

На правах рукописи

АБДУРАГИМОВА МАРИНА ХУДАВЕРДИЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Бережанская Софья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, главный научный сотрудник педиатрического отдела

Официальные оппоненты:

Клещенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, главный врач

Дегтярева Марина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неонатологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.070.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 и на сайте www.stgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Корой Павел Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема гипоксически-ишемического поражения (ГИП) центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных не теряет своей актуальности, поскольку ежегодно эта патология затрагивает около одного миллиона младенцев по всему миру, ассоциируясь с длительными когнитивными, нейросенсорными и двигательными дефектами (Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., 2021; Solevåg A.L. et al., 2019).

Согласно статистике Министерства здравоохранения России, в период с 2000 года отмечается более чем двукратный рост энцефалопатии новорожденных, при этом перинатальная гипоксия является доминирующим фактором формирования патологии (Афанасьева Н.В., Стрижаков А.В., 2004; Красноруцкая О.Н., Леднева В.С., 2018).

Большинство этиологических факторов гипоксически-ишемического поражения в перинатальном периоде объединены общностью патофизиологических механизмов, причем отдельные звенья процесса составляют некроз, апоптоз, глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс, всегда сопровождающиеся воспалением, нарушением ангио- и нейрогенеза (Каркашадзе Г.А. и др., 2016; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2019; Щелчкова Н.А. и др., 2020).

На протяжении нескольких десятков лет проведено большое число клинических и экспериментальных исследований, обсуждающих вопросы, касающиеся истоков и этапности этих нарушений (Осиков М.В. и др., 2018; Лукьянова Е.А. и др., 2019; Lorain P. et al., 2022).

Однозначно в этиопатогенезе гипоксически-ишемических церебральных нарушений признаны антенатальные события, начиная с измененной иммунно-эндокринной адаптации матери на беременность, инвазии трофобласта и начальных этапов формирования плаценты, признанной временным, но незаменимым для продолжения гестации органом и, пожалуй, вообще, самым значимым органом в жизни человека (Shallie P.D., Naicker T., 2019).

Интерес к плаценте повышался по мере накапливающихся знаний, открывающих новые проблемы и требующих новых более сложных ответов и решений. Последнее обусловлено полифункциональностью плаценты и развитием на фоне гипоксии изменений с выделением гемодинамических нарушений, приводящих к мальперфузии сосудов матери и плода, нейроиммунных взаимодействий и неинфекционного воспаления, недостаточности защитных функций плаценты и ряда других, создающих для плода условия пролонгированного стресса, хронической гипоксии, недостаточного питания и газообмена, что замедляет рост самой плаценты и развитие плода.

Большинство исследователей указывают, что основным фактором хронической антенатальной гипоксии плода является плацентарная недостаточность, обусловленная изменениями в плодовой и/или материнской частях плаценты (Истомина Н.Г. и др., 2021; Павлова Н.Г. и др., 2022; Wardinger J.E., Ambati S., 2022). Эти патоморфологические паттерны отражаются на показателях гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса, которые на начальных этапах нивелируются за счет активации компенсаторных механизмов защиты.

В то же время, возникающие вслед за ними и/или параллельно нарушения иных функциональных возможностей плаценты усугубляют степень выраженно-

сти плацентарной недостаточности и снижают возможности защиты и компенсации последствий негативных факторов, к которым особую чувствительность проявляет головной мозг (Redline R. W., 2022).

На сегодняшний день существует концепция, первоначально предложенная Найджелом Панетом (Reuss M.L. et al., 1994), которая предполагает критическую роль нейропротективных факторов, происходящих из плаценты, при ГИП ЦНС. В числе этих факторов обращено особое внимание на значимость эритропоэтина (ЕРО), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейротрофического фактора мозга (BDNF). ЕРО в последние годы привлекает особое внимание в связи с открытием его неэритропоэтических свойств.

Проведено большое число экспериментальных работ, определивших роль ЕРО для нормального роста и развития плода (Осиков М.В., 2019; Ananthan A. et al., 2018; Diao M. et al., 2019). ЕРО признан плюрипотентным гликопротеином, который в головном мозге препятствует действиям гипоксии-ишемии, окислительного стресса и развивающимся на их фоне воспалению, апоптозу, проявляя нейротропные и нейропротекторные свойства, участие в ангио-, нейро- и олигодендрогенезе (Fathi M. et al., 2022; Li Y. et al., 2022; Sesti L.F.C. et al., 2022).

Полифункциональность ЕРО включает положительный эффект на процессы ангиогенеза, что объясняет широко обсуждаемую взаимосвязь между ЕРО и VEGF в результатах экспериментальных исследований, выражающих неоднозначные мнения.

С одной стороны, указывается на первоочередное стимулирующее влияние ЕРО на процессы ангиогенеза и экспрессии VEGF в ишемизированных тканях, спинномозговой жидкости и крови животных.

С другой стороны, противоположную динамику первоочередной значимости VEGF и взаимосвязи его с ЕРО, направленной на повышение уровня последнего, что в совокупности улучшает процессы васкуляризации и нейро-протективных эффектов указанных цитокинов (Kimáková P. et al., 2017; Greenwald A.C. et al., 2019).

Таким образом, функции VEGF не исчерпываются его ангиогенными свойствами, поскольку параллельно с ними, он оказывает нейротрофическое и нейропротекторное действие на глиальные и нейрональные клетки в периферической и центральной нервной системах, и, согласно экспериментальным данным, участвует в нескольких стадиях развития нервной системы, включая миграцию, дифференцировку, синаптогенез и миелинизацию в ante- и постнатальном периодах (Melincovici C.S. et al., 2018; Gehmeur J. et al., 2021). Избыточная экспрессия VEGF усиливает нейрогенез в субвентрикулярной зоне и способствует миграции нейрональных клеток-предшественников в сторону ишемической области.

В то же время, как ангиогенный фактор, VEGF участвует в стимуляции пролиферации, миграции и выживании эндотелиальных клеток, а также в увеличении проницаемости сосудов при активации матриксной металлопротеиназы 9, тем самым определяя этапность и длительность открытия гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), особенно, в участках с активным нейрогенезом (Миронова В.И. и др., 2019; Zhang W. et al., 2020).

В числе белков, необходимых для адекватного формирования и роста головного мозга с ранних этапов эмбриогенеза, дифференцировки, восстановления и

выживания нервных клеток особая роль отводится BDNF.

В последние десять-пятнадцать лет установлено, что его эффекты не исчерпываются нейротрофическими функциями. Он способствует выживанию эндотелиальных клеток и принимает участие в сложном динамическом процессе, которым является развитие сосудистого русла, в связи с чем на BDNF стали указывать как на новый медиатор ангиогенеза (Brigadski T., Leßmann V., 2020; Colucci-D'Amato L. et al., 2020; Wu Y. et al., 2021).

Кроме того, необходимо обратить внимание на синергитическую роль BDNF и VEGF в регуляции ангиогенеза, необходимого в период имплантации трофобласта и развития плаценты. Из-за этой роли, дефицит BDNF и VEGF нарушают рост плаценты, что, в свою очередь, вызовет нарушения роста плода или задержку внутриутробного развития (Ardiani Y. et al., 2019).

Приведенные данные позволяют предположить, что один и тот же фактор роста может воздействовать на разные клетки, способствующие регенерации тканей. В плане вышеуказанных нейроваскулярных факторов вызывает интерес вероятность их комплексного влияния на процессы, способствующие нейро-, ангиогенезу, привлечению циркулирующих клеток и, тем самым, потенциально индуцировать регенерацию ишемизированной ткани мозговых структур.

Таким образом, предполагаемое исследование целесообразно, поскольку может выявить некоторые звенья патогенеза, оптимизировать диагностические возможности и привести к новым стратегиям в терапии ГИП ЦНС.

Степень разработанности темы. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, остается не только медицинской, но и социально значимой проблемой. Это объясняется тем, что церебральная патология определяет структуру младенческой смертности и неонатальной заболеваемости, не говоря о ряде нерешенных вопросов в этиопатогенезе, прогнозе инвалидизирующих последствий, оптимальных подходов к прогнозированию, диагностике и терапии.

Не вызывает сомнений влияние антенатальных факторов на прогноз гипоксически-ишемических состояний плода и формирование на этом фоне церебральной патологии различной степени тяжести. Однако изучение антенатальных предикторов данной патологии, как правило, ограничивается обсуждением возрастных критериев, заболеваемостью матери, патологией беременности и родов, неблагоприятными экологическими и наследственными факторами (Красноруцкая О.Н., 2019; Сороковина Т.В., 2019; Амирханова Д.Ю., 2021).

Проведенная научная работа предполагает глубокое лонгитудинальное исследование на одном контингенте детей, включая в него ретроспективное изучение морфофункционального состояния плаценты и плода с акцентом на фетоплацентарные сосудистые нарушения и защитные нейропротективные механизмы в динамике, начиная с 12-13 недель гестации. Такой подход позволит определить четкие антенатальные предикторы прогноза церебральной патологии и степени ее тяжести.

Проблема использования нейроваскулярных факторов в качестве диагностических и прогностических критериев не является абсолютно новой. Подходы к ней могут быть разными. Представляет интерес изучение полифункциональности отдельных, на первый взгляд разноплановых, цереброваскулярных цитокинов, как

эритропоэтин (EPO), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и их комплексное протективное и ангиогенное влияние и роль в развитии и возможной реабилитации церебральных нарушений у детей.

Цель исследования: оптимизировать диагностический и прогностический алгоритм церебральных нарушений гипоксически-ишемического генеза у новорожденных и детей первого года жизни на основании изучения нейроваскулярных биохимических маркеров.

Задачи исследования:

1. Определить антенатальные предикторы, опосредующие снижение резистентности и адаптивности сосудистой системы мозга плода и новорожденного.
2. Выявить морфологические паттерны стадий плацентарной недостаточности в соответствии с тяжестью церебральных нарушений.
3. Сопоставить клинический и неврологический статус в период неонатальной адаптации с антенатальными факторами риска и характером неврологических нарушений в возрасте одного года.
4. Выявить зависимость тяжести пролонгированных церебральных нарушений на первом году жизни от уровня нейроваскулярных факторов при рождении и в динамике неонатального периода.
5. Определить межгрупповые отличия и корреляционную зависимость уровней эритропоэтина и нейротрофического фактора мозга в крови артерии и вены пуповины.
6. Определить наличие и характер синергетических связей между изучаемыми нейроваскулярными маркерами в зависимости от тяжести церебральной патологии.
7. Разработать алгоритм диагностики и прогноза церебральной патологии у детей из группы высокого перинатального риска.

Научная новизна исследования. В результате репрезентативного комплексного исследования системы «мать-плацента-плод» с акцентом на фетоплацентарные сосудистые нарушения и защитные нейропротективные механизмы в динамике гестации, клинической оценки общего состояния и церебральных нарушений с учетом инструментальных и биохимических методов исследования, выявлены достоверные корреляционные связи между антенатальными предикторами и параметрами нейроваскулярных биомаркеров в крови пуповины, что свидетельствует об их внутриутробном происхождении за счет, преимущественно, повышения плацентарной продукции в условиях стресса и гипоксии для сохранения совокупного ангиогенного и нейропротективного влияния на плод, коррелирующего с характером и объемом церебральной патологии.

На основании сопоставления показателей ретроспективного анализа результатов доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов в 36 недель гестации с характером и объемом церебральной патологии в неонатальном периоде разработаны критерии антенатального прогнозирования церебральных нарушений у плода и новорожденного.

Впервые проведено лонгитудинальное исследование церебрального кровотока плода с 20-21-й недели гестации и в динамике первого года жизни у детей с церебральной патологией гипоксически-ишемического генеза, и определены особен-

ности, коррелирующие с нарушениями кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

Впервые проведенное сопоставление концентрации нейротрофического фактора мозга и эритропоэтина в артерии и вене пуповины выявило их статистически значимые различия за счет повышения указанных параметров в вене, что свидетельствует об активизации защитной функции плаценты в условиях гипоксии.

Впервые на основании сопоставления уровней цереброваскулярных маркеров (эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов, нейротрофического фактора мозга) в крови артерии и вены пуповины предложены критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска.

На основании определения и сопоставления концентрации эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины предложены критерии диагностики и реабилитационных возможностей церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска.

Впервые показано, что при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы содержание в крови нейроваскулярных биомаркеров при рождении и в динамике неонатального периода позволяет формировать программы персонализированной терапии и прогнозировать вероятность обратимости церебральных нарушений в восстановительном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы. Определены референсные значения эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов, нейротрофического фактора мозга и их колебания в раннем неонатальном периоде в зависимости от тяжести церебрального поражения, что позволяет повысить качество диагностики и прогноза последствий перинатального поражения центральной нервной системы у обследованного контингента детей.

Доказана диагностическая значимость нейроваскулярных факторов как маркеров нарушений ангиогенеза и метаболизма нервной ткани, что даст возможность оптимизировать диагностику и коррекцию последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы в остром периоде и в динамике первого года жизни.

Установлено, что уровень и динамика изучаемых биомаркеров в неонатальном периоде, в зависимости не только от тяжести поражения центральной нервной системы, но и ее характера, с акцентом на выявление структурных изменений, позволяют строить прогноз формирования моторных и психо-неврологических нарушений, что определяет тактику наблюдения и терапии на первом году жизни.

На основании антенатальных предикторов и клинических, инструментальных, нейроваскулярных маркеров и их взаимосвязей создан алгоритм для прогнозирования и диагностики степени тяжести церебральных нарушений в неонатальном периоде, что повысит своевременность и эффективность реабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа является научным исследованием, которое решает проблему оптимальной диагностики и прогнозирования перинатальных гипоксически-ишемических нарушений центральной нервной системы с целью возможной профилактики, повышения эффективности терапии и реабилитации.

Объект исследования: 184 доношенных новорожденных, родившихся в родильном доме и находившихся на обследовании и лечении в отделениях патологии новорожденных и педиатрических отделениях №1 и №2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в 2018-2021 гг.

При обследовании детей использовался комплекс клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования. Математическая обработка результатов научного исследования осуществлялась с использованием современных компьютерных программ прикладного статистического анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Статистически значимые различия ультразвуковых паттернов нарушения маточно-плацентарной гемодинамики в III триместре гестации, показатели кардиотокографии перед родами и в родах, патоморфологические изменения, характерные для суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности, свидетельствовали в пользу хронической ишемии и гипоксического стресса плаценты, определяющих развитие защитных механизмов плаценты и плода за счет повышения содержания нейроваскулярных факторов, что подтверждалось их высоким уровнем в крови артерии и вены пуповины новорожденных с проявлениями тяжелого и среднетяжелого церебрального дефицита по сравнению с таковым в группе контроля.

2. Высокий уровень изучаемых нейроспецифических антигенов в крови артерии и вены пуповины определяется антенатальным повышением в условиях гипоксии-ишемии их синтеза в нервных клетках головного мозга плода и плаценте, а также открытием ГЭБ, коррелируя с тяжестью поражения. В то же время значительное снижение указанных параметров, определяемое при рождении и в раннем неонатальном периоде на фоне крайне тяжелого церебрального поражения, обусловлено гипопродукцией их в нейронах головного мозга и связано с падением защитных функций, что является неблагоприятным прогностическим признаком выраженных структурных поражений и вероятности инвалидизирующих последствий.

3. Мониторинг, основанный на сочетанном изучении нейроспецифических антигенов (EPO, VEGF, BDNF), выявил их потенцирующие возможности повышения ангиогенных и нейропротективных свойств, что определяет не только тяжесть и прогноз церебрального дефицита, но и открывает возможности для динамического контроля за состоянием ребенка и эффектом от проводимой терапии, а также в перспективе разработку новых терапевтических стратегий.

4. Снижение уровня VEGF при рождении и в динамике неонатального периода на фоне тяжелого церебрального дефицита свидетельствует о формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений процессов ремоделирования церебральных сосудов в перинатальном периоде в условиях гипоксического стресса, сохраняющихся в последующем и определяющих тяжесть церебральной патологии.

5. Комплексное изучение критериев плацентарного происхождения гипоксически-ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного позволит формировать подход к прецизионной медицине с использованием индивидуальных методов молекулярной диагностики, что будет способствовать улуч-

шению прогноза пренатального программирования неврологической патологии в остром и отдаленном периоде.

6. Четко показано, что каждый из изучаемых биохимических маркеров является важным фактом роста, участвующим в процессах ангиогенеза, нейропротективного нейрогенеза, привлечения циркулирующих прогениторных клеток, тем самым потенциально индуцируя регенерацию ишемизированной ткани головного мозга, способствуя предотвращению структурных изменений и инвалидизирующих последствий у изучаемого контингента детей.

Степень достоверности исследования. Достоверность результатов исследования определяется достаточным числом обследованных новорождённых с последующим проспективным их наблюдением на протяжении первого года жизни. Совокупность проспективного метода наблюдения и ретроспективного анализа по обменным картам беременных, историям болезней в период пребывания в отделении патологии беременных, историям родов позволили провести углубленный анализ этиопатогенетических факторов формирования патологии центральной нервной системы у детей из группы высокого перинатального риска. Для реализации исследования в рамках поставленной цели и задач использовали принципы и методы доказательной медицины, высокоинформативные актуальные и современные методы обследования, адекватные математические способы анализа и обработки данных. Полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и закономерно вытекают из результатов исследования.

Практическое использование полученных результатов. Результаты научного исследования внедрены в практику работы отделения новорожденных родильного дома, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, педиатрического отделения №1 клиники Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии и кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором произведен анализ значительного количества источников отечественной и зарубежной литературы для написания литературного обзора и обоснования в нем актуальности и цели проведенной диссертационной работы, а также использования полученных данных для интеграции и углубленного сопоставления собственных результатов и данных литературных источников.

Отбор обследуемого контингента детей для проспективного наблюдения проведен непосредственно диссертантом, в процессе которого самостоятельно производился забор артериальной и венозной пуповинной крови для исследования уровня EPO, VEGF, BDNF, с последующим анализом результатов полученных биохимических исследований, протоколов обследований, ведением электронной базы данных и статистической обработкой полученных результатов.

Автором последовательно описаны все разделы диссертационного исследования, внедрены в практическую деятельность рекомендации.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных работ (Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2017, 2021; Сибирское медицинское обозрение,

2021, 2022; Кубанский научный медицинский вестник, 2022; Медицинский вестник Юга России, 2022).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Перинатальные поражения ЦНС у новорожденных и их последствий у детей раннего возраста: актуальные проблемы диагностики и лечения», посвященной 90-летию ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, 2020); онлайн-конгрессе «The 8th Congress of the European Academy of Paediatrics» (EAPS) 2020 (Испания, 2020); VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021); научно-практической конференции «Перинатальные поражения ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста. Алгоритмы диагностики. Современные терапевтические стратегии» (Ростов-на-Дону, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2022).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, 2022).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.21. – «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1, 3, 8.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 177 страницах, включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, главы собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы. Работа включает 26 таблиц и 16 рисунков, три приложения. Библиографический указатель включает 196 источников, из них 76 отечественных и 120 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Проведено сравнительное открытое обследование детей от периода новорожденности до одного года жизни на базе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Обследование проводилось в условиях родильного стационара, в отделении патологии новорожденных и педиатрических отделениях №1 и №2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии.

Для выполнения поставленных задач после одобрения Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ на базе Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (директор – д.м.н., профессор Лебеденко А.А.) проведено двухэтапное исследование, включавшее проспективное сравнительное открытое исследование (случай-контроль) 184 доношенных новорожденных и ретроспективный анализ документации матерей обследованных детей. Отбор новорожденных основывался на состоянии ребенка при рождении, включая наличие и тяжесть неврологической симптоматики, на основании чего дети при рождении разделены на три группы с учетом степени тяжести поражения ЦНС.

I группу составили 64 ребенка без признаков поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде, среди которых, с учетом материнской документации, 40 новорожденных выделены в группу угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической патологии. В результате дети I группы в неонатальном пери-

оде представлены двумя подгруппами: родившиеся у здоровых женщин без осложнений периода гестации и родов (1А – контрольная группа, n=24) и с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, осложненным течением беременности и родов (1Б – угрожаемые по развитию неврологической патологии, n=40). II и III группы составили дети с церебральной ишемией II и III степени тяжести и ее последствиями (n=78 и n=42, соответственно). В динамике наблюдения в связи с отсроченной манифестацией неврологической симптоматики к концу неонатального периода 14 детей из группы «угрожаемых» (подгруппа 1Б) вошли во II группу, увеличив общее количество детей в ней до 92 человек. Оставшиеся 26 человек присоединились к группе здоровых. Таким образом, в возрасте 1 месяца I группа детей составила 50 человек.

Критерии исключения: дети из двоен, с врожденными пороками развития, в том числе головного и спинного мозга, наследственной патологией, внутриутробными инфекциями, гнойно-септическими заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных, родившиеся от женщин с вероятностью нарушений в системе гемостаза (кровоточивость из мест инъекций, частое появление петехий и гематом на коже, носовые кровотечения, тромбофлебиты нижних конечностей, повторные случаи невынашивания в анамнезе, наличие у родственников случаев инфарктов или инсультов в молодом возрасте), от женщин с анемией 2-3-й степени до- и во время беременности, сахарным диабетом I и II типа, ожирением II и III степени, дети, которым проводили переливание крови, неполный объем запланированных диагностических исследований.

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных, касающихся сведений о возрасте и заболеваемости матерей, особенностях течения беременности и родов. Данные о материнских характеристиках были собраны из медицинской документации: дородовые медицинские карты наблюдения за беременными в женских консультациях, истории родов, результаты патолого-анатомического исследования плаценты.

Неонатальный период с последующим наблюдением до одного года оценивался по историям развития новорожденных родильного стационара, историям болезней на этапах пребывания их в педиатрических отделениях. Последующая оценка психоневрологического и соматического статуса осуществлялась на основании повторных госпитализаций, консультативных приемов и наблюдений в амбулаторно-поликлинических условиях.

Физическое развитие новорожденных оценивалось с учетом длины и массы тела методом центильных таблиц (Дементьева Г.М., 2000).

Неврологический статус оценивали синдромологически с учетом физиологических особенностей новорожденных и детей первого года жизни. Максимальная унификация и объективизация оценки психомоторного развития достигалась использованием количественных критериев (Журба Л.Т., Мастюкова Е.А., 1981).

Помимо клинической оценки неврологического статуса всем наблюдавшимся детям в раннем и позднем неонатальном периоде, в 3, 6 и 12 месяцев жизни, или ежемесячно при наличии показаний проводили инструментальное обследование, включавшее ультразвуковое исследование головного мозга через большой родничок, ультразвуковую доплерографию церебральной гемодинамики, электроэнцефалографическое исследование, осмотр окулиста, проведение электрокардиогра-

фии и эхокардиографии, ультразвукового исследования гепатобилиарной системы и почек, по показаниям: компьютерную электроэнцефалографию – видеомониторирование, магнитно-резонансную томографию церебральных структур.

Иммуноферментные исследования включали определение содержания в сыворотке крови эритропоэтина (ЕРО), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), нейротрофического фактора роста (BDNF) у детей при рождении (в крови из артерии и вены пуповины), на 5-6-е, 27-28-е сутки жизни, результаты которых сопоставлялись с данными патолого-анатомического исследования плаценты, показателями доплерометрического исследования, оценивающими кровотоки в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии при УЗИ скринингах беременных в 12-13, 20-21, 28-32 и 36-40 недель гестации, а также с тяжестью состояния детей и структурных изменений головного мозга.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2019 (разработчик Microsoft, США), Statistica 12.5, (разработчик – IBM, США), SPSS27.001. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3), поскольку не подчинялись нормальному закону распределения, категориальные данные – с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения межгрупповых различий использовали критерий Краскела-Уоллиса и медианный критерий. Проводили корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена (r). На основании метода ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с вычислением чувствительности и специфичности строили ROC-кривую для оценки диагностической ценности исследованных маркеров, определяли их порог или точку отсечения (cut-off value). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления предикторов, позволяющих антенатально диагностировать и прогнозировать развитие ГИП ЦНС у новорожденного, проведен ретроспективный анализ материнской документации с акцентом на фетоплацентарные сосудистые нарушения и плацентарные защитные механизмы в динамике гестации. В структуре патологии беременности частыми осложнениями явились угроза прерывания и невынашивания во II и III триместрах, артериальная гипертензия, компенсированная фетоплацентарная недостаточность, преждевременное созревание плаценты, нарушение маточно-плацентарной гемодинамики в 28-32 и 36-40 недель, по данным доплерометрии, что вполне закономерно повлекло развитие перинатальной гипоксии средней и тяжелой степени тяжести.

Поскольку изменения гемодинамики в системе «мать-плацента-плод», как правило, предшествуют клинической манифестации патологического процесса и являются ранним маркером патологии, доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока остается приоритетным методом диагностики функционального состояния фетоплацентарной системы (Медведев М.В. и др., 2017; Хлопонина А.В. и др., 2017; Лазарева Г.А., Чебышева Е.Л., 2021).

Обнаружено, что у беременных в I клинической группе динамика показателей маточного и плодового кровотока соответствовала данным нормативных процентильных таблиц (Медведев М.В., 1996-2016). В динамике беременности наблюдалось постепенное снижение кривых скоростей кровотока, что свидетельствовало о

снижении суммарного периферического сосудистого сопротивления в резервных капиллярах материнской части плаценты. Кроме того, регистрировалась асимметрия показателей – P_i AUD в подавляющем большинстве случаев был ниже, чем P_i AUS, что обусловлено преобладанием правостороннего и амбилатерального расположения плацент.

Показатели доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов на разных сроках гестации у матерей II и III групп свидетельствуют о повышении средних значений по сравнению с контролем. Установлены статистически значимые различия скоростей кровотока по правой (AUD) и левой (AUS) маточным артериям в 36-40 недель в III группе в сравнении с контролем ($p=0,003$; $p=0,02$).

Мы проанализировали показатели P_i AUM в III триместре беременности и перед родами в зависимости от параметров P_i AUD и AUS. Карты линий уровня меняют свою форму в зависимости от степени тяжести гипоксии плаценты и плода (рис. 1).

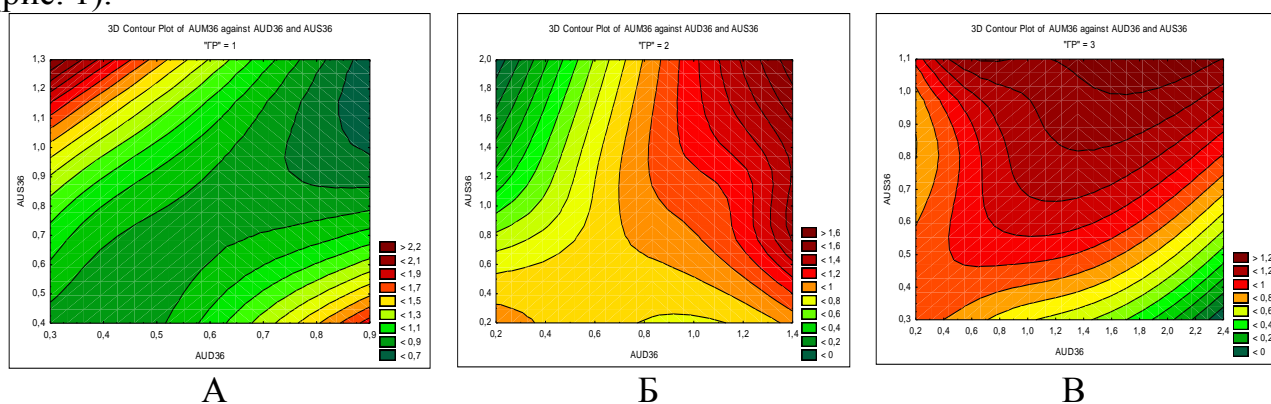


Рис. 1 – Взаимосвязь P_i AUD, AUS и AUM на сроке 36-40 недель гестации у матерей I (А), II (Б) и III (В) групп.

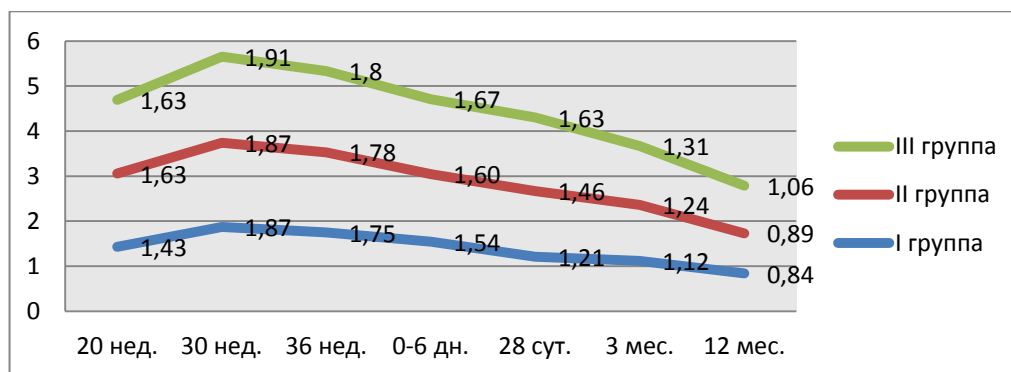


Рис. 2 – Динамика значений P_i ACM у детей обследуемых групп в ante- и постнатальном периодах в зависимости от тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС (Медиана).

Первоначально выявленные изменения гемодинамики при сроке 36 недель беременности свидетельствуют о гипоксии плаценты и ишемических церебральных нарушениях плода, которые сохраняются и/или нарастают при рождении ребенка, в связи с чем результаты многофакторного анализа «Деревья классификаций» позволяют представить критерии антенатального прогнозирования тяжести церебральных нарушений у новорожденных. Важно отметить, что максимальную важность в принятии решения разделения обследуемых групп по степени тяжести

уже на 36-й неделе беременности имеет значение P_i в AUD (100,0%), в тоже время показатели P_i AUS и ACM только в 49,1 и 40,2% случаев играют решающую роль.

В рамках настоящего исследования впервые проведено лонгитудинальное исследование церебрального кровотока плода с 20-21-й недели гестации и в динамике первого года жизни у детей с церебральной патологией гипоксически-ишемического генеза (рис. 2).

Выявлены достоверные прямые и обратные корреляционные связи между показателями значений P_i AUD, P_i AUS и P_i ACM слабой и средней силы в ante- и постнатальном периоде в зависимости от степени тяжести.

Определено, что в динамике антенатального периода отмечается повышение P_i ACM до 32-33-х недель с последующим его снижением с минимальными значениями к окончанию срока наблюдения, поскольку прогрессивно возрастает интенсивность церебрального кровотока в связи с редукцией первичной капиллярной сети на поверхности головного мозга плода, что способствует формированию прямых артериовенозных анастомозов и расширению коллатерального кровотока. Включение данного механизма необходимо для рационального перераспределения кровотока между различными областями головного мозга плода.

В дополнение, в условиях хронической гипоксемии плода происходит активация адаптационного механизма защиты головного мозга плода, в основе которого заложен цереброваскулярный рефлекс, приводящий к снижению симпатической иннервации сосудов с последующей вазодилатацией церебральных артерий, а также с открытием нефункционирующих артериовенозных анастомозов. В результате увеличивается емкость бассейна мозговых сосудов, что сопровождается увеличением диастолической скорости кровотока и снижением значений P_i ACM.

Обращено внимание, что в каждом десятом случае во II и III группах (10,2 и 11,9%) отмечалось снижение P_i ACM, что в сочетании с повышением P_i AUM свидетельствовало о тяжелых нарушениях плодового кровотока, требующих экстренного родоразрешения.

На этапе постнатального лонгитудинального исследования церебрального кровотока в динамике первого года жизни установлено, что во все сроки наблюдения у детей II и III групп отмечено повышение значений P_i ACM. Статистически значимые различия по сравнению с группой контроля обусловлены, как показано проведенными ранее исследованиями (Строгулин В.В., 2007; Тодорова А.С., 2014) повышением уровня эндотелина, простоциклин/тромбоксанового коэффициента, способствующих вазоконстрикции, развитию артериальной мозговой гипоперфузии и, как следствие, ишемическому характеру гемодинамических расстройств.

Нарушения гемодинамики, как функциональный критерий развития неблагоприятных перинатальных исходов, были отражением патоморфологических нарушений, имевших место, в ряде случаев, при отсутствии клинических проявлений нарушений гемодинамики. Анализ результатов патологоанатомического исследования плацент в группах обследуемых детей выявил признаки плацентарной недостаточности у половины пациентов (54,3%), хотя клинически патологию констатировали лишь у каждого третьего (37,0%).

Установленная зависимость морфологических паттернов плацентарной недостаточности видоизменялась в зависимости от стадии процесса, при этом компенсированная плацентарная недостаточность встречалась примерно в равной частоте случаев в каждой из групп (21,9; 21,8; 26,2%), субкомпенсированная – в единичных случаях в I группе и часто во II и III группах (7,8; 29,5; 47,6%).

Вышеуказанные осложнения привели к патологии родов, включавшей высокую частоту обвития пуповиной вокруг шеи плода и усугублявшей тяжесть церебральной патологии.

В результате если большинство детей II группы родились с оценкой по шкале Апгар 6-8 баллов с повышением показателя к 5-й минуте до значений, характерных для здоровых новорожденных (7-8 баллов), значительная часть новорожденных III группы родились с признаками тяжелой асфиксии, в числе которых отмечались низкие показатели шкалы Апгар при рождении (0-3 баллов), не нормализующихся к 5-й минуте жизни, что требовало проведения в родзале реанимационных мероприятий, направленных на восстановление дыхания и коррекцию метаболических нарушений.

Отмечены значительные групповые отличия в структуре неврологических нарушений в первые недели жизни у обследованных детей, связанные как с естественными механизмами созревания ЦНС, так и с течением восстановительных процессов в поврежденной нервной ткани новорожденного ребенка. По мере возрастания степени тяжести ГИП ЦНС симптомы угнетения безусловно-рефлекторной деятельности, нарушения мышечного тонуса характеризовались большей выраженностью и стабильностью, с последующим ранним началом формирования спастических форм двигательных нарушений у 3% детей во II и III группах. В раннем неонатальном периоде у обследованных III группы чаще диагностировались синдром угнетения и судорожный синдром по сравнению с таковыми во II группе (33,3; 40,5%; и 9,0; 28,6% соответственно) как проявления более выраженного поражения. В то же время, синдром возбуждения по частоте превалировал в группе среднетяжелых более, чем в 2 раза (44,9; 19,0%). При этом у большинства детей, перенесших ГИП ЦНС средней степени тяжести наблюдалось значительное восстановление деятельности мозга, сопровождавшееся формированием с высокой частотой симптомов мышечной гипотонии (42,3%) и гипертонуса (44,9%), пирамидной недостаточности (56,4%), вегето-висцеральных нарушений (69,2%) в неонатальном периоде. Катамнестическое наблюдение выявило, что у 15,2% детей II группы к возрасту одного года полностью регрессировала неврологическая симптоматика. Сохранившиеся клинические проявления концу первого года жизни трансформировались в большей частоте случаев в синдром минимальной мозговой дисфункции, который встречался почти у каждого третьего пациента, чаще сочетаясь с расстройством автономной нервной системы (33,7%), синдромом гиперактивности и гиперактивности (21,8%), задержкой психического и предречевого развития, тяжелыми нарушениями в виде спастического тетрапареза и гемипареза.

Среди нарушений моторного развития во II и III группах темповая задержка регистрировалась только в 30,4 и 40,5% случаев. Напротив, с нарастанием тяжести поражения, увеличивалась частота тяжелых форм моторного развития, с формированием к 1-1,5 годам различных форм детского церебрального паралича (спастиче-

ческий тетрапарез (1 и 4 ребенка соответственно), гемипарез (2 и 3) только в III группе – спастическая диплегия у одного ребенка и у двоих атонически-астатическая форма). Симптоматическая эпилепсия, парциальные пароксизмы с последующей генерализацией, дебютировала на первом году жизни у 14,3% детей III группы и чаще сочеталась со спастическим тетрапарезом (9,5%).

Установлено, что нейросонографическое исследование достаточно точно выявляло нарушения структур головного мозга, что особенно значимо при определении локализации и размеров кровоизлияний и инфарктов, возможных маркеров инвалидизирующей патологии.

Визуализация кровоизлияний, инфарктов, псевдокист, дилатации желудочковой системы и ишемии подкорковых ядер сразу после рождения свидетельствовала об их антенатальном происхождении на фоне гипоксически-ишемических изменений вследствие патологии маточно- и фето-плацентарного комплексов и других нарушений, выявленных при ретроспективном анализе материнской документации. Гемодинамические изменения, приводящие к ухудшению питания плода и метаболическим нарушениям, начиная с момента имплантации трофобласта, влекут за собой глубокие прогрессирующие изменения на клеточном уровне, нарушения межклеточных взаимодействий, что обуславливает формирование церебральной патологии разной степени тяжести с возможностью пролонгирования в тяжелое постнатальное поражение головного мозга с полиморфными клиническими проявлениями. В подобных ситуациях имели место наблюдения, когда у обследованных детей выявлялось несоответствие между НСГ-паттернами и неврологическими изменениями, иногда имеющими прогредиентное течение.

Изучение уровня в сыворотке крови артерии и вены пуповины, в 5-6 и 27-28 суток эритропоетина (ЕРО), рассматриваемого в качестве паттерна хронической внутриутробной гипоксии выявило, что при нормоксии его уровень в крови артерии пуповины сходный с таковым в вене или даже выше, что может указывать на компенсаторные возможности плода увеличивать выброс ЕРО перед родами для их адекватного течения.

Изучение уровня ЕРО в артерии и вене пуповины в группе детей со среднетяжелым и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением выявило статистически значимое повышение его уровня в артерии и вене по сравнению с таковым в группе контроля. Значимо, что уровень ЕРО в пупочной вене был выше, чем в артерии, что вероятно обусловлено плацентарной секрецией ЕРО в антенатальном периоде ($p=0,0001$; $p=0,00006$ соответственно) (таб. 1).

В динамике неонатального периода концентрация ЕРО в сыворотке крови снижается, достигая минимальных значений к 5-6-м суткам с последующим повышением, сохраняя тенденцию к более высоким значениям у новорожденных во II и III группах, статистически значимо различаясь между собой и у III группы с контролем. Падение уровня ЕРО после рождения является следствием потери продукции его плацентой наряду с частичным распадом и выведением ЕРО из плазмы плода.

На основании определения и сопоставления концентрации эритропоетина в сыворотке крови артерии и вены пуповины предложены критерии диагностики и реабилитационных возможностей церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска.

Таблица 1 – Динамика уровня эритропоэтина в сыворотке крови у детей обследуемых групп (Me[Q1; Q3]) (мМЕ/мл)

Сроки наблюдения	Группы				
	I группа, n=64	IA под-группа, n=24	IB под-группа, n=40	II группа, n=78	III группа, n=42
в артерии пуповины	28,67 [17,96;34,24]	19,64 [14,87; 27,83]	37,45 [30,01; 42,39] $P_{IA}=0,0002$	54,8 [50,21;62,73] $P_I=0,0001$	69,74 [61,96;80,12] $P_I=0,0001$ $P_{II}=0,009$
в вене пуповины	27,87 [18,31;33,01]	23,76 [16,58; 28,89]	39,01 [30,09; 49,89] $P_{IA}=0,0003$	60,73 [55,27;69,01] $P_I=0,0001$	76,1 [68,2;83,3] $P_I=0,0001$ $P_{II}=0,001$
5-6 суток	9,13 [6,1;10,63]	6,10 [3,60; 8,60]	7,90 [6,05; 8,97]	8,37 [5,03;11,69]	14,16 [12,06;16,8] $P_I=0,0001$ $P_{II}=0,0001$
28 суток	11,8 [6,92;16,57]	4,20 [2,40; 6,92]	6,44 [4,82; 10,40]	9,18 [5,98;10,75]	26,9 [15,76;33,5] $P_I=0,0001$ $P_{II}=0,020$

Примечание: P_I – статистически значимые различия с I группой; P_{IA} – статистически значимые различия с IA группой; P_{II} – статистически значимые различия между II и III группами.

Определение в сыворотке крови концентрации VEGF в первую очередь основано на его роли в процессах ангиогенеза и способности воздействовать на проницаемость сосудов, что определяет его ключевую роль в проявлениях геморрагических нарушений, изменениях функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с повышением его проницаемости в субнормальных и патологических условиях.

Установлено, что у новорожденных со среднетяжелым и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением головного мозга констатировали повышенные значения VEGF уже при рождении с максимальными величинами в III группе, достоверно отличавшимися от таковых в I и II группах ($p=0,003$; $p=0,001$). Это свидетельствовало об активации ангиогенеза с целью компенсаций последствий тяжелой гипоксии-ишемии. В динамике неонатального периода отмечалось постепенное снижение концентрации VEGF во всех трех группах с минимальными значениями к 27-28-м суткам жизни, при этом сохранялись достаточно высокий уровень и значимые отличия у детей со среднетяжелым и особенно с тяжелым поражением головного мозга по сравнению с группой контроля ($p=0,02$; $p=0,0001$).

Изучение содержания BDNF в сыворотке крови артерии и вены пуповины у детей обследуемых групп выявило наиболее высокий уровень у новорожденных II и III групп с максимальными значениями в III группе, причем значения существенно не отличались в крови артерии в сравнении с таковыми в вене. Вышеуказанное объясняется усиленным синтезом BDNF при репаративных процессах в нервной ткани, нарушением целостности ГЭБ и выходом в кровяное русло

нейтрофина, а также способностью самой плаценты синтезировать и секретировать BDNF (Zhang W. et al., 2020; Redline R.W., 2022).

Корреляционный анализ (с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена при $p < 0,05$) позволил установить зависимости между изучаемыми показателями для каждой из групп в динамике наблюдения (рис. 3).

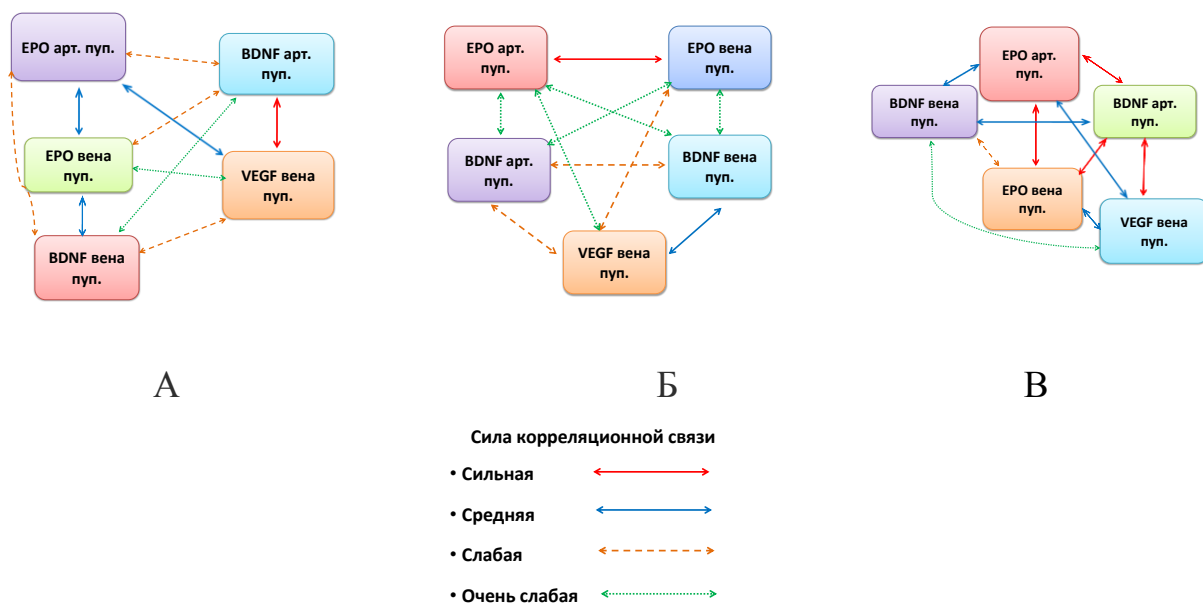


Рис. 3 – Корреляционные связи между показателями EPO, BDNF и VEGF в сыворотке крови пуповины у новорожденных I (А), II (Б) и III (В) групп. Силу корреляционной связи определяли по «шкале Чеддока» (Баврина А.П., Борисов И.Б., 2021).

При сопоставлении изучаемых показателей II и III групп новорожденных в возрастном аспекте выявлено их плавное снижение в 5-6 и 27-28 суток по сравнению с цифрами при рождении, что вероятно связано с репарацией ГЭБ после перенесенной гипоксии-ишемии, поскольку микроглия и астроциты активируются уже в течение нескольких часов после церебральной гипоксии-ишемии (Zhang W. et al., 2020; Stuckey S.M. et al., 2021). Таким образом, в структурах мозга продолжается активная экспрессия EPO, VEGF и BDNF астроцитами, но проникновение в периферический кровоток уже ограничено. Тем не менее, значения BDNF в эти сроки оставались повышенными, статистически значимо различаясь с группой контроля ($p=0,003$, $p=0,0005$ и $p=0,02$, $p=0,0001$ для II и III групп соответственно), что также можно объяснить целостным действием гипоксии-ишемии на организм и компенсаторными возможностями клеток различных органов и систем синтезировать BDNF для адекватного ангиогенеза после повреждения.

В динамике наблюдения во всех группах в 5-6 и 27-28 суток установлены корреляции разной силы связи между EPO, BDNF и VEGF, что также подтверждает их важность не только, как факторов защиты, но и терапевтических агентов в период восстановления после перенесенной травмы.

С целью выделения диагностических и прогностических критериев степени тяжести ГИП ЦНС у новорожденного были разработаны критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска, используя метод «Дерева решений», где в качестве независимых

задействовали изучаемые показатели. Опираясь на аналогичный метод с использованием только ЕРО, в данной ситуации также максимальную важность в принятии решения разделения обследуемых групп новорожденных по степени тяжести при рождении имеет уровень ЕРО в вене пуповины (100,0%), далее следует за ним VEGF в вене пуповины (48,1%).



Рис. 4 – Алгоритм диагностики и прогноза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей из группы высокого перинатального риска.

С учетом полученных результатов в ходе настоящего исследования и предложенных критериев диагностики и прогнозирования гипоксически-ишемического поражения у плода и новорожденного сформулирован алгоритм диагностики и прогноза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей из группы высокого перинатального риска на основании ретроспективного изучения антенатальных предикторов и динамики клинических, инструментальных, невро-васкулярных маркеров и их взаимосвязей (рис. 4).

ВЫВОДЫ

1. Нарушения церебральной гемодинамики у плода и новорожденного значительно коррелировали с изменениями показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

2. Морфологические паттерны повреждения плаценты при гипоксии-ишемии лежат в основе клинических и доплерометрических нарушений и дают возможность четкого выделения стадий плацентарной недостаточности.

3. Клиническими маркерами тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга и неблагоприятного прогноза явились выраженная дезадаптация сердечно-сосудистой системы, синдром угнетения, тяжелые двигательные нарушения, неонатальные судороги, признаки гемодинамических нарушений, что подтверждено формированием к концу первого года жизни церебральных нарушений средней и тяжелой степени тяжести, в том числе детского церебраль-

ного паралича, симптоматической эпилепсии, грубой задержки психо-моторного и преречевого развития.

4. Тяжесть пролонгированных церебральных нарушений определяется высоким уровнем нейроваскулярных маркеров, в тоже время снижение их уровня на фоне крайне тяжелого церебрального дефицита позволяет прогнозировать инвалидизирующую патологию.

5. Концентрации эритропоэтина и нейротрофического фактора мозга в крови артерии и вены пуповины повышались соответственно тяжести церебральной патологии со значительным превалированием в вене (EPO $p=0,0001$ и $p=0,0006$; BDNF $p=0,0002$ и $p=0,002$ для II и III групп) при достоверных корреляционных связях.

6. Синергетическая связь между эритропоэтином, сосудистым эндотелиальным фактором роста, нейротрофическим фактором мозга подтверждена наличием прямых достоверных корреляционных связей разной тесноты с повышением ее силы при наибольшей тяжести патологии, что превалирует в крови артерии (между эритропоэтином и нейротрофическим фактором мозга $r=+0,786$) и вене пуповины (между эритропоэтином и сосудистым эндотелиальным фактором роста $r=+0,612$; между сосудистым эндотелиальным фактором роста в вене и нейротрофическим фактором мозга в артерии $r=0,789$; между эритропоэтином в вене и нейротрофическим фактором мозга в артерии $r=+0,770$).

7. Разработан диагностический алгоритм, позволяющий своевременно верифицировать у новорожденных детей гипоксически-ишемические поражения головного мозга и выявлять группу риска по формированию инвалидизирующей патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать разработанные референтные значения эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста и нейротрофического фактора мозга у здоровых новорожденных и их показатели в зависимости от тяжести церебрального поражения в раннем неонатальном периоде для диагностики и прогноза последствий перинатального поражения головного мозга.

2. Применять критерии антенатального прогнозирования церебральных нарушений у плода и новорожденного, основанные на сопоставлении в 36 недель гестации показателей пульсационных индексов маточных, пуповинной и средне-мозговой артерии, что позволит определить тяжесть гипоксически-ишемического поражения.

условия прогноза отсутствия церебральных нарушений:

- $0,585 < P_i \text{ AUD} \leq 0,695$
- $P_i \text{ AUD} \leq 0,695, P_i \text{ AUS} \leq 0,705, P_i \text{ ACM} \leq 1,755$

церебральная патология средней степени тяжести (II группа):

- $P_i \text{ AUD} \leq 0,585, P_i \text{ AUM} > 0,795$
- $P_i \text{ AUD} \leq 0,695, P_i \text{ ACM} > 1,755$

тяжелые церебральные нарушения с вероятностью инвалидизирующей патологии (III группа):

- $0,425 < P_i \text{ AUD} \leq 0,645, P_i \text{ AUS} > 0,860$

3. Сопоставлять уровень биомаркеров в пуповинной крови с особенностями клинических и нейровизуализационных проявлений с целью выявления структурных дефектов головного мозга, что позволит характеризовать степень тяжести церебрального дефицита и определить тактику проводимой терапии.

4. Использовать критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска, основанные на комплексном изучении и сопоставлении ангиогенных и нейропротективных влияний показателей цереброваскулярных маркеров.

отсутствие церебральных нарушений:

- ЕРО ВП $\leq 33,45$ мМЕ/мл

наличие церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- ЕРО ВП $> 33,45$ мМЕ/мл, VEGF ВП $\leq 774,945$ пг/мл
- ЕРО ВП $> 51,04$ мМЕ/мл, $774,95 < \text{VEGF ВП} \leq 1425,96$ пг/мл

наличие тяжелых церебральных нарушений (III группа):

- ЕРО ВП $> 33,45$ мМЕ/мл, VEGF ВП $> 1425,96$ пг/мл

5. Использовать критерии диагностики и реабилитационных возможностей церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска, основанные на определении и сопоставлении концентрации эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины.

отсутствие церебральных нарушений:

- ЕРО ВП $\leq 33,45$ мМЕ/мл
- $33,45 < \text{ЕРО ВП} \leq 35,99$ мМЕ/мл, ЕРО АП $\leq 69,5$ мМЕ/мл

наличие церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- $76,55 < \text{ЕРО ВП} \leq 79,20$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл

наличие тяжелых церебральных нарушений (III группа):

- ЕРО ВП $\leq 76,55$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл
- ЕРО ВП $> 79,20$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего исследования сводятся к использованию изучаемых нейроваскулярных маркеров, с учетом их ангиогенных, нейротрофических и нейропротективных эффектов, не только для диагностики и прогноза тяжести церебральной патологии, но и разработки методов реабилитации указанной патологии у новорожденных и детей раннего возраста.

Целесообразно проведение исследований, направленных на уточнение показаний к применению рекомбинантного эритропоэтина в комплексном лечении новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы с отработкой оптимальных режимов его дозирования при разной степени тяжести для получения максимально безопасного и эффективного терапевтического эффекта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные представления о биологических функциях ангиогенина и его роль в механизмах контроля ангиогенеза / Е.А. Лукьянова, С.Б. Бережанская, Е.Я. Каушанская, М.Х. Абдурагимова // Педиатрия. Журнал

им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 3. – С. 192-198. – DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-3-192-198.

2. Бережанская, С.Б. Биологическая роль эритропоэтина в перинатальном периоде: неэритропоэтические функции при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, М.Х. Абдурагимова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 83-89. – DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-83-89.

3. Бережанская, С.Б. Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, М.Х. Абдурагимова // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 5. – С. 14-23. – DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23.

4. Роль плацентарных нарушений в развитии перинатального повреждения головного мозга плода и новорожденного (обзор литературы) / С.Б. Бережанская, А.А. Лебеденко, А.А. Афонин, И.В. Панова, Е.А. Лукьянова, М.Х. Абдурагимова, С.Х. Домбаян // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 6. – С. 13-23. – DOI: 10.20333/25000136-2022-6-13-23.

5. Бережанская, С.Б. Диагностическое значение уровня эритропоэтина в пуповинной крови при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга: клиническое наблюдательное кросс-секционное исследование / С.Б. Бережанская, М.Х. Абдурагимова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29, № 6. – С. 14-25. – DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-6-14-25.

6. Бережанская, С.Б. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга плода и новорожденного при нарушениях гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» / С.Б. Бережанская, М.Х. Абдурагимова // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, №4. – С. 88-99. – DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-88-99.

7. Зависимость коагуляционной и вазомоторной функций эндотелия церебральных сосудов от уровня оксипинолов у новорожденных, перенесших гипоксически-ишемическое поражение ЦНС / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, Д.И. Созаева, А.С. Тодорова, М.Х. Абдурагимова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа (Материалы XIX Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения неврологии и нейрохирургии». Минск, 2020). – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 15-18.

8. Патогенетические механизмы формирования неврологических нарушений у детей раннего возраста, перенесших церебральную ишемию II–III степени / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, Д.И. Созаева, Е.Я. Каушанская, М.Х. Абдурагимова // Неврология и нейрохирургия. - Восточная Европа. (Материалы XIX Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения неврологии и нейрохирургии». Минск, 2020). – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 19-20.

9. Абдурагимова, М.Х. Роль эритропоэтина при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы / М.Х. Абдурагимова // Материалы VII итоговой научной сессии, посвященной 90-летию Ро-

стовского государственного медицинского университета. – Ростов-на-Дону, 2020. – С. 10-11.

10. Evaluation of the morphofunctional condition of the myocardium in newborns from the perinatal risk group / S.B. Berezhanskaya, A.A. Pisareva, D.I. Sozaeva, **M.Kh. Abduragimova** [et al.] // Abstract Book of the 8th Congress of the European Academy of Paediatrics (EAPS). – Virtual Congress, 2020. – P. 1459.

11. The role of the sympathoadrenal system in the pathogenesis of vegetative disorders in newborns with cerebral pathology of hypoxic-ischemic genesis / S.B. Berezhanskaya, E.A. Lukyanova, E.V. Ishchenko, D.I. Sozaeva, **M.Kh. Abduragimova**, A.Ya. Babiyanys // Abstract Book of the 8th Congress of the European Academy of Paediatrics (EAPS). – Virtual Congress, 2020. – P. 1458.

12. Berezhanskaya, S.B. The role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis in newborns with severe cerebral hypoxia-ischemia / S.B. Berezhanskaya, E.A. Lukyanova, **M.Kh. Abduragimova** // Abstract Book of the 8th Congress of the European Academy of Paediatrics (EAPS). – Virtual Congress, 2020. – P. 1017.

13. Патогенетические аспекты регуляции ангио- и нейрогенеза у новорожденных с церебральными нарушениями / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, **М.Х. Абдурагимова** [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии (Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием). – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 201.

14. Уровень эритропоэтина в артериальной и венозной крови пуповины в условиях перинатальной гипоксии С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, **М.Х. Абдурагимова**, Д.И. Созаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии (Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием). – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 201-202.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – артерия пуповины

ВП – вена пуповины

ГИП – гипоксически-ишемическое поражение

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

НМПГ – нарушение маточно-плацентарной гемодинамики

НСГ – нейросонография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

AUD – правая маточная артерия

AUS – левая маточная артерия

AUM – пуповинная артерия

АСМ – средняя мозговая артерия

BDNF – нейротрофический фактор мозга

ЕРО – эритропоэтин

Me – медиана

Pi – пульсационный индекс

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста