

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ТАРАНА ИЛЪЯС КЫЗЫ ИБАДОВА

**НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С
ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

3220.01- педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
доктора философии по медицине

БАКУ - 2017

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

Научный руководитель:
Доктор наук по медицине,
профессор

А.И. Гасанов

Официальные оппоненты:
Доктор наук по медицине,
профессор

С.Н. Мусаев

Доктор наук по медицине,
профессор

К.М Гаджиев

Ведущее учреждение:

Институт Акушерства и Гинекологии Министерства
Здравоохранения Азербайджанской Республики, отделение
неонатологии

Защита диссертации состоится «_12_»_05_ 2017 г. __ часов на
заседании диссертационного совета Д 03.012 при Азербайджанском
Медицинском Университете.

Адрес: AZ1022, г. Баку, ул. А. Гасымзаде 14, актовЫй зал АМУ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор наук по медицине

Н.Г. Султанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В структуре заболеваемости детей раннего возраста поражения нервной системы пре- и перинатального периода занимают одно из ведущих мест и составляют 65-80% [Громада Н.Е., 2009; Каримова Х.М. и соавт., 2011; Клименко Т.М. и соавт., 2013; Мамедбейли А.К., 2014].

Известно, что гипоксия, являясь универсальным фактором повреждения мозга новорожденного при самых разнообразных патологических состояниях, приводит к нарушению биоэнергетики клеток и возникновению у ребёнка нейросоматических отклонений в последующие возрастные периоды [Нәзәнов S.Ş., Мухтарова S.M., Әләскәрова S.M., 2008; Володин Н.Н. и соавт., 2010; Матвиенко И.Н., 2011; Hagberg H. et al., 2012]. Так же известно, что категория детей с церебральными нарушениями предрасположена к частым бактериальным и вирусным заболеваниям [Морозова Е.А. и соавт., 2012; Пальчик А.Б., Шабалов Н. Б., 2013]. Последние усугубляют состояние этих детей, увеличивая вес резидуальных явлений [Медведев М.И. и соавт., 2011; Soliman A.M. et al., 2011].

Следует отметить, что современные методы оценки состояния нервной системы, в частности, нейросонография, доплерография, компьютерная и магниторезонансная томография, особенно нейромиммунохимическая идентификации церебральных белков в значительной степени позволяют уточнить представления о патогенезе и морфологической основе церебральных нарушений, также расширили возможности их диагностики.

В многочисленных исследованиях установлена роль нейропептидов - биологически активных соединений, синтезируемые, главным образом, в нервных клетках, в поражении головного мозга у детей [Баранов А.А. и соавт., 2012; Stridh L. et al., 2013]. Они участвуют в регуляции обмена веществ и поддержании гомеостаза, воздействуют на иммунные процессы, играют важную роль в механизмах нейронального повреждения [Володин Н.Н., 2007; Vasiljevic V. et al., 2011].

С клинической точки зрения информативным также является определение концентрации неоптерина, увеличение уровня которого в биологических жидкостях отражает активность клеточного иммунитета при различных заболеваниях человека [Han F. et al., 2000; Насонов Е.Л., 2004; Знаменская Т.К., 2011].

Одной из важнейших задач на сегодняшний день является создание эффективной системы комплексной нейрореабилитации, включающей эффективную медикаментозную церебропротекцию. Однако, проводимые в настоящее время терапевтические мероприятия у детей с перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС, в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными, в связи с чем очень важным является разработка оптимальных путей воздействия на процессы репарации поврежденной мозговой ткани с целью минимализации очага повреждения и сохранения возможно большего числа функционирующих нервных клеток.

Таким образом, распространенность, высокий риск неблагоприятных исходов (параличи, стойкие сенсорные дефекты, гидроцефалия, эпилепсии, умственная отсталость) и декомпенсация резидуально-органического фона в последующие этапы жизни делают проблему развития детей с перинатальными поражениями нервной системы чрезвычайно актуальной и требует коррекцию выявленных нарушений.

Цель исследования.

Изучение роли иммунохимических нарушений в развитии перинатального гипоксического поражения ЦНС у новорожденных и оптимизация лечения детей.

Задачи исследования:

1. Определить уровень нейрокинина А, В и концентрацию неоптерина в сыворотке крови у новорожденных детей с перинатальными гипоксическими повреждениями ЦНС.
2. Изучить особенности клинического течения постгипоксического поражения ЦНС у новорожденных в зависимости от состояния нейрокининного статуса и взаимосвязь между клиническими проявлениями (показателями концентрации нейрокинина А, В и неоптерина в сыворотке крови у этих детей).
3. Выявить зависимость между характером поражений ЦНС и изменением показателей иммунохимического статуса у новорожденных.
4. Разработать рекомендации для дифференцированного применения нейротрофактора (L-карнитин) при различных вариантах течения энцефалопатии у новорожденных.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение показателей иммунохимического статуса при перинатальной постгипоксической энцефалопатии у новорожденных детей.

На основании изменения иммунохимического статуса выделены различные типы клеточной биоэнергетики (функциональная и структурная полноценность) и обоснована коррекция иммунохимических нарушений у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС.

Практическая значимость. Результаты изучения особенностей иммунохимического статуса могут быть использованы как дополнительные критерии оценки тяжести состояния, эффективности проводимой терапии, прогнозирования течения перинатальных церебральных нарушений у новорожденных детей. Полученные в процессе исследования данные о иммунохимической недостаточности (функционально-структурная неполноценность) у новорожденных детей, больных постгипоксической энцефалопатией, позволила рекомендовать дифференцированную терапию, основанную на включение в комплексную терапию нейропротектора – L-карнитина.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Доношенные новорожденные дети с поражением ЦНС отличаются достоверно высоким содержанием нейрокинина А, В и неоптерина.
- Выраженные изменения уровня неоптерина наблюдаются у детей с синдромом угнетения и с синдромом возбуждения ЦНС. В раннем неонатальном периоде отмечается повышение уровня неоптерина более чем в 5 раз в сравнении с детьми, страдающих судорогами.
- Из неврологических нарушений у доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС отмечались синдром нервно-рефлекторной возбудимости (67,2%) и синдром угнетения (15,1%).
- На фоне комплексной терапии с карнитином происходило улучшение величин нейропротекторов, а также клинические показатели.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты исследования и основные рекомендации используются в практической работе в НИИ Педиатрии и внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии АзГИУВ им. А. Алиева.

Апробация работы. Диссертация апробирована на межкафедральном заседании №2 кафедры терапии Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева 16 марта 2016-го года и на

заседании №14 научного семинара Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете 25 октября 2016 года.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ (7 статьи и 3 тезиса).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 127 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 162 источника (9 Азербайджанских и 154 иностранных). Иллюстративный материал представлен 17 таблицами и 13 рисунками.

Материал и методы исследований

Основу работы составили результаты исследования 149 новорожденных детей, обследованных на базе НИИ педиатрии им. К. Фараджевой в период 2008-2011 гг. Лабораторные исследования выполнены в биохимической лаборатории на базе НИИ педиатрии им. К. Фараджевой.

Обследовано 119 новорождённых детей в возрасте от 3-7 дней до месяца с перинатальными нарушениями ЦНС. Дети были доношенными. Контрольную группу составили 30 здоровых новорожденных такого же возраста. Отбор больных осуществлялся только в соответствии с установленными критериями:

- возраст от 3-7 дней до месяца
- перинатальные гипоксические и/или геморрагические поражения ЦНС различной степени тяжести
- сопутствующая соматическая патология.

Критериями исключения были:

- наличие внутриутробной инфекции,
- врождённые пороки развития,
- синдром задержки внутриутробного развития
- недоношенность.

Из общего числа обследованных больных 42 ($35,29 \pm 7,37$, $p \leq 0,001$) были девочки и 77 ($64,71 \pm 5,44$, $p \leq 0,001$) - мальчики. Дети в возрасте от 3 до 10 дней составили $55,2 \pm 6,6\%$ (64), от 10 до 21 дня – $31,93 \pm 9,0\%$ (31), от 21 до 28 дня – $23,53 \pm 5,5\%$ (29).

У обследованных новорожденных масса тела составила в среднем $3345 \pm 8,4$ г, длина – $52 \pm 3,8$ см, массо-ростовой коэффициент – $65,1 \pm 0,3$. Оценка по шкале Апгар составила в

среднем 6-7 баллов. В зависимости от тяжести перинатальных поражений ЦНС новорожденные были разделены на 3 группы: I группа – дети с легкой степенью перинатального поражения ЦНС – 41,2% (n=49); II группа – дети с перинатальными поражениями ЦНС средней тяжести – 36,1% (n=43); III группа – с тяжелой степенью – 22,7% (n=27) детей. Контрольную группу составили 30 доношенных новорожденных без перинатальных поражений ЦНС. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте у доношенных новорожденных контрольной группы составила $7,51 \pm 0,19$ и $8,50 \pm 0,20$ баллов соответственно.

Необходимо подчеркнуть, что в раннем неонатальном периоде, особенно в первые дни жизни часто допускается постановка синдромологического диагноза, на основании общепринятых классификаций: очевидно, что уточнение диагноза возрастает по мере прохождения новорожденным различных этапов обследования и зависит от получения дополнительных клинических и параклинических данных.

При наборе клинического материала и постановке диагноза перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных нами базировано на подробном анализе анамнестических данных, различных клинических синдромов и результатов дополнительных обследований.

Всем обследованным проведено динамическое общеклиническое наблюдение, исследование неврологического статуса, оценены нейросонографические показатели.

Нейросонографию проводили всем обследованным в первые 3-10 и 21-28 дни жизни чреждноничковой методикой в НИИ Педиатрии МЗ Азербайджанской Республики с помощью аппарата «Аloca 3500 plus», «Ausonics-1500» конвексным датчиком 5 МГц во время сна. Нейросонография с доплерометрией мозгового кровотока проводилась до начала лечения и после завершения курса терапии

Определение уровней нейрокина А (НК-А) и нейрокина В (НК-В) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами Bachem Peninsula Laboratories, Inc.(США). Определение уровня неоптерина (НП) в сыворотке крови детей проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-набора Neopterin ELISA (IBL).

Карнитин применяли в дозе 150 мг/кг в течение 14-21 дней согласно инструкции.

Статистическая обработка проводилась на компьютере с помощью программы Microsoft Office 2003 (Excel) «Statistika» под руководством Ребровой О.Ю. [2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Содержание нейрокининов А, В и неоптерина у новорожденных детей с перинатальными гипоксическими повреждениями ЦНС.

Наибольший уровень НК-А и НК-В, выявлен на 3-10 день жизни, на 10-21-й день жизни отмечалось умеренное снижение, которое продолжалось к концу неонатального периода (21-28 дни). Сравнение содержания НК-А и НК-В в сыворотке крови у новорожденных в зависимости от способа родоразрешения не выявило достоверных изменений в раннем неонатальном периоде (3-5-й дни жизни).

Характерные для перенесенной гипоксии изменения НСГ (повышение экзогенности перивентрикулярной области или вещества мозга) были выявлены у всех детей 1-ой и 2-ой группы.

Значения средних показателей сывороточной концентрации неоптерина у новорожденных с острой тяжелой гипоксией в 3-5 сутки жизни были ниже, чем в группе с умеренной гипоксией и по сравнению с нормой увеличились более чем в 4 раза. Средние показатели неоптерина в динамике неонатального периода снижались и отмечались достоверные различия данных неоптерина в конце неонатального периода (24-28 дни жизни) у новорожденных 1-й ($P<0,01$) и 2-й группы ($P<0,05$) от контрольной.

Содержание неоптерина в сыворотке крови на протяжении неонатального периода у детей I группы было достоверно выше по сравнению с данными здоровых новорожденных (более чем в 3-6 раз, $P< 0,001$). Аналогичный характер сдвигов, но менее выраженный отмечен у новорожденных II и III группы (табл. 1).

У 13 (48%) новорожденных I группы, поступивших с тяжёлыми дыхательными расстройствами, обусловленными перинатальными поражениями ЦНС, исходные значения неоптерина достоверно отличались от показателей здоровых новорожденных и имели разнонаправленный характер. У 6 (22,2%) новорожденных данной группы отмечалось снижение уровня изучаемого показателя, однако у 7 (25,6%) – его повышение относительно здоровых.

Таблица 1

Концентрация неоптерина (нг/мл) в сыворотке крови у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию

Дни жизни	Группы новорожденных			
	I группа n=27	II группа n=43	III группа n=49	Контрольная группа n=30
3-10	12,8±1,38 (11,6 -19,0)	13,8±1,42 (9,8-20,2)	15,4±1,35 (10,2-21,6)	2,51±0,24 (0,81-3,4)
10-21	9,21±0,86 (5,4-14,6)	10,8±1,09 (6,8-15,2)	13,6±1,21 (5,4-14,6)	2,75±0,32 (0,94-3,5)
21-28	5,61±0,76 (3,1-8,6)	6,81±0,81 (3,4-9,6)	9,5±0,76 (6,2-14,2)	2,84±0,34 (1,04-3,51)

При сопоставлении показателей уровня неоптерина на 10-21-й день жизни с тяжестью состояния ГПГМ у новорожденных оказалось, что у доношенных детей с синдромом возбуждения ЦНС уровень неоптерина достоверно выше значений детей с синдромом угнетения ЦНС ($P<0,01$) (рис.1). У детей с преобладанием синдрома угнетения ЦНС ($n=18$) содержание неоптерина в сыворотке крови составило $10,4\pm 1,16$ нг/мл и было выше контрольной группы в 3,8 раз ($p=0,61$); у детей с синдромом возбуждения ЦНС – $14,8\pm 1,41$ нг/мл ($n=80$), что значительно выше контрольной группы (в 5,4 раза, $p=0,052$).

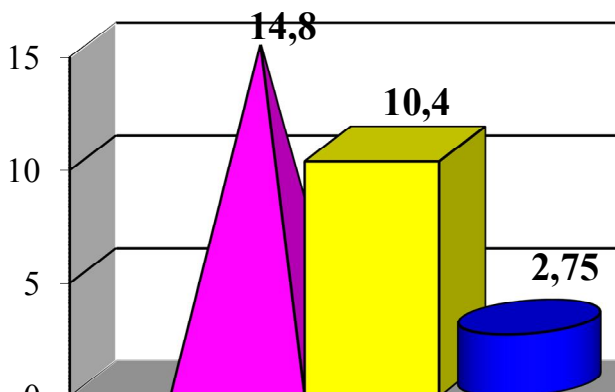


Рис.1. Содержание неоптерина (нг/мл) у обследованных детей в зависимости от синдрома ЦНС

Содержание неоптерина в сыворотке крови новорожденных детей, извлеченных путем операции кесарево сечения, составило $16,1 \pm 1,22$ нг/мл ($n=21$), что достоверно выше ($p < 0,05$) уровня у детей, рожденных путем самопроизвольных родов – $12,0 \pm 0,91$ нг/мл ($n=44$). Аналогичная тенденция выявлена в группе контроля того же возраста, но отличия недостоверны ($p > 0,05$).

В позднем неонатальном периоде изменение уровня неоптерина было исследовано у 86 детей с ГПГМ, из них 26 новорожденных с тяжелыми поражениями ЦНС, 32 – со средней тяжестью, 28 – с легкой степенью тяжести поражения ЦНС. На фоне проводимой комплексной терапии с использованием препаратов, улучшающих микроциркуляцию, стимулирующих метаболизм в тканях мозга воздействующих на нейромедиаторные системы, неврологический детей приближался к норме. У новорожденных с синдромом угнетения ЦНС повышались двигательная активность, мышечный тонус и коммуникабельность, восстанавливались рефлексы. Дети с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью становились спокойнее, уменьшался тремор, постепенно нормализовались рефлексы и мышечный тонус. Таким образом, результаты наших исследований показали, что новорожденных при тяжелых перинатальных повреждениях головного мозга в раннем неонатальном периоде происходит увеличение содержания неоптерина по сравнению с судорожными детьми более чем в 5 раз. Уменьшение сывороточной концентрации неоптерина в процессе лечения соответствует положительной динамике в клиническом статусе детей, находившихся в тяжелом состоянии.

У новорожденных с поражением ЦНС уровень нейрокина А в среднем составил $17,8 \pm 4,2$ нг/мл, нейрокина В – $14,6 \pm 2,5$ нг/мл, у новорожденных контрольной группы – $5,4 \pm 1,13$ нг/мл и $7,7 \pm 1,68$ нг/мл соответственно (рис.2).

Следовательно, уровень нейрокининов А и В в крови больных детей достоверно превышал таковые у новорожденных без поражения ЦНС в среднем в 3,9 ($p < 0,01$) и в 2,0 раз ($p < 0,05$) соответственно. Наименьший уровень нейрокина А ($14,3$ нг/мл) отмечен у 3 новорожденных с синдромом нервно-рефлекторной возбудимости, а наибольший ($21,4$ нг/мл) – у 4 детей с гипертензивно-гидроцефальным и судорожным синдромами. Наименьший уровень нейрокина В ($12,2$ нг/мл) определялся в крови новорожденных с синдромом нервно-рефлекторной возбудимости, максимальный уровень

нейрокинина В (17,2 нг/мл) - у 3-х детей с судорожным и гипертензивно-гидроцефальным синдромом.

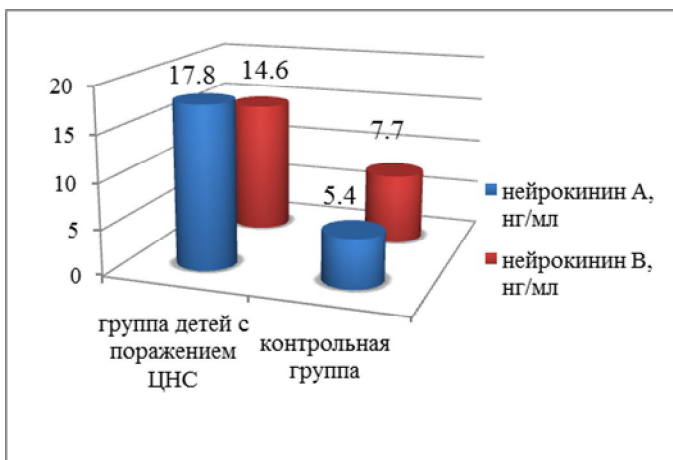


Рис.2. Уровень нейрокининов (нг/мл) у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС

Таким образом, у новорожденных с поражениями ЦНС отмечается более высокий уровень нейрокинина А, а максимальные значения нейрокинина А и нейрокинина В, выявленные нами при судорожном и гипертензионно-гидроцефальном синдроме, возможно, связаны с наличием воспалительного процесса при последнем, который, как известно, обусловлен избыточным накоплением спинномозговой жидкости (ликвора) в желудочках мозга и под оболочками мозга, возникающий в результате препятствия оттоку, избыточного образования и нарушения обратного всасывания ликвора. Помимо этого, по-видимому, повышение содержания нейрокининов А и В связаны и с участием этих нейрокининов в стимулировании внесосудистых гладких мышц, расширении кровеносных сосудов, гипертоническом действии, в активации иммунной системы.

Клинико-иммунохимические аспекты перинатальных поражений нервной системы у доношенных новорожденных

Среди обследованных встречались следующие виды перинатальных поражений мозга: гипоксические поражения – у 85 детей (73,3%), травматические – у 19 (16,4%) детей, дисметаболические нарушения – в 12 (10,3%) случаев.

У всех обследованных доношенных новорожденных (119) с гипоксическим поражением ЦНС на 3-10 день жизни неврологические нарушения выражались синдромом нервно-рефлекторной возбудимости в 67,2% (80) случаев, синдромом угнетения – в 15,1% (18), гипертензионно-гидроцефальным - в 4,2 (5), судорожным - в 4,2% (5), вегето-висцеральным – в 5,0% (6) синдромами и их сочетанием – в 5,0% (6) случаев. У новорожденных I группы с легким гипоксическим поражением ЦНС на 5-10 день жизни основным клиническим синдромом является синдром нервно-рефлекторной возбудимости, составивший 67,2%. У 20 детей I, у 8 детей II и у 2-х детей III группы, безусловные рефлексы были усилены, наряду с этим у 10 детей II и у 2-х детей III группы отмечались мелко-амплитудный тремор конечностей и спонтанный рефлекс Моро с задержкой в первой фазе. Синдром угнетения достоверно чаще встречался у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС в III группе (37,1%) по сравнению с новорожденными I группы (4,08%) и второй группы (13,5%) проявлялся снижением двигательной активности, мышечной гипотонией, ослаблением рефлексов с преобладанием парасимпатического вегетативного тонуса, причем проявления синдрома угнетения у большинства детей наблюдались уже в первые сутки жизни. Судорожный синдром чаще встречался у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС в III группе (14,8%) по сравнению с новорожденными II группы (2,33%) и проявлялся стойкими генерализованными тоническими пароксизмами длительностью 1-5 суток, мышечной гипотонией и угнетением рефлексов орального и спинального автоматизма. Гипертензионно-гидроцефальный синдром в 14,8% случаев встречался в III группе и в 2,33% случаев - во II группе. Клинически гипертензионно-гидроцефальный синдром проявлялся на 5-7 сутки и выражался пронзительным мозговым криком, стойкой мышечной гипертонией, выбуханием большого родничка и гиперестезией кожных покровов, а также оживлением физиологических и сухожильных рефлексов. У 3-х детей выявлялась очаговая неврологическая симптоматика, у 2-х - симптом Грефе. На протяжении всего периода наблюдения у новорожденных с этим синдромом сохранялись симптомы внутричерепной гипертензии: выбухание большого родничка, прерывистый сон, вскрикивания. Вегето-висцеральные нарушения регистрировались у 4-х детей II группы (9,32%), у 2-х детей II группы (4,08%) и у одного ребенка III группы. Сочетание двух и более

синдромов наблюдалось у 6 детей. При этом наиболее часто регистрировались вегето-висцеральные нарушения и синдром угнетения.

Матери, родившие новорожденных с поражениями ЦНС, имели высокую частоту экстрагенитальных и неспецифических заболеваний органов малого таза, а также осложненное течение беременности, что способствовало развитию высокой частоты фетоплацентарной недостаточности во время беременности.

При НСГ у всех новорожденных субарахноидальный участок и анатомическая структура были без изменений, четко визуализировалась картина мозговой серозной оболочки. Величина ширины межполушарной щели (ШМПЩ) у новорожденных I группы практически не отличалась от показателей контрольной группы, в то же время этот показатель был достоверно повышен у новорожденных II и III групп соответственно на 42,8 и 90,5% ($p \leq 0,001$). Среднее значение глубины передних рогов (ГПР) у новорожденных с легкой степенью поражений ЦНС определялось в пределах нормальных значений, а при средней и особенно тяжелой степени была достоверно увеличена в 1,3 и 2,2 раза ($p \leq 0,05$). В то же время глубина тел боковых желудочков (ГБЖ) в сравнении с контрольной группой была увеличена во всех трех группах обследованных. Так, у новорожденных I группы она превысила контрольные показатели в 1,1 в левой и в 1,4 раза в правой, во II группе – в 1,8 раза ($p \leq 0,05$) и в III группе – в 1,9 раза ($p \leq 0,05$) в обеих сторонах. Ширина 3-го желудочка (Vt) была умеренно увеличена у новорожденных с легкой и средней степенью поражения - в 1,1 и 1,4 раза соответственно и значительно повышена у детей с тяжелой степенью поражения – в 1,8 раза ($p \leq 0,005$). При этом экзогенность сосудистого сплетения у большинства обследованных была неоднородной, у 2-х детей с тяжелой степенью отмечалась повышенная экзогенность, причем у 1 – слева, а у второго - справа. Индекс резистентности сосудов варьировал у больных детей в пределах от 0,360 до 0,764, что в среднем составило $0,562 \pm 0,106$, тогда как в контрольной группе среднее значение этого показателя составило – $0,650 \pm 0,099$ (0,550-0,750). Следовательно, у новорожденных с поражением ЦНС в целом определялась сниженная сосудистая резистентность.

Гиперэхогенность перивентрикулярной зоны визуализировалась в целом в 5,88% случаев (7 детей) и все эти случаи выявлены в III группе обследования. В субкортикальной области отмечалось наличие

эхогенности, у 8 (6,72%) из 27 обследованных III группы эхогенность в левой половине была повышена, а у 2-х новорожденных визуализировалась киста. В этой же группе определялась повышенная эхогенность в гнездах мозга в 2,52% случаев (3 больных). Усиление эхогенности паренхимы мозга визуализировалось у 6 (5,04%) обследованных, причем слева, справа эхогенность была средней. В полостях прозрачной перегородки визуализировалась анэхогенность – у 78 (65,55%) новорожденных, тромбы – у 22 (18,49%) и смешанная – у 10 (8,40%) детей. Внутрочерепные кровоизлияния обнаружены у 13 (10,9±2,9%) детей, перивентрикулярные - у 8 (6,7±2,3%), внутрижелудочковые кровоизлияния - у 3 (2,5±1,4%) обследованных. У обследованных новорожденных короткая перивентрикулярная гиперэхогенность определялась у 4 (3,36%) промежуточная и длительная соответственно у 2 (1,68%) и 1 (0,84%) ребенка III группы.

Полученные результаты показали наличие патологических изменений при НСГ исследованиях у 110 (92,43±2,52%, $p \leq 0,005$) детей. При сопоставлении клинической неврологической симптоматики и показателей НСГ выявлено, что у 9 новорожденных при НСГ изменения выявлены не были. Среди этих детей у 7 (29,2%) клинически диагностировалась гипоксия.

Средняя степень поражения ЦНС диагностировалась у 108 (98,18%) детей и лишь у 2 (1,81%) – тяжелая степень.

Клинико–иммунохимическое обоснование эффективности карнитина при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных.

С целью оценки эффективности карнитина новорожденные гипоксически-ишемическим поражением (ГИП) ЦНС были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены 34 новорожденных, получивших наряду с базисной терапией карнитин (основная группа). Для сравнения и оценки эффективности проводимой терапии 2-ю группу (группу сравнения) составили 30 новорожденных, которые при равных условиях выхаживания, вскармливания получили только лишь общепринятую базисную терапию (раствор глюкозы, витамины Б6, Б1, АТФ, кокарбоксилаза, дексаметазон, 10% раствор маннитола и др.). Препараты назначались в возрастных дозировках в зависимости от тяжести общего состояния и наличия сопутствующих процессов. Контролем служили 24 новорожденных, родившихся у матерей с физиологическим течением беременности и родов (табл.2).

Таблица 2

Динамика уровня нейрокининов и неоптерина (нг/л)
у наблюдаемых детей

Показатели	Дни жизни	Группа детей		
		1-ая, n=34 Основная группа	2-ая, n=30 Группа сравнения	контрольная группа, n=24
Нейрокинин А	3-10	12,0 ± 1,80 (6,1 -19,0)	12,2 ± 1,78 (6,4 – 19,4)	2,14 ± 0,2 (1,10 - 3,40)
	10-21	8,8 ± 0,72 (4,4 – 12,6)	10,4 ± 1,66 (6,6 – 14,4)	1,86 ± 0,18 (0,92 – 2,82)
	21-28	5,0 ± 0,54 (2,6 – 7,8)	8,8 ± 0,76 (5,4 – 12,0)	1,54 ± 0,14 (0,61 -2,41)
Нейрокинин В	3-10	8,6 ± 0,52 (5,2 – 13,6)	8,4 ± 0,52 (4,8 – 13,8)	1,68 ± 0,19 (0,61 – 2,70)
	10-21	6,0 ± 0,41 (2,8 – 9,0)	7,6 ± 0,49 (3,8 – 12,6)	1,50 ± 0,14 (0,56 – 2,35)
	21-28	3,2 ± 0,21 (1,4 – 5,2)	5,8 ± 0,35 (3,12 – 7,5)	1,28 ± 0,10 (0,42 – 2,10)
Неоптерин	3-10	14,8 ± 1,32 (10,4 – 20,6)	14,2 ± 1,30 (10,6 – 20,1)	2,51 ± 0,24 (0,81 – 3,40)
	10-21	11,4 ± 1,10 (7,6 – 15,6)	12,8 ± 1,21 (8,4 – 16,6)	2,75 ± 0,32 (0,94 – 3,52)
	21-28	6,82 ± 0,78 (2,8 – 9,4)	9,6 ± 0,85 (6,8 – 14,0)	2,84 ± 0,34 (1,04 – 3,51)

Примечание: р – достоверность различий между 1-й и 2-й группами
X – $p < 0,05$, XX – $p < 0,01$.

Карнитин назначался новорожденным по 150 мг/кг в сутки в течении 14-21 дней согласно инструкции.

После проводимой терапии отмечалось улучшение неврологического статуса, особенно выраженное в 1-й группе. У детей с синдромом угнетения отмечали повышение двигательной активности мышечного тонуса, оживление физиологических рефлексов и быстрые темпы прибавки массы тела. Динамика различных синдромов ЦНС и неврологического статуса – двигательной активности, безусловных рефлексов и мышечного тонуса у новорожденных 1-й группы характеризовалось как

«значительное улучшение» у 29,4% и «улучшение» у 70,4%, в то время как в группе сравнения (2-я группа) – соответственно у 16,6% и у 66,4%, а у 16,6% новорожденных неврологический статус был оценен как «без динамики».

При нейросонографическом исследовании в динамике лечения установлено, что пери- и интравентрикулярные кровоизлияния 1-й и 2-й степени тяжести регистрировались реже у новорожденных основной группы (1-5), тем не менее достоверной разницы по частоте их развития при сравнении с контрольной группой не выявлено. Показатели константы массы тела у новорожденных основной группы (1-й), получивших карнитин, более в 2 раза превышали исходящие величины. У новорожденных, получивших карнитин, как масса тела, так и концентрация гемоглобина в крови, достоверно больше, чем у детей получивших базисную терапию, что свидетельствует о метаболическом действии карнитина. На фоне терапии карнитина не зарегистрирован ни один из случаев прогрессирования ВЖК/ПВК от 1-й до 2-й и 3-й степени.

ВЫВОДЫ

1. У доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС неврологические нарушения выражались синдромом нервно-рефлекторной возбудимости (в 67,2% случаев), синдромом угнетения (в 15,1%), гипертензионно-гидроцефальным (4,2%), судорожным (4,2%), вегето-висцеральным (5%) синдромами и их сочетанием (5,0% случаев).
2. У новорожденных с поражениями ЦНС уровень нейрокининов А и В и в крови достоверно превышает таковые у здоровых новорожденных в среднем в 3,9 ($p < 0,01$) и в 2,0 раз ($p < 0,05$) соответственно.
3. В сыворотке крови у детей с перинатальной гипоксией отмечается достоверно высокая концентрация неоптерина (более чем в 3-6 раз, $P < 0,001$), по сравнению с данными здоровых новорожденных, что свидетельствует об активации макрофагально-моноцитарной системы.
4. У доношенных детей с синдромом угнетения ЦНС содержание неоптерина в сыворотке крови выше контрольной в 3,8 раз ($p = 0,61$), у детей с синдромом возбуждения ЦНС – в 5,4 раза, ($p = 0,052$). У новорожденных при тяжелых перинатальных

повреждениях головного мозга в раннем неонатальном периоде происходит увеличение содержания неоптерина по сравнению с судорожными детьми более чем в 5 раз.

- У доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС включение в комплексную терапию карнитина позитивно отразилось на уровне нейропептидов, что выразалось достоверным снижением концентрации нейрокина А (с $12,0 \pm 1,8$ до $5,0 \pm 0,54$ нг/мл, $p < 0,05$), нейрокина В (с $8,6 \pm 0,58$ до $3,2 \pm 0,21$ нг/мл, $p < 0,05$) и неоптерина (с $14,8 \pm 1,32$ до $6,82 \pm 0,78$ нг/л, $p < 0,05$). При этом динамика клинических синдромов неврологического профиля оценивалось как значительное улучшение у 29,4%, улучшение у 70,4% детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты определения концентрации нейропептидов - нейрокининов А, В и неоптерина у здоровых новорожденных целесообразно использовать как дополнительный критерий и в качестве контроля оценки состояния новорожденных при перинатальном поражении ЦНС.
2. У доношенных новорожденных с гипоксическим поражением головного мозга рекомендуется определение в сыворотке крови нейрокининов А, В и неоптерина с целью объективной и адекватной оценки характера и степени повреждения нервной ткани, а также определения дальнейшей лечебной тактики.
3. Целесообразно сопоставление нейросонографических изменений с клиническими данными у доношенных новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС, что позволяет улучшить раннюю диагностику и имеет большое значение для назначения адекватной терапии и профилактики церебральных нарушений в зависимости от тяжести поражений.
4. У новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС рекомендуется включение в комплексную терапию эффективного и безопасного препарата карнитина, что способствует более ранней нормализации неврологического статуса и улучшению общего состояния больных.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. “Сравнительная характеристика нейросонографических и клинических данных у недоношенных новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы.” // Sağlamlıq jurnalı 2010, №5, səh.73-78 (соавт. –Гасанов А.И., Эфендиева М.З.).
2. “Уровень нейрокинина у новорожденных детей с перинатальными поражениями нервной системы.” /III Azərbaycan Nevroloqlar konfransının toplusu. Bakı, 2010, səh.16-17 (соавт. Гулиев Н.Д., Эфендиева М.З.).
3. “The level of neyrokinin B in the newly born infants with prenatal disease of nervous system.” / The Tenth Turkish World Congress of Pediatrics, september 16-17, 2010. Astana, Kazakhstan, p.286.
4. “Эндогенные регуляторы функций центральной нервной системы.” //Azərbaycan Tibb Jurnalı” Bakı, 2012, №1, səh. 136-140. (соавт. Гасанов А.И.).
5. «Клиническое значение содержания неоптерина в крови новорожденных детей». // Педиатрия Журнал им. Г.Сперанского 2012/том 91/№4. Стр. 160-162.
6. “Клиническое изучение динамических изменений уровня неоптерина в крови у новорожденных детей с гипоксическими поражениями ЦНС”. //Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı. Cild 1, № 2, 2014. Səh.82-86. (соавт.Гасанов А.И.).
7. «Связь перинатальных поражений центральной нервной системы новорожденных с течением беременности и родов». //Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri. №1, 2015, səh.141 -145.
8. «Клинические проявления перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных новорожденных». //Sağlamlıq jurnalı №5, 2015. Səh.71-77. (соавт. Гасанов А.И.).
9. “Показатели тахикининов у доношенных новорожденных с поражением центральной нервной системы”. // Azərbaycan Tibb Jurnalı 2015/4. Səh.18-21. (соавт.Гасанов А.И.).
10. “Уровни нейрокинина А и В у доношенных новорожденных с поражением центральной нервной системы”. /Əziz Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri təkmilləşdirmə institutunun 80 illiyinə həsr olunmuş Elmi-praktiki konfransın məcmuəsi. Bakı-2015. Səh.542-545.

Təranə İlyas qızı İbadova

Sinir sisteminin perinatal zədələnmələri olan yenidoğulmuşlarda bəzi klinik-immunkimyəvi göstəricilər və onların korreksiyası yolları

XÜLASƏ

Yenidoğulmuşlarda MSS-nin perinatal hipoksiyalı zədələnmələrinin inkişaf etməsində immunkimyəvi dəyişikliklərin rolunun öyrənilməsi və uşaqlarda onun müalicəsinin optimallaşdırılması məqsədilə 3-7 gündən 1 aya qədər olan 119 yenidoğulmuş uşaq müayinə edilmişdir. Yenidoğulmuşların bədən çəkisi orta hesabla $3345 \pm 8,4$ q, uzunluğu – $52 \pm 3,8$ sm, çəki-boy əmsalı – $65,1 \pm 0,3$ təşkil etmişdir. Apqar şkalası üzrə uşağın vəziyyəti orta hesabla 6-7 bal qiymətləndirilmişdir.

Xəstə uşaqların qanında A və B neyrokininləri səviyyəsi kontrol göstəricilərdən müvafiq olaraq orta hesabla 3,9 ($p < 0,01$) və 2,0 dəfə ($p < 0,05$) və 3-6 dəfədən çox yüksək olmuşdur. MSS-nin ləngimə sindromu olan vaxtında doğulan uşaqların qan zərdabında neopterin miqdarı kontrol qrupda 3,8 dəfə ($p = 0,61$), MSS-nin oyanıqlıq sindromu 5,4 dəfə ($p = 0,052$) yüksək olmuşdur. Yenidoğulmuşlarda baş beyin ağır perinatal zədələnmələri zamanı erkən neonatal dövrdə neopterin miqdarının qıcolma sindromu olan uşaqlarla müqayisədə 5 dəfədən çox artması baş verir.

MSS-nin hipoksiyalı zədələnmələri olan vaxtında doğulan uşaqlarda nevroloji pozuntular 67,2% halda - sinir-reflektor oyanıqlıq sindromu, 15,1% halda - ləngimə sindromu, 4,2% - hipertenziya-qidrosefaliya, 4,2% - qıcolma, 5% - vegetativ-visseral, 5,0% halda sindromlar və onların assosiasiyaları ilə təzahür etmişdir.

MSS-nin hipoksiyalı zədələnmələri olan vaxtında doğulan uşaqlarda karnitinlə aparılan terapiya neyroprotektorların səviyyəsinə müsbət təsir göstərmişdir ki, bu da neyroprotektorların qatılığının dürüst azalması ilə özünü biruzə vermişdir. Karnitinlə aparılan terapiyanın fonunda MSS-nin və nevroloji yönümlü sindromların dinamikasını 29,4% uşaqda xeyli yaxşılaşma, 70,4% uşaqda isə yaxşılaşma kimi qiymətləndirilmişdir.

Tarana Ilyas Ibadova

Some of the ways of clinically-immune chemical indicators and their correction in perinatal disorders of newborns nervous system.

SUMMARY

119 Babies from 3-7 days till 1 months were examined for the purpose of researching and treating optimization of the immune chemical changes role under the development of CNS perinatal hypoxic injuries. The newborn 's weight is $3345 \pm 8,4$ gr., height $52 \pm 3,8$ sm, height-weight ratio $65,1 \pm 0,3$. According to Apgar score the baby's state was valued with 6-7 points.

The level of A and B neurokinins in inflicted babies' blood according to control indicators on average is 3,9 times ($p < 0,01$) and 2,0 times ($p < 0,05$) and 3-6 times higher. The amount of neopterin in blood serum was higt 3,8 times ($p = 0,61$), CNS wakefulness syndrome was 5,4 times 9($p = 0,052$) high in control group of babies born in due date delayed CNS syndrome. During the early neonatal period of newborns severe perinatal brain disorders. The amount of neopterin is 5 times higher in comparison with babies with convulsion syndrome.

Babies born in due date with CNS hypoxic injuries, Neurological Disorders in 67,2% - Neuro Reflective wakefulness syndrome, 15,1% - Delayed Syndrome in 4,2% - Hipertenzion-hydrocephalus, in 4,2% convulsion syndrome, in 5% - Vegetative visceral syndromes are shown with their associations.

Carnitine therapy of children born in due date with CNS hypoxic injuries positively influenced the neuroprotectors level which resulted in considerable neuroprotectors concentration decrease. As a result of this therapy, the CNS and neurological oriented syndromes dynamics in 29,4% of babies has a significant improvement and in 70,4%of children has normal improvement.

Kağız formatı 60x84 1/16.
Sifariş 709 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel: 595-55-76

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ**

Əlyazması hüququnda

TƏRANƏ İLYAS QIZI İBADOVA

**SİNİR SİSTEMİNİN PERİNATAL ZƏDƏLƏNMƏLƏRİ
OLAN YENİDOĞULMUŞLARDA BƏZİ KLİNİK-
İMMUNKİMYƏVİ GÖSTƏRİCİLƏR VƏ ONLARIN
KORREKSİYASI YOLLARI**

3220.01- Pediatriya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

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

BAKİ – 2017