühüm rol oynayır (Avanoglu A., Ergum O., Bakirtas F. et al.1997;. Beal A., Cerra F. 1994).

Yenidoğulanlarda üzv və sistemlərin zədələnmələrinin əsas səbəblərindən biri də “oksidativ stress”dir. Oksidativ stress – sərbəst radikallı oksidləşmə və antioksidant sisteminin zəifləməsi nəticəsində inkişaf edir; bu zaman əmələ gələn sərbəst radikallar hüceyrə membranında yerləşən lipidləri parçalayır və nəticədə əmələ gələn aktiv maddələr – (malondialdehid) hüceyrə membranının keçiriciliyini pozur. Nəticədə hüceyrənin məhvində -nekroza səbəb olur. Məlumdur ki, hüceyrələrin ölməsi təkcə nekroz deyil, eyni zamanda apoptoz nəticəsində baş verir. Apoptozun dayanandırılması üçün proapoptotik siqnalların ötürülmə yolları az öyrənilmişdir.

Sübut olunmuşdur ki, yaxşı kompensator imkanlara malik uşaqlarda hətta ağır asfiksiya zamanı beyində struktur dəyişikliklər baş vermir. Bu görünür trofik böyümə faktorları, damar endotelial faktor və neyrospesifik zülalın arasındakı balansla əlaqədardır. Qeyd olunan aspektdə aparılmış tədqiqat işləri tək-təkdir, qeyd onunların öyrənilməsi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir (Вахитова Л.Ф. 2004; Голосная Г.С. 2005; Евсюкова И.И. 2008).

PA keçirmiş uşaqlarda paratiroid vəzin funksional vəziyyəti tədqiq edilməmiş qalır; bu qrup uşaqlarda paratiroid hormonal statusun - kalsium, fosfor, maqnezium metabolizminin öyrənilməsi xüsusi maraq doğurur.

Həmçinin, perinatal asfiksiyaya məruz qalmış uşaqlarda bağırsaq funksiyası, xüsusilə bağırsaq baryerinin vəziyyəti və selikli qişanın reaktivliyi öyrənilməmiş qalır. Bağırsaq funksiyasının pozulmasının əsasını damar pozğunluğu təşkil edir ki, nəticədə bağırsaqların motor, baryer funksiyası, mikrobların bağırsaqlarda lokalizasiyası pozulur və toksik maddələr qana daxil olur. Bütün bunlar antimikrob peptidin (β -defensinin) təyin edilməsinə diqqəti cəlb edir. Bu aspektdə kompleks xarakterli tədqiqatlar aparılmamışdır (Будихина А.С., Пинегин Б.В.2008; Brint E., Macsharry J., Fanning A. et al. 2011).

Perinatal asfiksiya keçirmiş uşaqlarda poliorqan zədələnmələrinin erkən diaqnostikasında mövcud olan çətinliklər, zədələnmələrin gedişinin bir çox hallarda əlillik və ölümlə nəticələnməsi problemin aktuallığını və praktiki əhəmiyyətini göstərir. Bütün qeyd olunanlar perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin inkişaf mexanizmlərinin öyrənilməsinə həsr olunmuş kompleks xarakterli tədqiqatların aparılmasının vacibliyini diqtə edir.

İşin məqsədi perinatal asfiksiya keçirmiş müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin erkən diaqnostik meyarlarının müəyyənləşdirilməsi, müalicəsinin təkmiləşdirilməsi və gedişinin proqnozlaşdırılması olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Perinatal asfiksiya (PA) keçirmiş yenidoğulanlarda POZ-un risk faktorlarının müəyyənləşdirilməsi;

2. PA keçirmiş yenidoğulanlarda BDNF, VEGF və NSE-nin informativliyini müəyyən etmək;

3. Perinatal asfiksiyaya məruz qalmış yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin müəyyənləşdirilməsi üçün serotoninin informativliyinin müəyyən edilməsi;

4. Yenidoğulanlarda hipoksik poliorqan zədələnmələrinin qiymətləndirilməsi üçün “oksidativ stress” göstəricilərinin (MDA, katalaza, QPO və AOF-nin) təyin edilməsi;

5. PA keçirmiş yenidoğulanlarda osteogenez markerlərinin (parathormon, kalsitonin, osteokalsin və qələvi fosfotazanın) səviyyəsinin qiymətləndirilməsi;

6. PA keçirmiş POZ olan yenidoğulanlarda bağırsağ funksiyasının qiymətləndirilməsi üçün antimikrob peptidin (β -defensin-nin) səviyyəsinin tədqiq edilməsi;

7. PA keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin erkən diaqnostik kliniki biokimyəvi meyarlarının müəyyən edilməsi;

8. PA keçirmiş 1 yaşa qədər uşaqlarda psixomotor inkişafın qiymətləndirilməsi;

9. PA keçirmiş 1 yaşa qədər uşaqlarda poliorqan zədələnmələrinin proqnostik alqoritminin işlənməsi;

10. PA keçirmiş yenidoğulanlarda mövcud müalicə taktikasının təkmilləşdirilməsi.

Elmi yeniliyi.

– perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı BDNF, VEGF və NSE-nin informativliyi müəyyən edilmişdir;

– perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin qiymətləndirilməsində serotoninin informativliyi müəyyənləşdirilmişdir ;

– müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda hipoksik mənşəli poliorqan zədələnmələrinin qiymətləndirilməsində “oksidativ stress” göstəricilərinin (MDA, katalaza, QPO) və AOF-nin informativliyi dəqiqləşdirilmişdir;

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı osteogenez markerlərinin- PTH, KT, OK və QF səviyyəsi və ion homeostazının (Ca, P).vəziyyəti müəyyənləşdirilmişdir;

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı HBD2-nin bağırsağın hipoksik zədələnmələrinin erkən diaqnostik meyarı kimi rolu müəyyənləşdirilmişdir ;

– vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda neonatal dövrdə NSE və HBD2-nin konsentrasiyasına əsasən katamnezdə psixomotor inkişafın ləngiməsi proqnozlaşdırılmışdır;

– MSS-nin zədələnməsi fonunda POZ olan yenidoğulanlarda neyrometabolik terapiyanın səmərəliliyi müəyyənləşdirilmişdir.

İşin praktiki əhəmiyyəti:

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı MSS-nin zədələnmələrinin erkən diaqnostik və proqnostik klinik – biokimyəvi meyarları müəyyənləşdirilmişdir;

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələri zamanı orqanizmin kompensator imkanları təyin edilmişdir;

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı osteopeniyanın erkən diaqnostik əlamətləri müəyyənləşdirilmişdir;

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı bağırsağın antimikrob müdafiə sisteminin vəziyyəti təyin edilmişdir;

– perinatal asfiksiyaya məruz qalmış 1 yaşa qədər uşaqlarda poliorqan zədələnmələrinin proqnostik alqoritmi işlənilib hazırlanmışdır;

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələri zamanı neyrometabolik terapiya və antimikrob müdafiə təkmilləşdirilmişdir;

– PA keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin katamnezdə psixomotor inkişafa təsiri çoxözlü proqnostik normoqrammaya əsasən qiymətləndirilmişdir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. PA keçirmiş yenidoğulanlarda ilkin olaraq MSS-nin hipoksik-ışemik zədələnmələri fonunda inkişaf etmiş POZ zamanı BDNF, VEGF və NSE-nin konsentrasiyasının dinamikada təyin edilməsi patoloji prosesin gedişini əks etdirir və onun nəticəsini proqnozlaşdırmağa imkan verir.

2. PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ-un əlavə biokimyəvi meyarı kimi serotoninin, LPO göstəricilərinin (MDA, Katalaza, QPO) və AOF səviyyəsinin neonatal dövrün dinamikasında təyin edilməsi patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsini və gedişini proqnozlaşdırmağa imkan verir.

3. PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı osteogenez markerlərinin (PTH, OK, KT, QF) neonatal dövrdə təyin edilməsi osteogenez prosesinin ciddi dəyişikliklərə məruz qalmasını göstərir və onların sümük sistemində inkişaf edə biləcək müxtəlif patoloji proseslərin gedişini müəyyənləşdirməyə zəmin yaradır.

4. PA keçirmiş, POZ olan vaxtından əvvəl doğulanlarda HBD-2-nin konsentrasiyasının erkən neonatal dövrdə artması NEK-in inkişaf ehtimalını artırır və diaqnozunu qoymağa imkan verir.

5. PA keçirmiş yenidoğulanlarda katamnezdə psixomotor inkişafı qiymətləndirmək və patoloji prosesin gedişini proqnozlaşdırmaq üçün çoxözlü proqnostik normoqrammadan istifadə olunması məqsədəuyğundur.

6. PA keçirmiş, POZ aşkar olunan müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda qeyri-qənaətbəxş nəticələrin qarşısını almaq məqsədi ilə kompleks müalicəyə neyrometabolik terapiyanın əlavə olunması vacibdir.

Aprobasiya. Dissertasiya işinin əsas nəticələri və müddəaları məruzə və müzakirə edilmişdir: International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies. Global Neonatology And Perinatology (İstanbul, Turkey, 2010); XI Конгресс Педиатров Евроазиатских стран (Душанбе, Таджикистан, 2011); The 4-th Congress of The European Academy Of Pediatric Societies (Istanbul, Turkey, 2012); XIII Конгресс Педиатров Тюркского мира и стран Евразии (Иссык-Куль, Кыргызстан, 2013); I Bakı beynəlxalq neonatoloji konqresi (Bakı, Azərbaycan, 2013); 35-th Umempss Congress 14-Th Unipstr - Central Asia Congress. 58-Th Turkish National Pediatric Congress (Antalya, Turkey, 2014); Türk Dünyası və Avrasiya Peditrlarının XV Kongresi. İhsan Doğramacı – 100 (Bakı, Azərbaycan, 2015).

İşin ilkin müzakirəsi Azərbaycan Tibb Universitetinin “Uşaq xəstəlikləri” kafedralarının, “İnfeksiyon xəstəlikləri” kafedrasının və K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Peditriya İnstitutunun birgə iclasında aparılmışdır (18.05.2017, protokol №2). Elmi seminar Azərbaycan Tibb Universitetində fəaliyyət göstərən D.03.012 Dissertasiya Şurasının nəzdindəki Aprobasiya Komissiyasının iclasında keçirilmişdir (09.02.2018, protokol № 4).

Tədqiqatın nəticələrinin praktikaya tətbiqi. Tədqiqatın nəticələri K.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Peditriya İnstitutunun “Yenidoğulanların patologiyası” və “Yenidoğulanların reanimasiyası və intensiv terapiyası” şöbəsində tətbiq edilir.

Tədqiqatın tibb elmlərinin problemləli planı ilə əlaqəsi. Tədqiqat işi K.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Peditriya İnstitutunun 2011-2016-cı il üçün planlaşdırılmış “Yenidoğulan uşaqlarda asfiksiyanın erkən diaqnostikası, proqnozu və müalicəsi” işinin tərkibinə daxildir (qeydiyyat № 01114032, kod 1719743).

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya 285 səhifə kompyuter mətnində şərh edilmiş, giriş, 9 fəsildən, yekun, nəticələr, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya 45 cədvəl və 37 şəkillə əyaniləşdirilmişdir. Ədəbiyyat siyahısında 360 mənbədən (11 vətən və 348 xarici ölkə alimlərinin əsərlərindən) istifadə olunmuşdur.

Çap edilmiş işlər. Dissertasiyanın materialları üzrə 52 elmi iş – 33 məqalə (onlardan 10-u xarici ölkə jurnallarında, o cümlədən 3-ü “Thomson Reuters” daxil olan jurnallarda), 19 tezis (onlardan 8-xarici ölkə jurnallarında) çap edilmişdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqata perinatal asfiksiya keçirmiş, erkən neonatal dövrdə reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsinə daxil olan 224 yenidoğulan uşaq cəlb olunmuşdur; bu uşaqların 128 nəfəri vaxtından əvvəl, 96-sı vaxtında doğulmuşdur. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqların hestasiya yaşı 29-37 həftə arasında, bədən kütləsi 950-2400qram, boyu 34-43 sm arasında tərəddüd etmişdir. Vaxtında doğulan uşaqların hestasiya yaşı 38-41 həftə arasında, bədən kütləsi 2500-4100 qram, boyu 47-53 sm arasında olmuşdur. Müayinəyə cəlb olunmuş bütün uşaqlar hestasiya yaşından asılı olaraq 4 qrupa bölünmüşdür; I qrupa hestasiya yaşı 31 həftə və ondan az olan 33uşaq, II qrupa hestasiya yaşı 32-34 həftə olan 42 uşaq, III qrupa hestasiya yaşı 35-37 həftə olan 53 uşaq, IV qrupa hestasiya yaşı 38-41 həftə olan 96 uşaq aid edilmişdir. Nəzarət qrupuna 40 yenidoğulan uşaq aid edilmişdir ki, bunlardan 16 (40) uşaq vaxtında və 24 (60%) uşaq isə vaxtından əvvəl doğulmuşdur..

Apqar şkalası ilə ümumi vəziyyətin qiymətləndirilməsi zamanı doğulduqdan sonrakı 5-ci dəqiqədə yenidoğulanların 67,4%-nin vəziyyəti ağır, 32,6%-nin vəziyyəti isə orta ağır kimi qiymətləndirilmişdir.

Müayinə olunan uşaqların vəziyyətinin ağırlığı erkən neonatal dövrdə NEOMOD və SNAP-PE şkalasına əsasən təyin edilmişdir.

Poliorqan zədələnmələrin seçim meyarı- 2 və daha çox sistemin disfunksiyası, istisna meyarı kimi xromosom anomaliyaları və letal nəticə götürülmüşdür.

Bütün müayinə olunan uşaqlar bu şkalalarla qiymətləndirilmənin nəticəsindən asılı olaraq 2 qrupa əsas və müqayisə qrupuna bölünmüşdür; 1-ci əsas qrupa NEOMOD şkalası ilə qiymətləndirmə zamanı əsas qrupa erkən neonatal dövrdə 5 bal və daha çox balla (maksimal bal) qiymətləndirilən 58 uşaq, müqayisə qrupuna isə 4 bal və ondan aşağı balla qiymətləndirilən 40 uşaq aid edilmişdir.

SNAP-PE şkalası ilə qiymətləndirmə zamanı əsas qrupa 20 baldan yuxarı olan 94 uşaq, müqayisə qrupuna isə 20 baldan aşağı nəticəsi olan 32 uşaq aid edilmişdir.

Erkən neonatal dövrdə bütün müayinə olunmuş uşaqların vəziyyətinin ağırlığı həm ayrı-ayrı dizadaptasiya sindromu, həm də onların müştərəkliyi ilə şərtlənmişdir.

Tənəffüs pozğunluğu sindromu müxtəlif dərəcəli (Silverman şkalası üzrə) olmaqla vaxtından əvvəl doğulan 128 uşağın Silverman şkalası üzrə 112 (87,5%)-da, vaxtında doğulan 96 uşağın (Daunes şkalası üzrə) 56 (58,3%)-də qeyd edilmişdir.

Doğularkən I-II dərəcəli ümumi ödem sindromu 126(56,3%) uşaqda, bətdaxili inkişafın ləngimə sindromu 56 (25%) uşaqda müəyyən edilmişdir. Konyuqasion sarılıq I-II dərəcəli olmaqla 156(68,7%) uşaqda qeyd olunmuşdur. Yenidoğulanların hemolitik sarılığı 12 (5,8%) uşaqda, inkişaf qüsurları 10 (4.44%) uşaqda aşkar edilmişdir.

Dinamik müşahidə zamanı 152 (67,9%) uşaqda neyrosonoqrafik təsdiq olunmuş struktur dəyişikliklər (peri- və/və ya intraventrikulyar qansızma, periventrikulyar leykomolyasiya) müəyyən edilmişdir. Struktur dəyişiksiz vəziyyət və periventrikulyar tranzitor hipere-xogenlik 72 (32,1%) yenidoğulanda aşkar edilmişdir. Baş beynin periventrikulyar ağ maddəsinin ödemi 84 (33%) yenidoğulan uşaqda neyrosonoqrafik aşkar edilmişdir.

Bütün müayinə olunan uşaqlar MSS-nin müxtəlif perinatal zədələnmələrinin inkişafına görə risk qrupuna aid edilmişdir; onlar “yüksək risk” qrupuna aid analardan doğulmuşdur. Müayinəyə cəlb olunan anaların yaşları arasında bütün qruplarda ciddi fərq müşahidə edilməmiş və $23\pm 3,2$ yaş təşkil etmişdir.

MSS-nin müxtəlif mənşəli zədələnmələri müayinəyə cəlb olunan bütün uşaqlarda, ürək çatışmazlığı 102(45,5%) uşaqda, sidik ifrazat sisteminin pozğunluğu 62(27,7%) uşaqda, hepatobiliar sistemin zədələnməsi 73(32,6%) uşaqda, mədə-bağırsaq traktının zədələnmələri 87(38,8%) uşaqda müşahidə olunmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, ən çox müşahidə olunan POZ doğuşun 1-ci 3 gününə qədər müşahidə edilmişdir, 3-cü gündən sonra digər üzv və sistemlərin patoloji prosesə cəlb olunması nəticəsində 7-ci günə bu proses daha da dərinləşmişdir.

Diaqnoz klinik baxış, əlavə müayinə üsulları (qanın, sidiyin ümumi analizi) və instrumental müayinələr (rentgenoloji müayinə, exokardioqrafiya, neyrosonoqrafiya, doppleroqrafiya) əsasında qoyulmuşdur. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda baş beyin toxumasının morfofunksional zədələnmələrinin ağırlıq dərəcələrini Sarnat H.B

şkalası ilə klinik qiymətləndirməsi zaman 1-ci dərəcəli zədələnmə 1-13 bal, 2-ci dərəcəli 14-26 bal, 3-cü dərəcəli zədələnmə 27-39 balla qiymətləndirilmişdir.

Bütün müşahidə olunan uşaqlar dinamik neyrosonografiya müayinəsinə cəlb edilmişdir. Ultrasəs skanirlənmə böyük əmgəkdən sektoral 5Mhs və 7,5Mhs ötürücü ilə Aloka SSD-1400 aparatı vasitəsi ilə aparılmışdır.

Qeyd olunanlarla yanaşı müayinə olunmuş yenidoğulan uşaqlarda MSS-nin perinatal zədələnməsi zamanı neyrotrofik böyümə faktorunun (BDNF), damar endotelial böyümə faktorunun (VEGF), neyrospesifik enolazanın (NSE) konsentrasiyası neonatal dövrün dinamikasında 1-3, 5-7, 14-15 və 28-30-cu günlər sərtfazalı immunferment üsulu ilə öyrənilmişdir.

Müayinə olunmuş yenidoğulanlarda paratiroid hormon (PTH), kalsitonin (KT), osteokalsin (OK), qələvi fosfataza (QF) qan zərdabında sərtfazalı immunferment analizi (enzyme-linked immunosorbent assay-Elisa) ilə xüsusi reagent dəstindən istifadə edilməklə aparılmışdır.

Lipidlərin peroksidləşməsinin fəallığını qiymətləndirmək üçün peroksidasiyanın son məhsulu kimi malondealdehidi (MDA), katalaza, qlutation-peroksidaza (QPO) və antioksidant fəallığı (AOF) qan zərdabında təyin edilmişdir.

β -defensin-2 təyini üçün nəcis uşağın həyatının 3, 7, 15 və 30-cu günləri, immunferment analizi xüsusi (ELISA Kit İmmundiaqnostik, Bensheim, Germany) dəst ilə aparılmışdır. Nəcisin makroskopik xarakteristikası Bristol şkalasına əsasən təyin edilmişdir. Bağırsaq mikroflorası R.V.Epişteyn-Litvakın kəmiyyət üsulu ilə öyrənilmişdir.

Müayinəyə cəlb olunan uşaqların vəziyyətinin ağırlığı erkən neonatal dövrdə NEOMOD və SNAP-PE şkalasına əsasən təyin edilmişdir. Bu şkala yenidoğulanların reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsində müalicə alan müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda xəstəliyin xarakterindən asılı olmayaraq körpənin vəziyyətinin ağırlıq dərəcəsini təyin etmək üçün təklif olunmuşdur.

1 yaşa qədər uşaqların psixomotor inkişafını qiymətləndirmək üçün DENVER II skrininq testindən istifadə olunmuşdur.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsüyyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Statistik göstəricilər arasında fərqi müəyyən etmək üçün qeyri-parametrik U-Uilkokson (Mann-Uitni) (2 sıra halında) və KU-Kruskal-Uollis (sıraların sayı 2-dən çox olduqda) meyarlarından, keyfiyyət analizi

aparmaq üçün χ^2 meyarından (Pirsonun müvafiqlik əmsalı) istifadə olunmuşdur. Korrelyasiya analizi aparmaq üçün Spirmen korrelyasiya əmsalı hesablanmış və alınmış əmsalın dürüstlüyü qiymətləndirilmişdir. Diaqnostik testin keyfiyyəti haqqında fikir yürütmək üçün onun həssaslıq və spesifikliyi ROC analizi ilə müəyyən edilmişdir.

Bütün hesablamalar EXCEL-2010 elektron cədvəlində və SPSS-20 paket programında aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda cəmləşdirilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Bətdaxili inkişafın bütün dövrlərində gələcək uşağın üzv və sistemlərinin çox mürəkkəb formalaşması prosesi gedir, bu səbəbdən dölün müxtəlif hestasiya yaşlarında və doğuş vaxtı anaların sağlamlıq vəziyyətinin qorunması müasir səhiyyənin ən aktual problemlərindən biridir. Bütün bunlar tibbi-sosial xarakter daşıyaraq perinatal patologiyaların daha dərinədən öyrənilməsinə qarşıya məqsəd qoyur.

Tədqiqata perinatal asfiksiya keçirmiş, erkən neonatal dövrdə reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsinə daxil olmuş 224 yenidoğulan (128 vaxtıdan əvvəl, 96 vaxtında doğulan) uşaq cəlb edilmişdir. Onların hestasiya yaşı 29-41 həftə, bədən kütləsi 950-4200 qr, boyu 34-53 sm arasında tərəddüd etmişdir. Müayinə olunan uşaqların vəziyyətinin ağırlığı erkən neonatal dövrdə NEOMOD və SNAP-PE şkalasına əsasən müqayisəli şəkildə təyin edilmişdir.

Bütün müayinə olunan uşaqlar MSS-nin müxtəlif perinatal zədələnmələrinin inkişafına görə risk qrupuna aid edilmişdir; onlar “yüksək risk” qrupuna aid analardan doğulmuşdur. Müayinəyə cəlb olunan anaların yaşları arasında bütün qruplarda ciddi fərq müşahidə edilməmiş və $23 \pm 3,2$ yaş təşkil etmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, POZ-un perinatal risk faktorları arasında bətdaxili hipoksiya və perinatal asfiksiya mühüm yer tutur. Belə ki, əsas qrupa daxil olan yenidoğulanların 87,2%-də, müqayisə qrupunun 56,2%-də bətdaxili hipoksiya müəyyən olunmuşdur; perinatal asfiksiya əsas və müqayisə qruplarında müvafiq olaraq 93,6% və 50,5% uşaqlarda qeyd olunmuşdur ki, bu da qruplar arasında statistik əhəmiyyətli fərq olmadığını göstərir.

Əsas qrup yenidoğulanların vəziyyətinin təhlili zamanı TPS, doğuşda asfiksiya, mekonial aspirasiya sindromu, sepsis, anadangəlmə

ürək qüsuru kimi patoloji halların POZ-un inkişafında mühüm rol oynaması müəyyənləşdirilmişdir; bu uşaqların hamısında asfiksiya fonunda MSS-nin müxtəlif dərəcəli zədələnmələri aşkar edilmişdir.

POZ-un inkişafının hestasiya yaşından asılı olaraq təhlil olunması zamanı müəyyən edilmişdir ki, vaxtında doğulan uşaqlarda MSS-nin zədələnməsinin TPS ilə birlikdə rast gəlməsi 72,0%, vaxtından qabaq doğulanlarda - 98,7% təşkil edir.

Müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda POZ-un inkişafının ante- və intranatal faktorlar baxımından təhlil olunması zamanı hamiləliyin fəsadlı gedişini şərtləndirən müştərək patologiyalarla POZ arasında dürust müsbət əlaqə ($r=+0,70$; $p<0,01$) aşkar edilmişdir. Hamiləlik fəsadları arasında rastgəlmə tezliyi və dölün zədələnməsi baxımından ağır fetoplasentar çatışmazlıq ən aparıcı faktor olmuşdur. Həmçinin ağır gedişli hestozlar yenidoğulanlarda POZ-un inkişaf riskini artıran əsas mamalıq patologiyalarından olmuşdur.

Hamiləlik və doğuşun fəsadlı gedişi zamanı müştərək patologiyaların sayı ilə yenidoğulanlarda POZ-u şərtləndirən orqanların miqdarı arasında güclü korrelyasiya əlaqəsi ($r=+0,69$; $p<0,01$) aşkar edilmişdir. Həmçinin sutkalıq diurez, oksigenasiya əmsalı və pH-ın təhlil edilməsi, onların bu sindromun formalaşmasında rolunun müəyyənləşdirilməsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Müayinə olunan bütün yenidoğulan uşaqlarda MSS-nin hipoksik zədələnmələrinin aparıcı sindromları hestasiya yaşından asılı olaraq təhlil olunmuş və müəyyən edilmişdir ki, uşağın həyatının 5-7-ci günü əsas klinik sindrom sütlük sindromu və vegeto-visseral pozğunluqdur, onların rastgəlmə tezliyi daha çox az kütləli- hestasiya yaşı 32 həftə və ondan az olan uşaqlarda (69,6%) qeyd edilmişdir, vaxtında doğulanlarda bu göstərici 25% təşkil etmişdir. Neonatal dövrün dinamikasında nevroloji statusda müşahidə edilən stabilləşmə fonunda bu göstəricilərin rastgəlmə tezliyi azalsa da, həyatın 28-30-cu günü vaxtında doğulan uşaqlarda 3,5 dəfə çox olmuşdur (48,4%). Hestasiya yaşı 32 həftədən az olan ekstremal az çəkili uşaqlarda apnoe və koma halları, həmçinin qıcolma sidromu dürust yüksək olmuşdur ($p<0,01$).

MSS-nin ağır dərəcəli zədələmələri zamanı 47% uşaqda klinik sindromların bir neçəsi birlikdə müştərək müşahidə edilmişdir; ən çox vegeto-visseral pozğunluqlar və sütlük sidromu, hipertenzion-hidrocefal və qıcolma sindromu eyni bir xəstədə müşahidə edilmişdir. MSS-nin ağır hipoksik-işemik zədələmələri aşkar edilən, 34 həftədən əvvəl doğulan

uşaqlarda süstlük sindromu erkən neonatal dövrün sonuna kimi diaqnostik əhəmiyyət daşıyan klinik bir sindrom olaraq qalmışdır. Kəskin adaptasiya dövrünün sonu (5-7-ci gün) süstlük sindromu, koma və apnoe tutmalarının yüksək səviyyədə qalması bu qrup körpələrdə MSS-nin zədələnmələrinin qabarıqlığını göstərir.

PA keçirmiş yenidoğulan uşaqlarda MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələri zamanı qıcolma sindromu əsasən tonik, tonik-klonik və parsial qıcolmalar şəklində təzahür etmiş, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar üçün parsial qıcolma, vaxtında doğulanlar üçün isə tonik-klonik qıcolmalar daha xarakterik olmuşdur.

PA keçirmiş yenidoğulan uşaqlarda vegeto-visseral pozğunluqların klinik manifestasiyası neonatal dövrdə müxtəlif cür olmuş, əksər hallarda dərinin mərmərvari rəngi ilə müşahidə olunmuş, daha çox 30-34 hestasiya həftəsində doğulan uşaqlarda qeyd edilmişdir (83,5%). Qusma, qaytarma və meteorizm neonatal dövrün dinamikasında (5-7-ci gün, 28-30-cu gün) 54,6-60,0% hüdudunda vaxtından əvvəl doğulmuş (32 həftədən az) uşaqlarda tərəddüd etmişdir.

Aparılan klinik müşahidələr PA keçirmiş yenidoğulanlarda MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələrinin çoxsaylı klinik sindromlarla təzahür etdiyini, onların hestasiya yaşından və zədələnmənin ağırlıq dərəcəsindən asılı olduğunu göstərmişdir. Lakin, vaxtından əvvəl doğulmuş, baş beynin ağır struktur zədələnməsi olan körpələrdə MSS-nin zədələnmələrinin xarakterini, ağırlıq dərəcəsini dəqiqləşdirmək, bu prosesin gedişini proqnozlaşdırmaq üçün yüksək həssaslığa malik immunkimyəvi meyarların müəyyən edilməsi zərurəti yaranır.

Aparılan immunkimyəvi tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, baş beynin struktur dəyişiklikləri aşkar olunan körpələrdə bu dəyişikliklər olmayan körpələrlə müqayisədə BDNF-in konsentrasiyası dürüst fərqlənir, bu fərq həm neonatal dövrün dinamikasında, həm də nəzarət qrupu ilə müqayisədə aşkar edilmişdir (cədvəl 1).

IA yarımqrup körpələrdə BDNF-in konsentrasiyası doğulandan sonrakı 1-ci gün $5,51 \pm 0,6nq/ml$ olmuş, nəzarət qrupundan dürüst fərqlənmişdir ($p < 0,01$), erkən neonatal dövrün sonundan başlayaraq tədricən azalmış və neonatal dövrün 28-30-cu günü $4,50 \pm 0,3nq/ml$ ($p < 0,05$) olmuşdur. Gec neonatal dövrdə (14-15, 28-30-cu gün) BDNF-in konsentrasiyası IA yarımqrup uşaqlarda 2A, 3A və 4A yarımqruplardan dürüst ($p < 0,05$) yüksək olmuş, dinamikada dəyişmə eyni xarakterli olmuş, tərəddüd intervalı nisbi aşağı səviyyədə qeyd edilmişdir.

Yenidoğulanlarda MSS-nin hipoksik zədələnmələri zamanı
BDNF-in konsentrasiyasının dinamikası

Qruplar		Həyatın günləri			
		0-1 gün	5 - 7 gün	14 - 15 gün	28 – 30 gün
I qrup (n=24)	1A	5,51±0,6 *** (3,6 – 8,7)	5,25±0,4 *** (2,2 – 7,8)	4,90±0,3 *** (2,2 – 7,4)	4,50±0,3 *** (2,1 – 6,7)
	1B	1,62 ±0,6 (0,9 – 3,7)	1,15±0,2 *** (0,8 – 3,3)	1,02±0,2 *** (0,7 – 2,7)	0,94±0,2 * (0,6 – 3,5)
II qrup (n=36)	2A	6,21±0,7 *** (4,4 – 8,9)	3,81±0,3 (1,4 – 6,1)	3,50±0,4 (1,2 – 5,8)	3,01±0,3 ** (1,3 – 7,2)
	2B	1,52±0,6 (0,7 – 3,3)	3,10±0,3 (1,2 – 5,5)	2,82±0,3 (0,9 – 7,1)	2,69±0,2 ** (1,4 – 4,9)
III qrup (n=30)	3A	4,68 ±0,6 ** (2,5 – 7,1)	4,24±0,4 (2,1 – 7,4)	3,76±0,3 (1,6 – 7,2)	3,20±0,2 *** (1,5 – 5,7)
	3B	6,81±1,2 *** (3,8 – 8,9)	6,12±0,8 *** (3,2 – 8,9)	5,20±0,7 *** (3,1 – 7,5)	4,65±0,5 *** (1,8 – 7,5)
IV qrup (n=32)	4A	3,24 ±0,6 (2,2 – 5,5)	2,76±0,2 * (1,0 – 6,4)	2,32±0,2 * (0,9 – 5,4)	2,02±0,2 (0,8 – 5,5)
	4B	8,66±2,6 *** (4,4 – 10,5)	7,10±1,0 *** (3,5 – 9,7)	6,70±0,9 *** (1,9 – 9,9)	6,36±0,8 *** (3,3 – 10,2)
Nəzarət qrupu (n=30)		2,61±0,24 (1,9 – 3,6)	3,40±0,21 (2,6 – 4,2)	3,23±0,20 (2,5 – 3,8)	1,70±0,21 (0,6 – 2,9)

Qeyd: nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə fərqin statistik dürüslüyü:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Eyni hestasiya yaşına malik hər bir qrupun ayrı-ayrı yarımqrupları arasında müqayisə apardıqda müəyyən edilmişdir ki, baş beynin struktur dəyişikliyi olan körpələrlə (B-yarımqruplar) struktur dəyişikliyi olmayan A-yarımqrup körpələr arasında müəyyən fərq mövcuddur.

Müqayisə zamanı daha qabarıq fərq 1-ci gün I, II və IV qrupun A və B yarımqrupları arasında olmuşdur (cədvəl). I qrupda bu fərq dinamikada artmış, neonatal dövrün sonu 4 dəfəyə bərabər olmuşdur ($4,50 \pm 0,3$; $0,94 \pm 0,2$). 1B və 3B, 1B və 4B yarımqrupları arasında fərq qabarıq olmuş (4-5 dəfədən çox) və dinamikada davam etmişdir.

Baş beynin struktur dəyişikliyi olmayan A yarımqrup (1A, 2A) uşaqlarda BDNF-in konsentrasiyası nəzarət qrupdan 2 dəfə çox olmuş, neonatal dövrün dinamikasında tədricən azalmış, lakin neonatal dövrün sonu – 28-30-cu gün dürüst yüksək olaraq qalmışdır ($4,50 \pm 0,3$; $p < 0,05$; $3,01 \pm 0,3$; $p < 0,05$)

Tədqiq olunan neyrospesifik zülalın konsentrasiyası həm də beynin zədələmələrinin xarakterindən asılı olaraq dəyişmişdir; MSS-nin hipoksik-hemorragik zədələnmələri zamanı (İVQ, PVQ) antigenin konsentrasiyası neonatal dövrün dinamikasında dürüst azalmış ($p < 0,01$), lakin BDNF-in səviyyəsi İVQ olan körpələrdə nəzarət qrupundan 2 dəfə çox olmuş, PVL olan yenidoğulanlarda bu neyrotrofik zülalın konsentrasiyası başlanğıc göstəricilərlə müqayisədə dürüst aşağı olmuşdur ($p < 0,01$). Qeyd etmək lazımdır ki, BDNF-in maksimal səviyyəsi kardiorespirator, hemodinamik və metabolik pozğunluqların qabarıq təzahür etdiyi günlərdə müşahidə edilmişdir. Ümumi klinik vəziyyətin və adaptasiya mexanizmlərinin stabil-ləşməsi fonunda BDNF-in dinamikada tədricən azalması qeyd edilmişdir.

Çox az və ekstremal az çəki ilə doğulan, aşağı hestasiya yaşlı (32 həftədən az) morfofunktional yetişməmiş körpələrdə BDNF-in aşağı səviyyəsi, çox güman ki, neyronların əsas həyatı vacib funksiyasını qorumasını-neyrotrofik təsir göstərməməsi ilə əlaqədardır. Müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda BDNF-in fərqli konsentrasiyası sinir toxumasının zədələnmələrini daha obyektiv və adekvat qiymətləndirməyə imkan verir.

Qeyd olunan qarşılıqlı asılılıq göstərir ki, postnatal adaptasiya prosesində baş verən dəyişikliklər baş beyin toxumasında böyümə və differensiasiya proseslərində ciddi tərəddüdlərlə təzahür edir. Müxtəlif ante- və intranatal faktorlar təsirindən uşağın həyatının 1-ci həftəsində beyində autorequlyasiya və likvorodinamikada pozulmalar BDNF-in hədsiz artıq miqdarda qan cərəyanına keçməsinə səbəb olur.

PA keçirmiş yenidoğulanlarda MSS-nin ilkin zədələnmələri fonunda inkişaf etmiş POZ zamanı beynin neyrotrofik faktoru (BDNF) ilə yanaşı damar endotelial böyümə faktorunun (VEGF) erkən diaqnostik və proqnostik əhəmiyyəti öyrənilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, hestasiya yaşı 29-31 həftə arasında olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda VEGF-in konsentrasiyası nəzarət qrupundan əhəmiyyətli dərəcədə aşağı səviyyədə $86,5 \pm 9,1$ mkq/l ($p < 0,01$), hestasiya yaşı 32-34 həftə arasında olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda $119,14 \pm 11,4$ mkq/l, hestasiya yaşı 35-37 həftə arasında olan vaxtından əvvəl doğulan (III qrup) uşaqlarda $232,0 \pm 14,8$ mkq/l, IV qrup (hes.yaşı 38-41) olan uşaqlarda $242,0 \pm 12,7$ mkq/l səviyyəsində olmuşdur. Bu antigenin konsentrasiyası nəzarət qrupuna daxil olan yenidoğulanlarda 118 mkq/l-dən - 395 mkq/l arasında tərdəd edilmişdir.

Neonatal dövrün dinamikasında vaxtında doğulan uşaqlar istisna olmaqla bütün yenidoğulanlarda VEGF-in konsentrasiyası 2 dəfədən çox artmışdır ki, bu çox güman ki, orqanizmin hipoksik-işemik zədələnməyə qarşı cavab reaksiyasıdır. Belə ki, əsas qrupa aid olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda VEGF-in konsentrasiyası dinamikada artsa da, nəzarət qrupu səviyyəsinə çatmamışdır. Sonuncu vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda hipoksiyanın daha dərin zədələyici təsirə malik olmasına və kompensator imkanların daha tez tükənməsinə dəlalət edir.

Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda, xüsusilə çox az çəkili uşaqlarda erkən neonatal dövrdə (1-3gün) angiogenezin əsas aktivatoru olan VEGF-in konsentrasiyasının çox yüksəlməməsi, yəqin ki, bu uşaqlarda mikrosirkulyator pozğunluqların tədricən inkişaf etməsi ilə əlaqədardır. Həmçinin müəyyən edilmişdir ki, neyrosonoqrafiyada struktur patologiya aşkar olunan uşaqlarda bu antigenin səviyyəsi dinamikada yüksəlir (21-ci gün 2 dəfə), lakin işemik-hemorragik dəyişikliklər aşkar olunan uşaqlarda isə VEGF-in səviyyəsi dinamikada tədricən azalır, 21-ci gün bu azalma 2,1-2,8 dəfəyə bərabər olur.

Müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda VEGF-in səviyyəsində baş verən dəyişikliklərin təhlilindən belə nəticə əldə etmək olar ki, struktur dəyişiksiz hipoksik zədələnmələr zamanı bu antigen az əhəmiyyət daşıyır; struktur dəyişikliklərin bərpa dövründə isə onun rolu yüksəlir. Ona görə də yenidoğulan körpələrdə həyatının ilk günlərində VEGF-in səviyyəsi proqnostik əhəmiyyət daşıyır, lakin

erkən neonatal dövrün sonu onun səviyyəsinin enməsi yenidoğularda posthipoksik struktur dəyişikliklərin formalaşmasını proqnozlaşdırmağa imkan verir.

Qeyd olunanlarla yanaşı, PA keçirmiş, ilkin olaraq MSS-nin hipoksik zədələnməsi fonunda POZ inkişaf etmiş yenidoğularda neyrospezifik enolazanın (NSE) klinik əhəmiyyəti-erkən diaqnostik və proqnostik imkanları təhlil olunmuşdur.

Müəyyən edilmişdir ki, NSE-nin qan zərdabındakı konsentrasiyasının dinamikada dəyişilməsi bütün qruplarda eyni istiqamətli olmuş, doğulandan sonrakı 1-3-cü gün qeyd olunan yüksək səviyyə 5-7-ci gün bir qədər yüksəlmiş, 2-ci həftədən başlayan azalma neonatal dövrün sonuna kimi (28-30 cu gün) davam etmişdir. Neonatal dövrün başlangıç və son dövrlərində NSE-nin konsentrasiyası bütün qruplarda bir-birindən dürüst fərqlənmiş, ($p < 0,01$) geniş diapazonda tərəddüd etməklə zədələnmənin xarakterindən asılı olaraq dəyişmişdir.

Neyrosoqrafiyada struktur patologiya aşkar olunan bütün körpələrlə müqayisədə NSE-nin konsentrasiyası 1-3-cü gün 2 dəfədən çox yüksək olmuş, bu fərq neonatal dövrün dinamikasında davam etmiş, hestasiya yaşı artdıqca daha qabarıq müşahidə olunmuşdur.

2-ci qrupun hər iki yarımqrupunda (A və B) NSE-nin səviyyəsinin III və IV qrupların eyni yarımqrupları ilə müqayisədə yüksək səviyyədə olması, çox güman ki, neyroqliya hüceyrələrinin bu qrup uşaqlarda antenatal dövrdə zədələnməsi ilə əlaqədardır

Struktur patologiya aşkar olunan yenidoğulanlar arasında ən yüksək səviyyə hestasiya yaşı 32 həftədən az olan yenidoğularda (I qrup) qeyd edilmiş, uşağın həyatının 5-7-ci günü $48,0 \pm 8,8$ ng/ml-ə bərabər olmuşdur.

Çox az çəki ilə doğulan (29-31 hestasiya həftəsi) uşaqlarda NSE-nin konsentrasiyasının yüksək səviyyədə olması və dinamikada davam etməsi yəqin ki, bir tərəfdən, baş beynin morfofunksional yetkinsizliyi ilə, digər tərəfdən bu qrup uşaqlarda MSS-nin ağır zədələnmələrinin formalaşması və mikroqliyanın aktiv proliferasiyası ilə əlaqədardır. Həmçinin, vaxtından əvvəl doğulmaya səbəb olan qeyri-qənaətbəxş antenatal faktorlar, xüsusilə perinatal asfiksiya fonunda aktiv formalaşmalı olan neyron və astrositlərin membranı zədələnir və nəticədə NSE-nin beyindən yüksək konsentrasiyada qana keçməsi baş verir.

İntraventrikulyar qansızması (İVQ) olan uşaqlarda (I qrup) NSE-nin konsentrasiyası uşağın həyatının 1-ci həftəsi yüksək səviyyə

yədə olmuş, 42,0-64,0 ng/ml hüdudunda tərəddüd etmiş, 2-ci həftədən başlayaraq kəskin azalmış (1,6 dəfə), başlanğıc (1-3) və son günlərdəki (14-21-cü gün) konsentrasiyası (48,8±2,8 və 39,2±2,4) müqayisədə dürüst fərqlənmişdir ($p < 0,01$).

Hemorragik zədələnmədən fərqli olaraq, işemik zədələnməsi (PVL) olan uşaqlarda (2-ci qrup) NSE-nin konsentrasiyası neonatal dövrün dinamikasında tədricən artmış, 14-21-ci gün bu artım 2 dəfəyə bərabər olmuşdur.

I qrup uşaqlarda NSE-nin konsentrasiyasında baş verən dəyişikliklər 5-7 –ci gün “pik” səviyyəyə çatmış (56,4±3,6ng/ml) və sonra kəskin azalmış (39,2 ±2,4 ng/ml), bu çox güman ki, beyin parenximasında hemorragik zədələnmə və neyroqliya hüceyrələrinin qansızma ocağında məhv olmanın tez baş verməsi ilə əlaqədardır. Digər tərəfdən, İVQ, bir qayda olaraq, beyin qan cərəyanında autorequlyasiya pozulması fonunda serebral dinamikada yaranan hiperperfuziya nəticəsində baş verir. II qrup uşaqlarda PVL fonunda NSE-nin neonatal dövrün sonu (14-21-ci gün) yüksək səviyyədə qalması (42,8±3,0ng/ml) yəqin ki, bu qrup uşaqlarda autoimmün proseslərin inkişafı nəticəsində baş verən proseslərin astroqlioz və sonradan astrositlərin disfunksiyası ilə əlaqədardır

Tədqiqat zamanı MSS-nin hipoksik zədələnmələrinin ağırlıq dərəcələri ilə NSE-nin konsentrasiyası arasında güclü mənfi korrelyasiya əlaqəsi müəyyən edilmişdir ($r = -0,71$; $p < 0,01$); bu əlaqə hestasiya yaşı 31 həftədən az olan uşaqlarda daha qabarıq olmuşdur ($r = -0,79$; $p < 0,01$). Sonuncu MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələrinin rastgəlmə tezliyinin hestasiya yaşından asılı olduğunu bir daha təsdiq etmişdir.

Qeyd olunanlar PA keçirmiş, ilkin olaraq MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələri fonunda POZ inkişaf etmiş yenidoğulanlarda NSE-nin diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətini əks etdirir.

Tədqiqatlarla həm vaxtında və həm də vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda POZ zamanı hemopoezdə baş verən dəyişikliklər araşdırılmışdır.

Müəyyən edilmişdir ki, POZ aşkar olunan bütün uşaqlarda hemopoezdə 3-cü günlə müqayisədə 28-ci gün bütün göstəricilərdə (limfosit və trombositlər istisna olmaqla) azalma baş verir.

Neonatal dövrün sonu vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda anemiya vaxtında doğulan uşaqlara nisbətən 2 dəfə çox müşahidə olunmuşdur. Həmçinin bu dövrdə 38% halda vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda monositopeniya müşahidə edilmişdir.

Qeyd olunanlarla yanaşı, POZ olan yenidoğulanlarda leykoformulanın inteqral əmsalları – NLƏ, NMƏ, LMƏ neonatal dövrün dinamikasında ciddi dəyişikliklərə məruz qalır. Daha qabarıq dəyişikliklər NMƏ səviyyəsində və LMƏ səviyyəsində xüsusilə vaxtından əvvəl doğulan (2-ci qrup) uşaqlarda müşahidə olunmuşdur. Bu əmsalların dinamikada dəyişilmələrinin təhlili göstərir ki, POZ aşkar olunan yenidoğulanlarda effektor hüceyrələrin funksiyasının ləngiməsi fonunda makrofaqal- mikrofaqal sistemin mürəkkəb immunoloji pozğunluqları ilkin zədələnmiş orqanın (orqanların) ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq təzahür edir.

Bu dəyişikliklərin vaxtında aşkar edilməsi ilə POZ-un gedişini müəyyənləşdirmək və inkişaf edə biləcək fəsadların qarşısını almaq olar.

Növbəti mərhələdə PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı orqanizmdə baş verən dəyişikliklərin xarakterini daha dəqiq qiymətləndirmək üçün geniş təsir spektrinə malik olan bioloji aktiv maddə - serotoninin konsentrasiyası neonatal dövrün dinamikasında təyin olunmuşdur.

Aparılmış müayinələr göstərmişdir ki, əsas qrup yenidoğulanlarda serotoninin konsentrasiyası neonatal dövrün dinamikasında nəzarət qrupu yenidoğulanlarla müqayisədə müxtəlif istiqamətli dəyişikliklərə məruz qalır; 5-7-ci gün serotoninin səviyyəsi əsas qrup yenidoğulanlarda nisbi aşağı, müqayisə qrupu yenidoğulanlarda isə yüksək olmuşdur ($p < 0,01$).

Neonatal dövrün 24-28-ci günü əsas qrup yenidoğulanlarda serotoninin səviyyəsi 5-7-ci günə müqayisədə 2 dəfə və daha çox artmasına baxmayaraq nəzarət qrupu göstəricilərinin səviyyəsinə çatmamış və ondan dürüst fərqlənmişdir ($p < 0,01$).

Serotoninin konsentrasiyası həm əsas, həm də müqayisə qrupuna daxil olan yenidoğulanlarda nəzarət qrupundan xeyli aşağı, vaxtında doğulanlarda isə xeyli yüksək olmuşdur.

Həmçinin müəyyən edilmişdir ki, həm vaxtında, həm də vaxtından əvvəl doğulanlarda serotoninin konsentrasiyası aparıcı klinik sindromlardan asılı olaraq təzahür edir; sütlük sindromu zamanı serotoninin konsentrasiyası hər 2 qrup yenidoğulanlarda 5-7-ci gün nəzarət qrupu ilə müqayisədə aşağı səviyyədə olmuş ($p > 0,01$), 24-28-ci gün nəzarət qrupu yenidoğulanların səviyyəsinə çatmamış və ondan dürüst fərqlənmişdir ($p < 0,01$).

Nevroloji simptomların xarakterindən asılı olaraq serotoninin səviyyəsində qeyd olunan müxtəlif istiqamətli dəyişikliklər - sütlük

sindromu zamanı azalma, oyanıqlıq sindromu zamanı artma, bu neyro-mediatorun MSS-də oyanıqlığı tənzimləyici rolu ilə əlaqədardır.

Daha qabarıq dəyişikliyin vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda müşahidə olunması, bir tərəfdən, beynin morfofunkSIONAL yetişməməzliyi, sinir sisteminin yuxarı şöbələrində mielinizasiya olmuş neyronların az olması ilə, digər tərəfdən, bu qrup uşaqlarda kompensasiya imkanlarının az olması ilə əlaqədardır.

Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidöğulanlarda serotoninin səviyyəsi ilə NEOMOD şkalasının erkən neonatal dövrdəki maksimal qiyməti arasında dürüst korrelyasiya əlaqəsi müəyyən edilmişdir ($p < 0,01$); erkən neonatal dövrdə uşağın vəziyyəti nə qədər ağırdırsa, serotoninin səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında o qədər aşağıdır. Serotoninin səviyyəsi həmçinin ağciyərlərin süni ventilyasiyasının müddəti ($r = -0,61$; $p < 0,01$), inotrop müalicə ($r = +0,51$; $p < 0,01$), periferik qanda trombositlərin miqdarı ($r = +0,69$; $p < 0,01$) ilə statistik dürüst korrelyasiya əlaqəsinə malikdir. Bütün qeyd olunanlar poliorqan zədələnmələrinin xarakterik əlamətləri kimi təzahür etmişdir; ona görə də bu geniş spektrli bioloji aktiv maddənin perinatal asfiksiya keçirmiş yenidöğulanlarda poliorqan zədələnmələrin əlavə biokimyəvi meyarı kimi təyin edilməsi məqsədəuyğundur.

Tədqiqat zamanı PA keçirmiş, POZ aşkar olunan müxtəlif hestasiya yaşlı yenidöğulanlarda LPO göstəriciləri (MDA, Katalaza, QPO) və AOF-in səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında öyrənilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, perinatal asfiksiya keçirmiş yenidöğulanlarda LPO və AOF-nin səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında nəzarət qrupu yenidöğulanlarla müqayisədə müxtəlif istiqamətli dəyişikliklərə məruz qalır; 5-7-ci gün MDA, katalaza, QPO-nun səviyyəsi nəzarət və müqayisə qrupundan dürüst yüksək ($p < 0,01$), AOF-in səviyyəsi isə nəzarət qrupundan dürüst aşağı ($p < 0,01$) olmuşdur. Neonatal dövrün dinamikasında əsas qrup yenidöğulanlarda LPO göstəricilərinin səviyyəsində azalma, AOF-in səviyyəsində artma müşahidə edilsə də, bu göstəricilər nəzarət qrupundan dürüst fərqlənmişdir ($p < 0,01$).

Həmçinin müəyyən edilmişdir ki, LPO göstəriciləri və AOF səviyyəsi aparıcı klinik sindromlardan asılı olaraq dəyişir. Belə ki, süslük sindromu zamanı MDA-nın konsentrasiyası həm vaxtında doğulanlarda, həm də vaxtından əvvəl doğulanlarda 5-7-ci gün nəzarət qrupundan dürüst yüksək səviyyədə olmuş ($p < 0,01$), neonatal dövrün sonu normallaşmamış və dürüst yüksək səviyyədə qalmışdır ($p < 0,01$); bu dəyişikliklər baş

beyində struktur patologiyası olan (intra-periventikulyar qansızma, PVL) yenidoğulanlarda daha qabarıq müşahidə edilmişdir.

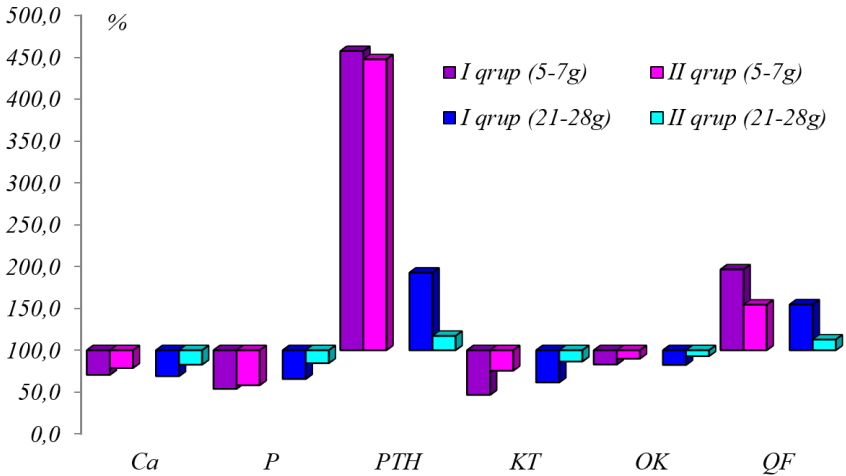
Bütün müayinə olunan yenidoğulanlarda həyatın 5-7-ci günü AOF həm süstlük, həm də oyanıqlıq sindromu zamanı sağlamlarla müqayisədə aşağı səviyyədə olmuşdur, vaxtından əvvəl doğulanlarda xüsusilə süstlük sindromu zamanı bu göstərici neonatal dövrün sonuna kimi daha aşağı səviyyədə olmuşdur. Qeyd olunanlar bu qrup yenidoğulanlarda, bir tərəfdən, beynin morfofunksional yetişməməzliyi və baş beynin yuxarı şöbələrində mielinizasiya olmuş neyronların az olması ilə, digər tərəfdən, onlarda orqanizmin ümumi kompensasiya imkanlarının məhdud olması ilə əlaqədardır.

Tədqiqatın gedişində müayinə olunmuş yenidoğulanlarda NEOMOD şkalası ilə LPO göstəriciləri və AOF arasında mövcud olan korrelyasiya əlaqələri araşdırılmış və müəyyən edilmişdir ki, uşağın erkən neonatal dövrdə vəziyyəti nə qədər ağırdırsa, AOF-in səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında o qədər aşağı, MDA isə o qədər yuxarı olur. Neonatal dövrün 5-7-ci günü AOF ilə ağciyərin süni ventilyasiya müddəti ($r = -0,59$; $p < 0,01$), MDA ilə orta AT səviyyəsi və inotrop müalicə ($r = +0,62$; $p < 0,01$, $r = +0,51$; $p < 0,01$ müvafiq olaraq) katalaza ilə oksigenoterapiya ($r = +0,64$; $p < 0,01$), QPO ilə tam enteral qidalanmaya keçmə vaxtı ($r = +0,52$; $p < 0,05$) arasında statistik dürüst korrelyasiya əlaqələri müəyyən edilmişdir. Qeyd olunanları ağır perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda polioqran zədələnmələrin xarakter klinik-parametrik meyarları hesab etmək olar.

PA keçirmiş, POZ olan müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda osteogenez markerlərinin (PTH,KT,OK,QF) konsentrasiyası neonatal dövrün dinamikasında tədqiq edilmiş və onun klinik əhəmiyyəti təyin edilmişdir. Əsas qrup yenidoğulanlarda PTH və QF-nin səviyyəsi yüksəlir, KT və OK-nin səviyyəsi isə aşağı enir. Göstərilən biomarkerlərin səviyyələri NEOMOD şkalası ilə qiymətləndirmənin nəticələrindən asılı olaraq uşağın vəziyyətinin ağırlığına görə təzahür edir; ən yüksək səviyyə uşağın həyatının 5-7-ci günü qeyd edilir, PTH nəzarət qrupundan 4 dəfə, QF- isə 2 dəfə yüksək olmuşdur.

Digər göstəricilərin (KT, OK) səviyyəsi erkən neonatal dövrün sonu (5-7-ci gün) nəzarət qrupundan aşağı olmuşdur; daha qabarıq dəyişiklik KT-nin səviyyəsində qeyd edilmişdir ($p < 0,01$). OK-nin miqdarının vaxtında doğulanlarda yüksək, vaxtından əvvəl doğulanlarda, xüsusilə 32 hestasiya həftəsindən kiçik yaşlı uşaqlarda aşağı olması bu osteogen faktorların əmələ gəlməsini ləngidən çoxsaylı bətdaxili səbəblərlə, başqa sözlə, morfofunksional yetkinsizliklə əlaqədardır.

Osteogenez markerlərinin dinamik izlənməsi zamanı müəyyən edilmişdir ki, bu biomarkerlərin konsentrasiyaları normallaşmır; əsas qrupda bütün göstəricilər nəzarət qrupundan dürüst ($p < 0,01$) fərqlənir ki, bu da POZ olan yenidoğulanlarda osteogenez prosesinin ciddi dəyişikliklərə məruz qalmasını göstərir və onların sümük sistemində müxtəlif patoloji proseslərin inkişafına zəmin yaratdığını təsdiq edir (şəkil 1).



Şəkil 1. Vaxtından qabaq doğulan uşaqlarda osteopeniyanın diaqnostik göstəricilərinin dinamikası (nəzarət – 100%).

Bud-çanaq oynaqının displaziyası olan uşaqlarda QF və KT dürüst yuxarı olması, raxitin erkən manifestasiyası zamanı PTH, KT, OK, QF dürüst aşağı olması xarakterikdir ($p < 0,01$). Qeyd olunanlar vaxtından əvvəl doğulanlarda daha qabarıq nəzərə çarpmışdır. Bu dəyişikliklərin erkən neonatal dövrdə qiymətləndirilməsi osteogenez prosesinin gec neonatal və daha sonra formalaşması üçün əhəmiyyətli məlumatlar verir.

Tədqiqatın növbəti mərhələsi perinatal asfiksiya keçirmiş, POZ aşkar olunan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda osteopeniyanın erkən diaqnostikası və inkişafının risk faktorlarını müəyyən etməkdən və sümük toxumasının remodelləşməsini qiymətləndirməkdən ibarətdir.

Müayinə olunan vaxtından əvvəl doğulanlarda osteopeniyanın diaqnostik markerləri neonatal dövrün dinamikasında tədqiq olunmuşdur.

Müəyyən edilmişdir ki, əsas qrup yenidoğulanlarda Ca ümumi səviyyəsi nəzarət qrupundan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmiş, onun neonatal dövrün sonu ən aşağı səviyyəsi ($1,76 \pm 0,06$) əsas qrupa daxil olan morfofunksional yetişməmiş uşaqlarda müşahidə edilmişdir. Qeyd olunan hipokalsemiya hipofosfatemiya ilə müşayiət olunmuşdur. Çox güman ki, hestasiya yaşı 32 həftədən az olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda böyrəklərin filtrasiya və reabsorbsiya funksiyasının çox aşağı olması, uşaqların vəziyyətlərinin ağırlığı ilə əlaqədar olaraq lazımı qida maddələri ilə təmin olunmaması, bağırsaqların sorulma prosesinin aşağı olması bu mübadilənin tənzim olunmasının çətinləşməsi ilə əlaqədardır.

Sümük toxumasının formalaşmasında əsas rol oynayan mikroelementlərin (Ca, P) neonatal dövrün sonuna kimi aşağı olması PTH səviyyəsindən asılı olmuşdur. PTH bir tərəfdən, qanda Ca və P səviyyəsini yüksəldərək sümük toxumasının rezorbsiyasına səbəb olması, digər tərəfdən isə osteoblastların sintezində iştirak edən osteokalsinin səviyyəsini azaltması ilə əlaqədardır.

OK-nin konsentrasiyasının qan zərdabında 42 ng/ml -dən az olması proqnostik qeyri-qənaətbəxş faktor olub uşağın sonrakı inkişafı, onun sümük sisteminin formalaşması haqqında məlumat verir.

Müəyyən edilmişdir ki, OK-nin konsentrasiyası aşağı olan uşaqlarda kiçik əmgəyin və sagital tikişin açıq qalması, böyük əmgəyin kənarlarının yumşaq olması daha çox rast gəlinir.

Həmçinin PTH-ın konsentrasiyası ilə başın dairəsi ($r = -0,65$; $p < 0,01$), döşün dairəsi ($r = -0,62$; $p < 0,05$) arasında əks əlaqə mövcuddur. Eyni zamanda QF-nin qan zərdabında konsentrasiyası ilə doğularkən uşağın boyu arasında əks korrelyasiya əlaqəsi müəyyən edilmişdir ($r = -0,48$; $p < 0,05$) ki, bu vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda osteogenez prosesinin intensivliyinin artdığını göstərir. Sonuncu öz növbəsində PTH-ın sümük remodelləşməsinə müxtəlif istiqamətli təsir göstərməsi ilə əlaqədardır.

Katamnestik müşahidələr nəticəsində əsasən osteopeniyanın inkişafına zəmin yaradan aşağıdakı risk faktorları müəyyən olunmuşdur :

- doğularkən uşağın çəkisinin 1500 q -dan az olması;
- 2 həftə və çox parenteral qidalanmada saxlanması;
- hipofosfotemiya, hipokalsemiyanın neonatal dövrün sonuna kimi saxlanması;

- OK konsentrasiyasının neonatal dövrdə aşağı səviyyədə qalması;
- QF neonatal dövrün sonuna kimi yüksək səviyyədə qalması.

Klinik müşahidələr göstərmişdir ki, sümük toxumasının rezorbsiyasının yüksəlməsi və onun remodelləşməsinin zəifləməsi göstərilən risk faktorlarına malik vaxtından əvvəl doğulan uşaqların morfofunktional yetişməməzliyi fonunda inkişaf edir; bağırsaqlardan sorulma prosesinin aşağı səviyyədə olması, böyrəklərin reabsorbsiya və filtrasiya funksiyasının aşağı olması nəticəsində osteopeniya formalaşır.

Tədqiqatda qeyd olunanlarla yanaşı perinatal asfiksiya keçirmiş, POZ aşkar olunan müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin inkişafının erkən diaqnostik fekal meyarını müəyyənləşdirmək üçün nəcisdə β -defensin-2-nin səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında öyrənilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, əsas qrupa daxil olan həm vaxtında və həm də vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda HBD-2-nin konsentrasiyası neonatal dövrün dinamikasında [1, 7, 15, 30-cu gün] nəzarət qrupun göstəricilərindən dürüst yüksək olur, daha qabarıq fərq 3-cü gün qeyd edilir. MSS-nin struktur zədələnməsi fonunda inkişaf etmiş intestinal distres sindromu olan yenidoğulanlarda HBD-2-nin konsentrasiyası daha yüksək- nəzarət qrupundan 3 dəfə çox olmuşdur .

Aparılan diskret- dinamik analiz nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, HBD-2-nin konsentrasiyası vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda 3-cü gün 246,2-257,5 nq/q, 7-ci gün- 173,7-206,9 nq/q, 15-ci gün 161,5-188,9 nq/q, 30-cu gün 155,2-167,4 nq/q arasında; vaxtında doğulanlarda 3-cü gün 246,2-268,5 nq/q, 7-ci gün- 166,9-255 nq/q, 15-ci gün 161,5-266,6 nq/q, 30-cu gün 155,2-268 nq/q arasında tərəddüd edərək NEK-in inkişaf riski böyükdür.

Klinik immunfermentativ müayinə nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, vaxtında doğulanlarda HBD-2-nin 3-cü gün 257,5nq/q, 7-ci gün 206,9 nq/q -dan çox olması [normadan müvafiq olaraq 3-5 dəfə çox]; vaxtında doğulanlarda 3-cü gün 268 nq/q-dan, 7-ci gün-255 nq/q-dan çox olmasına əsasən[normadan müvafiq olaraq 5-7 dəfə çox] NEK-in diaqnozunu qoymaq olar.

Tədqiqatın növbəti mərhələsində PA keçirmiş, südəmər yaşlı (1 yaşa qədər) uşaqlarda prospektiv olaraq bağırsağ mikroflorasının formalaşması və həzm traktı disfunksiyaları qiymətləndirilmişdir. Klinik müşahidələr göstərmişdir ki, əsas qrupa daxil olan uşaqlarda 66,6% halda laktoral təyin olunmamışdan əvvəl bağırsağ sancıları, metiorizm və nəcisdə dəyişikliklərlə təzahür edən qastrointestinal sindrom qeyd olunur. Müqayisə qrupunda bu sindrom 52,3% halda nəzərə çarpmışdır. Nəcisin

makroskopik olaraq Bristol şkalasına görə qiymətləndirilməsi zamanı 73,8% halda patoloji forma qeyd olunmuşdur; 6-cı tip sıyıqabənzər nəcis üstünlük təşkil edərək 52,3% halda qeyd edilmişdir; nadir halda 5-ci (yumşaq, kiçik qabarcıqlı, bərabər kənarlı) və 4-cü (ilanşəkilli hamar və yumşaq) tip nəcis (26,1% və 19% müvafiq olaraq) qeyd edilmişdir.

Bağırsağ mikrobiosenozunun tədqiqi müqayisəli aspektdə keysəriyyə kəsiyi ilə (əsas qrup) və təbii yolla (müqayisə qrupu) doğulan uşaqlar arasında aparılmış, alınan nəticələr laktoral təyinindən əvvəl, 30 və 60 gün sonra təhlil edilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, laktoral təyinindən əvvəl əsas qrupa daxil olan uşaqlarda lakto- və bifidobakteriyaların defisiti müqayisə qrupu uşaqlarda nisbətən daha qabarıq müşahidə edilir ($p < 0,05$).

Bununla yanaşı enterobakteriyaların, stafilokok aureus və kandidaların rastgəlmə tezliyi müqayisə qrupunda dürüst yüksək olmuşdur ($p < 0,05$). E.Coli defisiti əsas və müqayisə qrupu uşaqlarda müalicədən əvvəl eyni miqdarda olmuş, lakin hemolizedici bağırsağ çöpləri əsas qrup uşaqlarda yüksək səviyyədə qeyd edilmişdir (38%). ŞPM və proteus əsas və müqayisə qrup uşaqlarda bir-birindən dürüst fərqlənməmişdir ($P > 0,05$).

Laktoral təyinindən sonra laktozaneqativ bağırsağ çöpləri təbii yolla doğulan uşaqlarda qeyd edilməmiş, hemolizedici bağırsağ çöplərinin miqdarında dinamikada 3 dəfədən çox azalma qeyd olunmuş, proteus və SPM müəyyən edilməmişdir.

Beləliklə, laktoralın 1 yaşa qədər uşaqlarda preventiv terapiyaya daxil edilməsi bir sıra pozitiv hallarla nəticələnmişdir; yoğun bağırsağın ekosistemində pozitiv dəyişikliklər baş vermiş, uşağın psixomotor və somatik statusu normallaşmışdır.

Tədqiqatda həmçinin perinatal asfiksiya keçirmiş uşaqların katamnezdə psixomotor inkişafı qiymətləndirilmişdir.

Bunun üçün yenidoğulan 180 körpə 1 yaşında Denver testi ilə qiymətləndirilmiş və klinik laborator müayinəyə cəlb olunmuşdur. Test kobud və incə motor, nitq və sosial adaptasiyanı qiymətləndirmək üçün 105 maddədən ibarətdir ki, onun 75-i 3 yaşa qədər uşaqlar üçün müəyyənləşdirilmişdir. Adətən 1 yaşa qədər uşaqlar 20 maddə üzrə teste cəlb edilirilər. Katamnestik müayinəyə cəlb olunmuş uşaqlar 2 həftədən 1 yaşa qədər ayda bir dəfə olmaqla dinamik müşahidəyə cəlb olunmuşdur. Əgər bir göstərici üzrə iki və daha çox əlaməti yerinə yetirmirsə inkişaf ləngiməsi, 2 göstərici üzrə 2 və daha çox əlaməti yerinə yetirmirsə inkişafdan qalmış kimi qiymətləndirilir. Müayinə zamanı uşaqların

obyektiv vəziyyəti, antropometrik göstəriciləri (bədən kütləsi, boy, başın və döşün dairəsi), ümumi klinik göstəricilər və neyrosonografiyanın nəticələri təhlil olunmuşdur.

MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələrinin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq müayinə olunmuş körpələr 3 qrupa bölünmüşdür: 1-ci qrupa MSS-nin yüngül dərəcəli hipoksik-işemik zədələnməsi olan 40 uşaq, 2-ci qrupa orta ağır dərəcəli zədələnmə olan 67 uşaq, 3-cü qrupa MSS-nin ağır dərəcəli hipoksik-işemik zədələnməsi olan 73 uşaq cəlb edilmişdir.

MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələrinin xarakterindən asılı olaraq bütün müayinə olunanlar neyrosonografiyanın nəticələrinə əsasən 2 yarımqrupa bölünmüşdür: A-yarımqrupuna baş beyində struktur patologiyası olmayan, B- yarımqrupuna isə -struktur patologiya aşkar olunan uşaqlar aid edilmişdir.

Katamnezdə müayinə uşaq doğularkən bədən kütləsindən asılı olaraq aparılmışdır: doğularkən bədən kütləsi 1500 q-dan az olan uşaqlar ayda 1 dəfə, bədən kütləsi 1500-2000q arası olan uşaqlar 2 ayda bir dəfə, bədən kütləsi 2000q-dan çox olan uşaqlar isə 3 ayda 1 dəfə dinamik müşahidəyə cəlb olunmuşdur. Vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda psixomotor inkişafın Denver II şkalası ilə qiymətləndirilməsi zamanı ayrı-ayrı istiqamətlərdə - istər motor funksiyada, istərsə də nitqin inkişafı və sosial adaptasiyada geri qalma müşahidə edilmişdir. Yüngül dərəcə zədələnmə zamanı A yarımqrup uşaqlarda nitqin inkişafı və sosial adaptasiyada ləngimə qeyd olmasa da, motor funksiyada ləngimə 16,6-20% halda müşahidə olunmuşdur. B-yarımqrup körpələrdə isə motor funksiyada ləngimə 20-30% hüdudunda tərəddüd etmiş və eyni səviyyədə (20-30%) nitqin inkişafında ləngimə və sosial adaptasiyada geri qalma ilə müşahidə olunmuşdur.

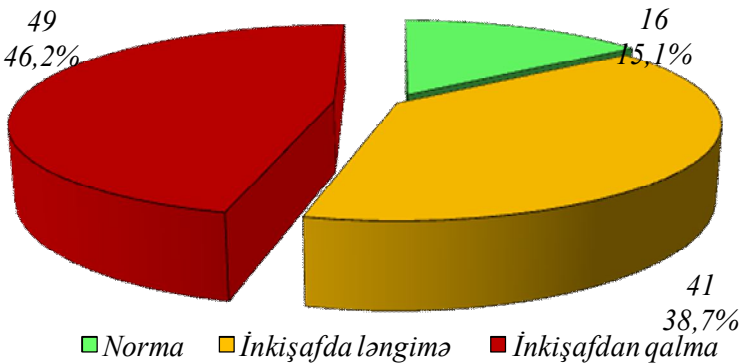
MSS-nin ağır patologiyalarla şərtlənmiş ağır dərəcəli hipoksik-işemik zədələnmələri zamanı motor funksiyasının geri qalması (41,2%) ilə yanaşı nitqin inkişafı və sosial adaptasiyanın əhəmiyyətli dərəcədə ləngiməsi (45,9% və 63,5% müvafiq olaraq) qeyd edilmişdir.

Denver II testinə əsasən ayrı-ayrı qiymətləndirmə meyarları üzrə ləngimə qeyd edilən körpələrin neonatal dövrdə neyrosonografiya göstəricilərinin nəticələrini araşdırdıqda ən çox geri qalma hallarının III dərəcəli intraventrikulyar qansızma (İVQ) hidrosefaliya, beyin parenximasının kistası və nekrozu, ventrikulomeqaliya, periventrikulyar leykomalyasiya (PVL) müşahidə olunan halda baş verməsi müəyyən edilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, psixomotor inkişafın ləngiməsi olan körpələrdə normal inkişaf edən körpələrlə müqayisədə neonatal dövrdə β -defensinin səviyyəsində dürüst dəyişiklik baş verir. Bu dəyişiklik istər doğularkən bədən kütləsi 1500 q-dan az olan uşaqlarda, istərsə də bədən kütləsi 1500-2000q arasında olan uşaqlarda neonatal dövrün dinamikasında dürüst yüksək səviyyədə olmuşdur; daha qabarıq dəyişikliklər (normal inkişaf edən uşaqlarla müqayisədə 2 dəfə çox) I qrupda 30-cu gün, II qrupda 15-ci və 30-cu gün müşahidə ($p<0,01$) edilmişdir.

Beləliklə, müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda neyrospesifik zülalların və β -defensinin səviyyəsində baş verən bu dəyişikliklərin kliniki əhəmiyyətini dinamikada uşağın psixomotor inkişafında təzahür edən kompleks əlamətlər şəklində göstərmiş və retrospektiv-prospektiv olaraq proqnostik dəyərə malik olmasını təsdiq etmişdir .

Tədqiqatın növbəti mərhələsində PA keçirmiş müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulan uşaqlarda POZ-un gedişini proqnozlaşdırmaq üçün klinik- biokimyəvi – immunkimyəvi göstəricilər müqayisəli təhlil edilmiş və proqnostik model hazırlanmışdır.



Şəkil 2. Denver şkalasına uyğun olaraq uşaqların 1 ildən sonra vəziyyəti.

Katamnezdə Denver şkalasına uyğun olaraq uşaqların 44.9%- i normal, 40,8%-i inkişaf ləngiməsi, 14.3%-i inkişafdan qalma kimi qiymətləndirilmişdir (şəkil 2). Alınan nəticələr neonatal dövrdə aparılmış ilkin biokimyəvi- immunkimyəvi göstəricilərlə tutuşdurulmuşdur; bu göstəricilər arasında fərqi aşkar etmək üçün Kraskel- Uollismeyarından istifadə olunmuşdur (cədvəl 2).

Cədvəl 2

Denver şkalasından asılı olaraq vaxtından əvvəl doğulanlarda
ilkın biokimyəvi-immunkimyəvi göstəriciləri.

Göstəricilər	Qruplar			χ^2	p _{KU}
	Nəzarət qrupu (n=14)	IA qrupu (n=14)	I B qrupu (n=35)		
Parathormon, pq/ml	36,1±3,0 (22,6 – 43,2)	292,7±67,5 (50,947 – 12,2)	173,9±25,2 (29,4 – 586,329)	14,666	< 0,001 *
Serotonin, nq/ml	66,5±7,9 (41,2 – 92,2)	54,8±7,0 (23,1 – 97,3)	240,0±23,5 (90,6 – 539)	4,37	0,037 *
β -defensin, nq/q	40,4±4,8 (16,2 – 54,4)	100,4±18,9 (27,6 – 246,2)	133,1±12,1 (50,3 – 269,6)	5,343	0,021 *
VEGF, nq/ml	157,6±28,7 (67 – 287)	311,8±37,5 (190 – 537,1)	161,3±14,2 (68 – 425,3)	0,99	0,32
BDNF, nq/ml	2,61±0,24 (1,9 – 3,6)	6,02±0,96 (0,87 – 11,2)	4,69±1,03 (0,82 – 21,3)	11,563	0,001 *
NSE, mkq/ml	1,49±0,09 (1,2 – 1,8)	11,53±0,83 (6,5 – 15,5)	35,88±1,90 (16,2 – 56,7)	3,804	0,051 *
MDA, nq/ml	2,21±0,29 (1,1 – 3,1)	4,90±0,59 (2,6 – 9,5)	12,22±0,42 (8 – 18,4)	3,386	0,066
Katalaza, nq/ml	8,50±0,76 (5,9 – 11,2)	8,78±0,54 (5,6 – 12,4)	10,71±0,66 (5,9 – 19,4)	0,284	0,594
QPO, nq/ml	136,7±19,0 (57 – 199)	235,5±9,1 (195 – 298)	327,1±11,2 (236,8 – 457,3)	6,518	0,011 *
Ca, mmol/l	2,47±0,08 (2,2 – 2,7)	1,62±0,08 (0,97 – 1,97)	1,48±0,07 (0,72 – 1,94)	0,428	0,513
P, mmol/l	1,69±0,11 (1,35 – 2,1)	1,13±0,07 (0,61 – 1,3)	1,14±0,05 (0,56 – 1,33)	0,788	0,375
Kalsitonin, nq/ml	6,99±0,61 (4,8 – 9,2)	2,77±0,23 (1,7 – 4,7)	3,63±0,30 (1,7 – 10,3)	0,365	0,546
Osteokalsin, nq/ml	57,0±3,1 (45,9 – 68,9)	42,3±1,9 (32,7 – 51,7)	40,3±1,2 (31,2 – 54,8)	2,158	0,142
QF, U/l	124,7±12,8 (89,6 – 175,9)	279,8±23,5 (132,1 – 392,2)	270,9±21,2 (160,5 – 590,5)	11,148	0,001 *

Qeyd: * – Kraskel-Uollis meyarı ilə göstəricilər arasında fərqi statistik dürüslüyü:

Müəyyən edilmişdir ki, müxtəlif inkişaf səviyyələrində olan yenidoğulanlarda öyrənilmiş biokimyəvi- immunkimyəvi göstəricilərdən 7 göstəricinin ilkin səviyyəsi arasında statistik dürüst fərq müşahidə olunur. Bu göstəricilərdən PTH ($x^2 = 14.7$; $p = 0.001$), BDNF ($x^2 = 11.56$; $p = 0.001$), QF ($x^2 = 11.14$; $p = 0.001$) və QPO ($x^2 = 6.51$; $p = 0.011$) daha qabarıq fərqlənmişdir. Növbəti mərhələdə statistik dürüst fərqlənən göstəricilərin son nəticəyə təsirini qiymətləndirmək məqsədi ilə ROC analizi aparılmışdır.

ROC analizi nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, öyrənilən göstəricilər arasında ən yüksək həssaslıq və eyni zamanda spesifikliyə PTH ($S = 0.821 \pm 0.065$; 95% Dİ : 0.0694- 0.947), BDNF ($S = 0.785 \pm 0.065$; 95% Dİ : 0.657- 0.912) və QF ($S = 0.779 \pm 0.066$; 95% Dİ : 0.649-0.910) malikdir. Həmçinin göstəricilər arasında mövcud olan əlaqələri qiymətləndirmək üçün SPSS-20 statistik paketin köməyi ilə korrelyasiya analizi aparılmış, bu zaman PTH ilə BDNF ($r = 0.365$; $p < 0.05$), serotonin ilə β – defensin ($r = 0.391$; $p < 0.05$), NSE ($r = 0.683$; $p < 0.01$) və QPO ($r = 0.662$; $p < 0.001$) arasında, β -defensinlə NSE ($r = 0.474$; $p < 0.01$), QPO ($r = 0.579$; $p < 0.01$) və QF ($r = 0.459$; $p < 0.01$) arasında, NSE ilə QPO ($r = 0.705$; $p < 0.001$) arasında yüksək dürüst əlaqə aşkarlanmışdır.

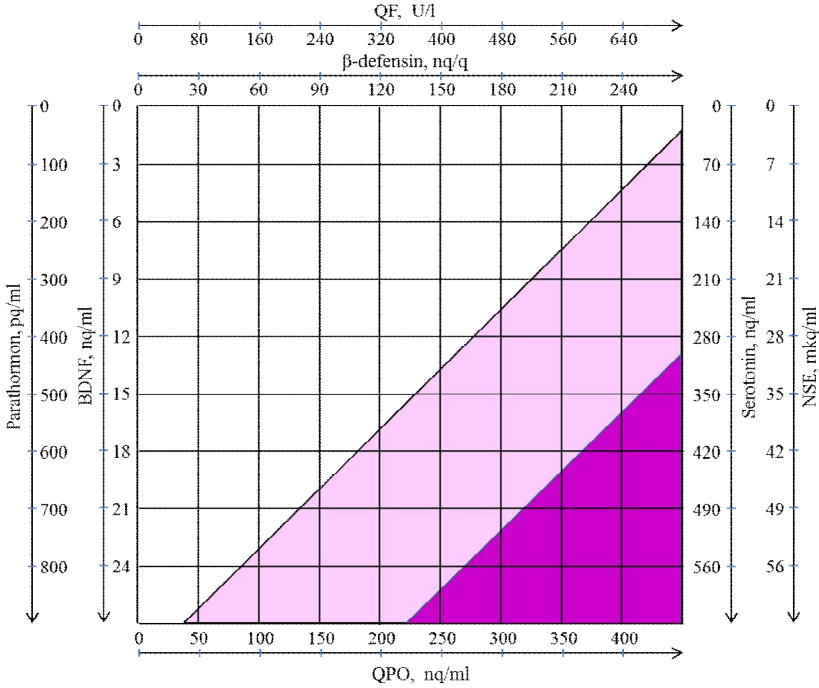
Alınan nəticələrə əsasən PA keçirmiş vaxtından əvvəl və vaxtında doğulmuş uşaqlar üçün çoxölçülü proqnostik normogramma tərtib edilmişdir (şəkil 3). Beləki, PA keçirmiş vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda NSE-nin 35 mq / ml-dan, serotoninin 300 nq /ml- dən, β -defensinin 135 nq /q-dan, QF-nin 340 U/İ-dən , BDNF-in 13 nq/ml-dən , PTH-ın 400pq / ml-dən çox olması zamanı poliorqan zədələnmələrinin inkişaf ehtimalı yüksəkdir.

Anoloji qanunauyğunluqlar vaxtında doğulan uşaqlar üçün də müəyyən edilmişdir. Müxtəlif inkişaf səviyyələrində olan vaxtında doğulanlarda öyrənilən biokimyəvi-immunkimyəvi göstəricilər arasında 8 göstəricinin ilkin səviyyələri arasında statistik dürüst fərqlər müşahidə olunur: parathormon, serotonin, VEGF, BDNF, NSE, Katalaza, QPO və QF.

Bu qrupa aid olan yenidoğulanlarda öyrənilən göstəricilər arasında ən yüksək həssaslığı və eyni zamanda spesifikliyi ilə VEGF ($S = 0,913 \pm 0,036$; 95% Eİ: 0,842–0,983), parathormon ($S = 0,809 \pm 0,058$; 95% Eİ: 0,695–0,924), QF ($S = 0,801 \pm 0,061$; 95% Eİ: 0,683–0,920), BDNF ($S = 0,749 \pm 0,066$; 95% Eİ: 0,620-0,9878) seçilir. Bu qrupa aid olan uşaqların göstəriciləri ara-

sında korrelyasiya analizi aparılmış və proqnostik model hazırlanmışdır.

Beləliklə, PA keçirmiş müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda çoxölçülü proqnostik normoqrammadan istifadə olunması POZ-un gedişi və nəticələri haqqında müfəssəl məlumat verməyə imkan verir.



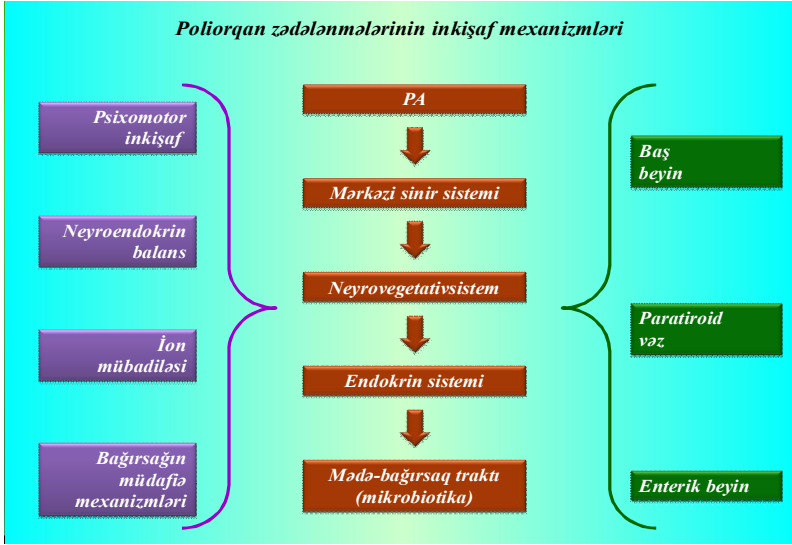
Şəkil 3. Vaxtından əvvəl doğulanlarda POZ-un gedişini proqnozlaşdırmaq üçün çoxölçülü normoqramma.

Aparılmış biometrik təhlillərin nəticələrinə əsasən PA keçirmiş yenidoğulanlarda homeostazı nəzarətdə saxlayan sistemlərdə müşahidə edilən funksional çatışmazlıqlar zamanı POZ-un inkişaf mexanizmləri müəyyənləşdirilmiş və nəticələr sxematik olaraq aşağıda göstərilmişdir (şəkil 4).

PA keçirmiş yenidoğulanlarda ilkin olaraq MSS-nin zədələnməsi fonunda inkişaf etmiş POZ sindromunun katamnezdə psixomotor inkişafın ləngiməsi (Denver testi), neuroendokrin balansın və ion mübadiləsinin pozulması və bağırsaqların müdafiə mexanizmlərində baş verən dəyişilmə

müşahidə olunur. Aparılan müalicə-profilaktika tədbirləri zamanı bu həlqələrin korreksiyası vacibdir.

Bütün qeyd olunanlarla yanaşı MSS-nin ilkin zədələnməsi fonunda POZ aşkar olunan yenidoğulanlarda neyrometabolik terapiyanın (NMT)–meksifinin səmərəliliyi əsaslandırılmışdır.



Şəkil 4. Poliyorqan zədələnmələrinin inkişaf mexanizmləri.

NMT-nin səmərəliliyinin klinik meyarlarına vital funksiyaların bərpa müddəti, neonatal qıcolmaların müddəti və təzahür dərəcəsi, həmçinin stasionarda xəstələrin qalma müddəti aid edilmişdir. Nevroloji statusun qiymətləndirilməsində müfəssəl meyarlardan istifadə olunmuş, “tam yaxşılaşma”, “yaxşılaşma”, bir qədər yaxşılaşma”, “dinamikasız” və “pisləşmə” vəziyyətləri qeyd edilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, əsas qrup yenidoğulanlarda nevroloji statusda dinamikada hərəki aktivlik, şərtsiz reflekslər, əzələ tonusunda “tam yaxşılaşma” və “yaxşılaşma” müvafiq olaraq 66,6% və 20% halda qeyd olunmuşdur. Həmçinin, müşahidə olunan yenidoğulan uşaqlarda NMT fonunda NSE-nin səviyyəsi neonatal dövrün sonu (28-30-cu günü) başlanğıc səviyyə ilə müqayisədə 2,5 dəfə azalmışdır. Belə nəticə çox güman ki, NMT-nin sinir toxumasının ayrı-ayrı struktur komponentlərində olan dəyişiklikləri və hematoensefalik baryerin funksiyasını

normallaşdırması ilə əlaqədardır. Bununla yanaşı, həyatın ilk günlərindən NMT alan uşaqlarda PVL-in inkişafı heç bir halda müəyyən edilməmişdir.

Beləliklə, PA keçirmiş ilkin olaraq MSS-nin hipoksik-işemik zədələnməsi fonunda POZ aşkar olunan müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda NMT istifadə olunması klinik-neyrosonoqrafik və immunkimyəvi yaxşılaşma ilə müşahidə olunur.

NƏTİCƏLƏR

1. Hamiləliyin və doğuşun fəsadlı gedişi yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin (POZ) inkişafına zəmin yaradır; müştərək patologiyaların sayı ilə yenidoğulanlarda POZ-u şərtləndirən orqanların miqdarı arasında güclü müsbət korrelyasiya əlaqəsi ($r = +0,69$, $p < 0,01$) mövcuddur.

2. PA keçirmiş, ilkin olaraq mərkəzi sinir sisteminin hipoksik-işemik zədələnməsi fonunda poliorqan zədələnmələri aşkar olunan yenidoğulanlarda neyrotrofik faktorun (BDNF) konsentrasiyası hestasiya yaşından və baş beynin zədələnmələrinin xarakterindən asılı olaraq təzahür edir. Çox az çəki ilə doğulan, morfofunksional yetişməmiş körpələrdə BDNF-in aşağı səviyyəsi sinir toxumasının dərin zədələnmələrinin daha obyektiv və adekvat göstəricisidir.

3. PA keçirmiş, poliorqan zədələnmələri aşkar olan vaxtından əvvəl doğulan, xüsusilə, çox az çəkili uşaqlarda damar endotelial böyümə faktorunun (VEGF) dürüst aşağı konsentrasiyası hipoksik-işemik faktorun təsirindən damar endotelinin daha ciddi zədələnmələrini göstərir ki, bu da sinir toxumasında reparativ proseslərin və zədələnmiş zonada angiogenезin ləngiməsi ilə müşahidə olunur; bu yenidoğulanlarda neyrospesifik enolazanın (NSE) qan zərdabındakı konsentrasiyasının təyini sinir toxumasının və HEB-in zədələnmə dərəcəsini, bu zədələnmələrin xarakterini obyektiv və adekvat qiymətləndirməyə imkan verir.

4. PA keçirmiş yenidoğulanlarda neonatal dövrün dinamikasında serotoninin səviyyəsi ilə NEOMOD şkalasının maksimal qiyməti arasında statistik əhəmiyyətli ($p < 0,01$) korrelyasiya mövcuddur; uşağın erkən neonatal dövrdə vəziyyəti nə qədər ağırdırsa, serotoninin səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında o qədər aşağı olur. Həmçinin serotoninin səviyyəsi ağ ciyərlərin süni ventilyasiyasının müddəti ($r = -0,61$; $p < 0,01$), inotrop müalicə ($r = -0,51$; $p < 0,01$), tam enteral qidalanmaya keçid vaxtı ($r = 0,49$; $p < 0,01$), periferik qanda trombositlərin miqdarı ($r = 0,69$; $p < 0,01$) ilə statistik dürüst korrelyasiya əlaqəsinə malikdir.

5. PA keçirmiş yenidoğulanlarda lipidlərin peroksidləşmə (LPO) göstəricilərinin (Malondealdehyd, Katalaza, qlutationperoksidaza) konsentrasiyası və antioksidant fəallığının (AOF) səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsindən, uşağın hestasiya yaşından və aparıcı klinik sindromlardan asılı olaraq dəyişir. Erkən neonatal dövrdə NEOMOD şkalası ilə antioksidant fəallığının səviyyəsi arasında əks, malondealdehydin konsentrasiyası arasında düz korrelyasiya əlaqəsi mövcuddur.

6. Poliorqan zədələnmələri olan yenidoğulanlarda osteogenez markerlərinin səviyyəsi neonatal dövrün dinamikasında müxtəlif istiqamətli dəyişikliklərə məruz qalır; parathormon və qələvi fosfotazanın (PTH və QF) səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə yüksəlir (1-2 dəfə müvafiq olaraq), KT və OK konsentrasiyası azalır. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda hipokalsemiya və hipofosfatemiyə fonunda PTH, KT və QF-nın yüksəlməsi, OK-nin səviyyəsinin azalması osteopeniyanın inkişafına səbəb olur.

7. PA keçirmiş vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda HBD-2-nin konsentrasiyasının 3-cü gün 257,5 nq/q-dan, 7-ci gün 206,0 nq/q-dan çox olması (normadan 3 dəfə çox), vaxtında doğulanlarda 3-cü gün 268 nq/q-dan, 7-ci gün 255 nq/q-dan çox olması (normadan müvafiq olaraq 5-7 dəfə çox) NEK-in inkişafının erkən diaqnostik meyarıdır.

8. Katamnezdə psixomotor inkişafın ləngiməsi olan körpələrdə normal inkişaf edən uşaqlarla müqayisədə neonatal dövrdə NSE və HBD-2-nin konsentrasiyasında qabarıq dəyişikliklər qeyd edilir; bu dəyişikliklərin 1500q-dan az çəki ilə doğulanlarda NSE və HBD-2-nin səviyyəsində 1-3-cü gün, 1500-2500q çəki ilə doğulanlarda HBD-2-nin səviyyəsi 5-7-ci gün, NSE-nin konsentrasiyasında 28-30-cu gün müşahidə olunur.

9. ROC analizinə əsasən müəyyən edilmişdir ki, öyrənilən göstəricilər arasında ən yüksək həssaslıq və spesifikasiyə PTH ($S=0,821\pm 0,065$; 95% Eİ: 0,694 – 0,947), BDNF ($S=0,875\pm 0,065$; 95% Eİ: 0,57-0,912) və QF ($S = 0,079\pm 0,066$; 95% Eİ: 0,645-0,816) malikdir.

10. PA keçirmiş müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda neyrometabolik terapiyadan istifadə olunması klinik–neyrosonoqrafik və immunkimyəvi yaxşılaşma ilə müşahidə olunur; yenidoğulanlarda nevroloji statusun erkən normallaşması və ümumi vəziyyətin yaxşılaşması qeyd olunur.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Hamiləliyin və doğuşun ağırlaşmalarının (fetoplasentar çatışmazlıq, hamiləliyin pozulma təhlükəsi, ağır dərəcəli hestozlar, doğuş fəaliyyətinin zəif olması, mekonial aspirasiya, asfiksiya), onların müştərək gedişinin yüksək risk faktorunu kimi yenidoğulanlarda POZ-un inkişafının proqnozlaşdırılmasında nəzərə alınması tövsiyə edilir.

2. PA keçirmiş yenidoğulanlarda ilkin olaraq MSS-nin hipoksik-ışemik zədələnmələri fonunda inkişaf etmiş POZ zamanı BDNF, VEGF və NSE-nin konsentrasiyasının patoloji prosesin erkən diaqnostik və proqnostik meyarı kimi istifadə olunması tövsiyə olunur.

3. PA keçirmiş yenidoğulanlarda MSS ilə yanaşı tənəffüs, ürək-damar sistemi və mədə-bağırsaq traktı zədələnmələrinin əlavə biokimyəvi meyarı kimi serotoninin, LPO göstəricilərinin (MDA, Katalaza, QPO) və AOF səviyyəsinin qan zərdabında neonatal dövrün dinamikasında (5-7, 10-14, 24-28-ci gün) təyin edilməsi tövsiyə edilir.

4. PA keçirmiş yenidoğulanlarda POZ zamanı osteopeniyanı müəyyənləşdirmək və sümük sistemində müxtəlif patoloji prosesin inkişafını proqnozlaşdırmaq üçün osteogenez markerlərinin (PTH, OK, KT, QF) neonatal dövrdə təyin edilməsi məsləhət görülür.

5. PA keçirmiş, POZ olan yenidoğulanlarda, xüsusilə vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə NEK-in inkişafının erkən diaqnozu üçün erkən neonatal dövrdə HBD-2-nin təyin edilməsi tövsiyə edilir.

6. Neonatal dövrdə neyrospesifik zülalların (BDNF, NSE) və fekal β -defensinin (HBD-2-nin) PA keçirmiş südümər uşaqlarda psixomotor ləngiməni proqnozlaşdırmaq üçün təyin edilməsi tövsiyə edilir.

7. PA keçirmiş yenidoğulanlarda katamnezdə psixomotor inkişafı qiymətləndirmək üçün çoxölçülü proqnostik normoqrammadan istifadə olunması tövsiyə edilir.

8. PA keçirmiş, ilkin olaraq MSS-nin hipoksik-ışemik zədələnməsi fonunda POZ aşkar olunan müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda kompleks müalicəyə 5%-li meksifinin (10 mq/kq /gündə) vena daxilinə əlavə olunması tövsiyə olunur.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

1. Yarımçıqdoğulan uşaqlarda periventrikulyar leykomalyasiyaların inkişafının risk faktorları // III Azərbaycan nevroloqlar konfransının toplusu. Bakı, 17 dekabr 2010, Səh.7-15.
2. Information value of markers in the early diaqnosis of perinatal injury of brain in premature newborns / The tenth world congress of pediatrics September 16-17, 2010. Astana, Kazakistan, səh.295 (S.Sh.Hasanov).
3. Brain-derived neurotrophic factor in newborn infants with perinatal hypoxic cerebral damage. Journal Early Human / Development 2nd international Congres of UENPS. November 15-17. İstanbul, Turkey. səh.516 (S.Hasanov, N.Xanlarova).
4. Yarımçıqdoğulan uşaqlarda MSS-nin perinatal zədələnmələrində neyroprotektiv terapiyanın səmərəliliyi / Azərbaycan Tibb universitrtinin 80 illik Yubileyinə həsr olumuş konfrans materialları, Bakı 2010. səh.306.
5. Yarımçıqdoğulan uşaqlarda periventrikulyar zədələnmələr zamanı hemostaz sisteminin göstəriciləri. Z.Əfəndiyevin 85 illik yubileyinə həsr olumuş kofrans materialları / səh.1., Bakı 2010.
6. Perinatal asfiksiya keçirmiş müxtəlif hestasiya yaşlı yenidoğulanlarda neyrotrofik faktorun informativliyi / IVAzərbaycan nevroloqlar konfransının toplusu Bakı. 17dekabr, 2010. Səh. 3.
7. Perinatal ensefalopatiyası olan südəmər yaşlı uşaqlarda qəbizlik sindromu zamanı endotoksikozun kliniki qiymətləndirilməsi // Sağlamlıq jurnalı, Bakı 2010, №8, Səh. 124-128. (Həsənov S.Ş., Kazımova B.A.).
8. Динамика сывороточной концентрации нейротрофического белка у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // Tibb jurnalı, 2010, №3.səh. 47-50. (Həsənov S.Ş., Xanlarova.N.A.)
9. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda MSS-nin funksional aktivliyinin təyin olunmasında serotoninin informativliyi / Əməkdar elm xadimi, t.e.d., professor Zəhra Tahir qızı Quliyevanın 90 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları. Səh.55.
10. Brain-derived neurotrophic factor in newborn infants with perinatal hypoxic cerebral damage / 2nd International of UENPS November

- 15-17, 2010, səh.516. Istanbul Turkey Early Human Developmen An International Journal Concerned with Continuty of Fetal and Postnatal. (S.Hasanov, N. Khanlarova).
11. Содержание нейроспецифических белков как критерий повреждения головного мозга при перинатальной гипоксии и гипербилирубинемии у новорожденных // Неврологический Вестник вып 2, Казан 2011. Сəh. 9-12. (Гасанов С.Ш., Аллахвердиев М.Г., Ханларова.Н.А.)
 12. Mərkəzi sinir sisteminin hipoksik zədələnmələrində malondialdehidin diaqnostik əhəmiyyəti / Ə.Əliyev adına HTİ, Pediatriya fakültəsi. “Uşaqlarda allergik xəstəliklərin müasir aspektləri” beynəlxalq elmi-praktiki konfransın məcmuəsi. Bakı 2011, Səh. 64.
 13. Role of serotonin in hypoxic-ischemic lesions of sentral nervous system at newborn infants / Of XI Congress of Pediatricians of Eurasian countries 29-30 September, 2011, Dushanbe, Tajikistan. Səh. 35.
 14. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələri zamanı serotoninin klinik əhəmiyyəti // Sağlamlıq jurnalı, Bakı 2011, №2. Səh. 107-111.
 15. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda lipidlərin peroksid oksidləşməsi və antioksidant sisteminin vəziyyəti // Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri. Bakı 2011, №4, Səh. 82-85.
 16. Yenidoğulanlarda bağırsağın müdafiə mexanizmləri haqqında müasir təsəvvürlər // Tibb jurnalı 2011, №4, Səh. 123-126.
 17. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikası // Tibb jurnalı, 2012, №2, Səh. 54-58.
 18. Efficiency of Antihomotoxic Therapy for Constipation Syndrome in infants with Perinatal Encephalopathy / XII Eurasian Pediatric Congress 2nd Iranian Turtish Pediatric Meeting 26-29 april 2012, Səh.34. (S.Sh.Hasanov, B.A.Kazimova).
 19. Иммунологические критерии системного воспалительного ответа при неонатальном сепсисе у недоношенных детей // Практическая медицина. Научно-практический Журнал. Львов. 2012, №6, Ст. 68-75. (С.Ш.Гасанов, Е.А.Гасымова)
 20. Клиническая значимость антимикробного пептида у новорожденных перенесших перинатальную асфиксию / Материалы IV конгресса педиатров стран СНГ. 25-26 апреля, 2012, Səh.75. (Львов, Украина),.

21. Эффективность применения иммунокорректирующей терапии при неонатальном сепсисе // Украинский журнал. Экстремальной Медицины им. Г.О. Можаяева том. 15., №4, 2012, Сәһ. 87-90. (С.Ш.Гасанов, Е.А.Гасымова).
22. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələri zamanı bağırsağ funksiyasının qiymətləndirilməsi // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı. Cild 1, №1 2013, Sәһ.63-68 (S.Ş.Нәсәнов, Y.A.Qasımova).
23. Динамика β-дефенсина у недоношенных детей перенесших перинатальную асфиксию // Здоровье матери и ребенка, 2013, том.5, №1, Бишкек, Кыргызстан. Sәһ.95-98.
24. Mexifinn's efficiency in case of perinatal hypoxic injury of central nervous system in premature newborn infants / XIII Конгресс педиатров Тюркского мира и стран Евразии, 26-28 июня, 2013, sәһ. 46. (Rustamkızı N., Mammadrahimova Sh.)
25. Mәrkәzi-sinir sisteminin hipoksik-işemik zədələnmələri aşkar olunan yenidoğulanlarda bağırsaqların anadangəlmə immun sisteminin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi / Ümummilli Lider Heydәр Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları . Bakı-2013, 10 may. Sәһ. 126.
26. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələri zamanı osteogenez markerlərinin klinik əhəmiyyəti // Azərbaycan tәbabətinin müasir nailiyyətləri. 2013, №3, Sәһ.116-121. (İ.D. Qaradağlı)
27. Yenidoğulanlarda probiotiklərin anadangəlmə bağırsağ immunitetinin səviyyəsinə təsiri // Sağlamlıq. 2013, №5, Sәһ.130-134.
28. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin risk faktorları. V.Axundov adına Milli Elmi-Tәdqiqat Tibbi Profilaktika institutu toplusu / 2013, VI cild, Sәһ.161-162.
29. Vaxtıdan əvvəl doğulan uşaqlarda erkən neonatal dövrdə damar endotelial böyümə faktorun klinik əhəmiyyəti // Tibb jurnalı. 2014, №1, Sәһ.31-35.
30. Mәrkәzi sinir sisteminin hipoksik-işemik zədələnmələri aşkar olunan yenidoğulanlarda kalsium-fosfor mübadiləsinin xüsusiyyətləri / V.Axundov adına Milli Elmi-Tәdqiqat Tibbi Profilaktika institutu toplusu. 2014, VII cild, Sәһ 77-78.
31. Ранняя диагностика остеопении у новорожденных перенёсших перинатальную асфиксию // Современная педиатрия. Киев, 2014, 5(61), Ст. 35-39. (С.Ш.Гасанов).

32. Эффективность нейрометаболической терапии при перинатальном гипоксическом поражении центральной нервной системы у новорожденных // Вестник проблем биологии и медицины. Выпуск 2014, 4, том 3., Ст.100-105. (С.Ш.Гасанов).
33. Yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələri zamanı hemopoezin vəziyyəti. Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı // Cild 1, №4, 2015, Səh. 23-28. (Cəlilova G.Ə., Əhmədova C.İ.).
34. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda erkən neonatal dövrdə damar endotelial böyümə faktorunun klinik əhəmiyyəti // Tibb jurnalı. 2014, №1, Səh.31-35.
35. Südəmə uşaqlarda funksional qəbizlik zamanı antihomotoksik terapiya taktikası // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı. Cild 1, №3, 2015, Səh.58-64. (Həsənov S.Ş., Kazımova B.A.).
36. Hipoksik-işemik ensefalopatiyalı vaxtından əvvəl doğulan 1 yaşa qədər uşaqların psixomotor inkişafının xüsusiyyətləri // Tibb jurnalı. 2015, №2, Səh.40-44.
37. Perinatal asfiksiya keçirmiş vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda psixomotor inkişafın qiymətləndirilməsi / V.Axundov adına Milli Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika institutu toplusu, 2015, VIII cild, Səh.84-85.
38. Роль и влияние кишечной микрофлоры на развитие детей грудного возраста // Экспериментальная и клиническая медицина. Грузии, 2015, №5, Ст. 48-52. (С.Ш.Гасанов).
39. Ранняя диагностическая и прогностическая оценка полиорганной недостаточности у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию / Аллергология и иммунология. Том 16, № 4, Ст.399. (Г.А.Джалилова, Дж.И.Ахмедова).
40. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin ağırlıq dərəcələrinin qiymətləndirilməsi // Milli nevrologiya jurnalı. №1 (9) 2016, səh. 53-59
41. Yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin gəzində risk faktorlarının rolu. Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri // 2016, №1, Səh. 109-113.
42. Perinatal ensefalopatiyalı vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda psixomotor inkişafın vəziyyəti // Sağlamlıq jurnalı, 2016, №2, Səh. 109-113.
43. Yenidoğulanlarda MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələri zamanı neyrospesifik enolazanın klinik əhəmiyyəti // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı. 2016, №1, Səh.16-23.

44. Perinatal asfiksiya keçirmiş vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda poliorqan zədələnmələrinin gedişinin proqnozlaşdırılması.// Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı // Cild2 , №2, 2016, Səh10-19. (Həsənov S.Ş., Qafarov İ.A.)
45. The relationship between intestinal protective markers and serum endothelin-1 concentrations in low birth weight infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research .p 2832-2838, Volume 8, Issue 7. Jule 2017. Web of Science Thomson Reuters, Projected Impact Factor 1.11. (Panakhova N.F., Huseynova S.A., Hasanov S.S., Hajiyeva N.N).
46. The role of vascular endothelial growth factor in intestinal dysfunction in premature newborns with perinatal encephalopathy // Journal of Pakistan Medical Association. Web of Science Thomson Reuters, Impakt fak.-0,409, Vol.67, № 12 December 2017. P.1857-1863 (Panakhova N.F., Huseynova S.A.).
47. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələri zamanı neyrospesifik enolazanın klinik əhəmiyyəti / V.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər toplusu. Bakı 2016, səh 28. (Məcidova S.Z.)
48. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda MSS-nin hipoksik-işemik zədələnmələrinin gedişinin klinik xüsusiyyətləri // Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri. Bakı, 2016, Cild 3, №4, səh.32-36.
49. Патогенетические механизмы поражения кишечного барьера у недоношенных новорожденных с перинатальной энцефалопатией // Журнал Педитрия им. Сперанского. Scopus, Web of Science Thomson Reuters. Im. factor-0,828, 2017 / том 96 / №5. ст.234-236. (Панахова Н.Ф., Гусейнова С.А.)
50. Mərkəzi sinir sisteminin hipoksik-işemik zədələnmələri aşkar olunan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda neyrotrofik faktorun proqnostik əhəmiyyəti / Təbabətin aktual problemləri. Elmi-praktik konfransın materialları. 2017, səh.65
51. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqların osteopeniyası // Azərbaycan Perinatologiya və pediatriya jurnalı Vol.2, №2, 2017, səh. 20-26. (Kərimova S.Z., Heydərova L.Ə.)
52. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin erkən diaqnostikası və gedişinin proqnozlaşdırılması // Sağlamlıq jurnalı, 2017, № 6, səh. 93-97.

АДИЛА САБИР кызы ГАДЖИЕВА

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ
ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ПЕРИНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ**

РЕЗЮМЕ

224 новорожденных с различным гестационным возрастом, перенесших перинатальную асфиксию были привлечены к исследованию с целью выявления и прогнозирования ранних диагностических критериев полиорганной недостаточности. Среди них были 128 недоношенных и 96 доношенных детей.

Все дети были разделены на 4 группы в зависимости от гестационного возраста; Контрольная группа включала 40 новорожденных.

Были определены факторы риска полиорганной недостаточности (ПОН) у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию, а также изучено диагностическое и прогностическое значение BDNF, VEGF, NSE у новорожденных с развитыми гипоксически-ишемическими повреждениями ЦНС. Ранняя диагностическая и прогностическая роль перекисного окисления липидов и серотонина в развитии ПОН у обследованных новорожденных была доказана исследованиями.

Были изучены изменения уровней маркеров остеогенеза у недоношенных новорожденных и определены факторы риска остеопении. В результате исследования было установлено, что повышение паратгормон, кальцитонин и щелочная фосфотаза на фоне гипокальциемии и гипофосфатемии и снижение остекальцина приводят к развитию остеопении.

У новорожденных с ПОН была выявлена концентрация HBD-2, раннего диагностического маркера некротического энтероколита (НЭК). Было установлено, что значение концентрации этого маркера на 3-й день более чем на 257,5 нг / г и седьмой день более чем на 206,0 нг / (В 3 раза больше нормы), у доношенных новорожденных на третий день -более чем на 268 нг / г и более 255 нг / г на седьмой

день (более чем в 5-7 раз выше нормы) позволяет диагностировать НЭК.

Для оценки психомоторного развития у детей младше 1 года использовалась шкала Денвера II, на основе сравнительного анализа проведенных исходных клинических, иммунохимических и биохимических параметров была разработана прогностическая модель.

Первоначально, у новорожденных с различным гестационным возрастом, перенесших перинатальную асфиксию при обнаружении ПОН на фоне гипоксически ишемических повреждений применялся мексифин в дополнении к базисной терапии. Установлено, что применение мексифина приводит к клинико-нейрографическим и иммунохимическим улучшениям у пациента.

Таким образом, на основе результатов биометрического анализа у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию, были выявлены механизмы развития ПОН и результаты схематически продемонстрированы.

ADILA SABİR HAJIYEVA

**EARLY DIAGNOSIS , PROGNOSIS AND TREATMENT
OF MULTIPLE-ORGAN DAMAGES IN NEWBORN
INFANTS UNDERWENT PERINATAL ASPHYXIA**

SUMMARY

224 different gestational age neonates with perinatal asphyxia were attracted to the study with a view to identifying and forecasting early diagnostic criteria of multiple organ failure. 128 premature infants, 96 full-term infants. All children were divided into 4 groups, depending on the gestational age; the control group included 40 newborns.

The risk factors of Multiple-organ failure (MOF) in newborns after perinatal asphyxia were determined, and the diagnostic and prognostic significance of BDNF, VEGF NSE in newborns with developed hypoxic-ischemic injuries of the central nervous system was studied. The early diagnostic and prognostic role of serotonin and lipid peroxidation in the development of MOF in the examined newborn has been proved by researches.

Changes in the osteogenesis markers levels in preterm infants and the risk factors for osteopenia have been studied. As a result of the study, it was found that an increase in Parathyroid Hormone, Calcitonin and Alkaline phosphatase on the background of hypocalcemia and hypophosphatemia and a decrease in Osteocalcin lead to the development of osteopenia.

The concentration of HBD-2, the early diagnostic marker of Necrotizing enterocolitis (NEC) was detected in newborns with MOF. It was found that the concentration of this marker on day 3 was more than 257.5 ng / g and the seventh day more than 206, 0 ng / (3 times the norm), in full-term newborns on the third day, more than 268 ng / g and more than 255 ng / g on the seventh day (more than 5-7 times the norm) allows diagnosing NEC.

To evaluate the psychomotor development in children under 1 year of age, the Denver II scale was used, based on a comparative analysis of the initial clinical, immunochemical and biochemical parameters, a prognostic model was developed.

Initially, upon detection of multiple organ failure on a background hypoxic ischemic damages the mexifin was applied in addition to basic therapy at newborns various gestational age, transferred perinatal asphyxia .

It has been established that the use of mexifin leads to clinical-neuronographic and immunochemical improvements in the patient.

As a consequence, based on the results of the biometric analysis, the mechanisms of development of MOF were revealed in newborns that had undergone perinatal asphyxia and the results were schematically demonstrated.

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

POZ	– poliorqan zədələnmələri
AOF	– antioksidant fəallığı
AOM	– antioksidant müdafiə mexanizmləri
ASV	– ağciyərlərin süni ventilyasiyası
BDNF	– beynin neyrotrofik faktoru
BF	– bağırsağ florası
HBD	– beta defensin
HH	– hestasiya həftəsi
İVQ	– intraventrikulyar qansızma
KT	– kalsitonin
QF	– qələvi fosfotaza
QPO	– qlütationperoksidaza
LPO	– lipidlərin peroksid oksidləşməsi
MBT	– mədə-bağırsağ traktı
MDA	– malondealdehyd
MSS	– mərkəzi sinir sistemi
NEK	– nekrotik enterekolit
NMT	– neyrometabolik terapiya
NSE	– neyrospesifik enolaza
OK	– osteokalsin
PA	– perinatal asfiksiya
POZ	– poliorqan zədələnmələri
PTH	– parathormon
PVL	– periventrikulyar leykomalyasiya
ŞPM	– şərti patogen mikroflora
TPS	– tənəffüs pozğunluğu sindromu
USİ	– uşaq serebral iflici
VEGF	– damar endotelial inkişaf faktoru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АДИЛА САБИР кызы ГАДЖИЕВА

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ
ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ПЕРИНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ**

3220.01 – Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук по медицине

Баку – 2018