

**Захарова
Лидия Николаевна**

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

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ковалёв Владислав Викторович

Официальные оппоненты:

Аронскинд Елена Витальевна доктор медицинских наук, генеральный директор ООО Медицинский центр «Здоровое детство»

Татарева Светлана Викторовна кандидат медицинских наук, начальник отдела организации медицинской помощи матерям и детям Министерства здравоохранения Свердловской области

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 г. в ___-00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом – на сайте ВАК: vak2.ed.gov.ru и на сайте университета www.usma.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.102.02,
доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Фёдоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы прогнозирования перинатальных поражений головного мозга у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) стала более очевидной в связи с ростом рождения детей данной группы. Выживаемость детей с ЭНМТ достигает 70-80%. Вместе с тем, снижение смертности недоношенных новорожденных привело к росту неонатальной заболеваемости и увеличению числа детей, имеющих тяжелые неврологические исходы (Яцык Г.В., 2008; Шалина Р.И., 2004). Ведущей патологией является перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) (Барашнев Ю.И., 2002; Шабалов Н.П., 2003, Шниткова Е.В., 2006). Эмоциональный и неврологический дефицит в долгосрочном прогнозе у данной категории детей может достигать 100% (Пальчик А.Б., 2014, Михалев Е.В., 2011). Такие тяжелые исходы, как задержка умственного развития, детский церебральный паралич, глухота остаются на стабильно высоком уровне (Verton, O., 2006). Клиническая картина в неонатальном периоде не всегда определяет прогноз для ребенка. Помимо прочих факторов исход определяется генетически обусловленным резервом нейропластичности, обеспечивающим не только восстановление поврежденных структур, но также созревание и адекватное функционирование нервной системы глубоко недоношенного ребенка (Баканов М.И., 2009). Одним из маркеров повреждения нервной ткани является нейронспецифическая енолаза – neuron-specific enolase (NSE). Повышение NSE при повреждении мозга, как правило, прогнозирует неврологический дефицит (Володин Н.Н., 2009). Фактором, отражающим репаративные процессы в мозге, служит нейротрофический фактор мозга – BDNF (от англ. brain-derived neurotrophic factor). Функция BDNF заключается в образовании новых полисинаптических связей при морфологическом повреждении и регрессе неврологических нарушений. Другим важным маркером динамики перинатального повреждения мозга и восстановительных процессов служит васкулоэндотелиальный фактор (VEGF). Он оказывает влияние не только на процессы васкулогенеза (образование сосудов из предшественников эндотелиальных клеток у эм-

бриона) и ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов в существующей сосудистой системе), но и осуществляет поддержку незрелых сосудов (Blennow M., 2009). В патологических условиях VEGF вовлечен в изменение функций гематоэнцефалического барьера. Поскольку восстановление морфологической структуры мозга ассоциировано с усилением ангиогенеза, синергизм BDNF и VEGF влияет на индукцию восстановления структуры центральной нервной системы (ЦНС). Уровень, динамика и соотношение нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы могут послужить информативными маркерами различной степени нарушений и прогноза гипоксических повреждений мозга у глубоко недоношенных детей.

В научных работах достаточно хорошо изучены нейроспецифические белки (НСБ) у детей различного гестационного возраста. Однако исследований, посвященных изучению нейроспецифических белков при перинатальном поражении головного мозга у недоношенных с экстремально низкой массой тела недостаточно, они носят фрагментарный характер и имеются значительные трудности в диагностике, прогнозировании исходов ППЦНС (Логинова И.И., 2009, Попова Ю.Ю. 2007). Таким образом, необходимо оптимизировать диагностику и прогноз отсроченных неврологических исходов у данной группы детей.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

2. Провести клинический анализ частоты и характера соматической и неврологической патологии у новорожденных с ЭНМТ в динамике роста до по-

стконцептуального возраста 38-40 недель (ПКВ) и скорригированного одного года (15 месяцев жизни).

3. Изучить концентрации нейроспецифических белков у новорожденных с экстремально низкой массой тела с перинатальным поражением центральной нервной системы в динамике периода новорожденности и постконцептуальном возрасте 38-40 недель, провести сравнительный анализ показателей с доношенными здоровыми новорожденными.

4. Выявить статистически обоснованные корреляционные зависимости нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы с клиническими показателями матери и ребенка.

5. Разработать правило прогноза характера и степени тяжести неврологических исходов у новорожденных с ЭНМТ на доклинической стадии, на основе которых предложить алгоритм ведения недоношенных детей с высоким риском неврологических осложнений.

Научная новизна

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

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

Определены общие признаки, характерные для всех детей с ЭНМТ с органическим поражением ЦНС – низкие концентрации мозгового нейротрофического фактора, сохраняющиеся с момента рождения и до 38-40 недель постконцептуального возраста, повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в пуповинной крови новорожденных с тенденцией к снижению к ПКВ 38-40 недель.

Впервые установлено, что уровень мозгового нейротрофического фактора к концу раннего неонатального периода у недоношенных детей с ЭНМТ имеет

прогностическое значение относительно тяжелого инвалидизирующего неврологического исхода перинатального поражения ЦНС.

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

Практическая значимость

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

Положения, выносимые на защиту

1. Отягощенное течение беременности матери определяет частоту и тяжесть формирования неврологической патологии, дыхательных нарушений, и инфекционных осложнений у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела.

2. Низкие концентрации нейроспецифических белков при рождении и на протяжении неонатального периода и высокие концентрации нейрон-

специфической енолазы в пуповинной крови у детей с экстремально низкой массой тела являются неблагоприятным прогностическим критерием исходов перинатального поражения ЦНС в виде постгеморрагической гидроцефалии и детского церебрального паралича.

3. У недоношенных новорожденных с ЭНМТ к концу раннего неонатального периода возможно прогнозирование риска формирования тяжелого перинатального поражения ЦНС (детский церебральный паралич и окклюзионная гидроцефалия).

Апробация работы

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

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований, представленные в диссертации, внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в учебный процесс ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, а также в клиническую практику Областного перинатального центра ГБУЗ СО «ОДКБ №1» г. Екатеринбурга. Получен патент на изобретение №254873 «Способ прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении», зарегистрирован 24.03.2015 г. Получено положительное решение на выдачу патента на изобретение «Способ прогнозирования формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении» от 05.03.15.

Объём и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач проведено сравнительное когортное обследование 90 новорожденных детей в период с 2010 по 2013 гг.

В ходе исследования все недоношенные дети были разделены на две группы в зависимости от массы при рождении: I группа (основная) – 30 недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела при рождении. II группа (сравнения) – 30 недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении. III группа (контрольная) – 30 условно здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации 38-40 недель.

Критерий включения в основную группу: масса тела детей при рождении менее 1000 г. Критериями исключения явились: масса тела детей при рождении более 1000 г, врожденные пороки развития, генетическая патология, гемолитическая болезнь. У 26 детей с ЭНМТ и 30 детей с ОНМТ проведено катamnестическое обследование до достижения ими возраста 15 месяцев жизни (корригированного возраста 1 года).

Методы исследования

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

2. Клинический метод. Оценка состояния ребенка при рождении и в период ранней адаптации: показатель по шкале Апгар, антропометрические показатели (масса тела, длина), анализ структуры заболеваемости в периоде ранней постна-

тальной адаптации, а также катамнестическое обследование в возрасте 15 месяцев жизни с изучением динамики нервно-психического развития, соматической заболеваемости. Психомоторное развитие детей оценивалось по таблицам Лексинной и по скрининговой шкале КАТ\КЛАМС (от англ. CAT\CLAMS - The Clinical Adaptive Test\ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), разработанной Американской Академией педиатрии как унифицированное скрининговое тестирование для детей до 2 лет.

3. Лабораторные методы. Гематологические. Уровень гемоглобина, количество эритроцитов, средний объем эритроцита, гематокрит, количество тромбоцитов, лейкоцитов и содержание форменных элементов периферической крови определяли на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция).

Биохимические. Определение уровня общего белка, глюкозы в сыворотке крови осуществляли оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Cormeu» (Польша).

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

4. Ультразвуковые методы исследования. Нейросонографическое (НСГ) исследование головного мозга проводили по стандартным методикам. Анализ эхограммы включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, желудочковой системы, цистерн и субарахноидального пространства, выраженности извилин, наличия кровоизлияний, кист.

5. Статистические методы. Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0, «Statistica 7.0». При нормальном распределении признака данные приводились в виде средней величины и стандартного отклонения. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента, статистически значимыми

считали различия при уровне значимости $p < 0,05$, в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия считались статистически значимыми, если уровень значимости не превышал 0,01). Так как большинство исследуемых показателей имели распределение, отличающееся от нормального, проводили интерквартильный анализ с вычислением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (P25%-P75%). Для оценки достоверности различий между количественными признаками, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, затем переходили к попарным сравнениям с использованием U-критерия Манна-Уитни, между качественными признаками – точный критерий Фишера и хи-квадрат. Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ($r = 1-0,80$), умеренная ($r = 0,79-0,60$) и слабая ($r < 0,60$).

Кратность исследования: Оценка клинического состояния детей – проводилась ежедневно до достижения ПКВ 38-40 недель гестации (2 - 3 месяца фактического возраста), далее каждые полгода (в 6, 12 месяцев фактического возраста). Иммунологические исследования нейроспецифических белков (BDNF, VEGF) и NSE проводилось при рождении (пупов. кровь), в периферической крови на 7 сутки и при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель. Биофизические исследования – в первые сутки жизни, 7 сутки, при достижении 38-40 недельного срока гестации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных детей

При изучении структуры экстрагенитальной патологии (табл. 2) получены достоверные отличия в уровне инфекционной патологии у 70% женщин основной группы и 26,6% группы сравнения ($p_{1-2} = 0,003$). С высокой частотой среди матерей обследуемых детей основной группы регистрировались болезни мочеполовой системы - хронический пиелонефрит (40% случаев). Болезни системы кровообращения (гипер-

тоническая болезнь) диагностировались у 40% женщин основной группы и 20% женщин группы сравнения ($p_{1-2}=0,54$), в группе контроля у 3,3% женщин ($p_{1-3}=0,006$, $p_{2-3}=0,45$). Рождению детей с ЭНМТ предшествовало осложненное течение настоящей беременности и родов: преэклампсия тяжелой степени, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) (субкомпенсированная и декомпенсированная форма). У 36,6% женщин I группы и у 23,3% II группы во время беременности отмечено нарушение маточно-плацентарного кровообращения (НМПК), в первой группе в основном II–III степени ($p_{1-2}=0,01$). Течение беременности сопровождалось угрозой прерывания у 83,3% женщин детей I группы и у 50% матерей детей II группы. Среди матерей доношенных детей угроза прерывания встречалась только в 10% случаев ($p_{1-2, 1-3, 2-3} \leq 0,05$). Средний гестационный возраст недоношенных детей при рождении в основной группе составил 26,58 недель, а в группе сравнения несколько больше - 31,8 недель ($p_{1-2}=0,01$).

В структуре заболеваемости детей с ЭНМТ преобладала сочетанная патология. У доношенных детей данная патология не диагностирована. На момент рождения у каждого ребенка имел место синдром дыхательных расстройств различной степени тяжести, что потребовало проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 28 (93,3%) детей I группы и у 4 (16%) детей II группы. Основными заболеваниями раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных с ЭНМТ являются: внутриутробные пневмонии (33,3%), сепсис (16,6%). На основании комплексного клинико-инструментального обследования всем детям было диагностировано перинатальное поражение ЦНС: гипоксически-ишемическое и ишемически-геморрагическое. Тяжесть поражения ЦНС определялась длительностью синдрома угнетения, наличием судорог, структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии (таблица 1). Использовалась «Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предложенная и утвержденная в 2000 специалистами Российской Ассоциации Перинатальной Медицины. В группе доношенных детей патологии со стороны ЦНС выявлено не было. Структура заболеваемости наблюдаемых детей представлена в таблице 1.

Структура заболеваемости наблюдаемых детей в раннем неонатальном периоде

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

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

Отмечается высокая частота инфекционной патологии у недоношенных детей. Внутриутробный сепсис стафилококковой этиологии у детей основной группы встречался в 5 раз чаще, чем у детей группы сравнения (16% и 3,3% соответственно). Врожденная пневмония встречалась в 10 (33,3%) случаев у новорожденных первой группы и в 10% случаев у новорожденных второй группы. В клинической картине гипоксических поражений ЦНС недоношенных новорожденных с ЭНМТ одним из ведущих синдромов являлся синдром угнетения, проявляющийся резким снижением спонтанной двигательной активности, вялой реакцией на внешние раздражители, выраженной мышечной гипотонией, физиологические рефлексы у них резко угнетены. По данным нейросонографии, 96,6% недоношенных I-й группы и

70% детей II-й группы в первые сутки жизни имели признаки церебральной ишемии (ЦИ) III степени ($p_{1-2}=0,02$). Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени диагностированы к концу раннего неонатального периода у 8 (26,6%) новорожденных, ВЖК II степени у 11 (36,6%) детей, ВЖК III степени у 4 (13,3%) новорожденных с ЭНМТ. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС было отмечено в 2,6 раз чаще у недоношенных детей I группы 70,0% и у 26,6% детей II группы. Следует отметить, что ВЖК I степени встречались преимущественно у детей с ОНМТ, а ВЖК II-III степени были отмечены только у детей с ЭНМТ.

При анализе структуры неврологической патологии детей основной группы, достигших постконцептуального возраста 38-40 недель были подучены следующие данные (таблица 2).

Таблица 2

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

Патология	1-я группа (n=26)		2-я группа (n=30)		Группа контроля (n=30)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС (Р 91.0)	26	100	30	100	0	0	$p_{1-2}=0,85$, $p_{2-3,1-3}\leq 0,001$ $p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}=0,01$
-церебральная ишемия II ст.	5	19,2	24	80	0	0	$p_{2-3}=0,002$ $p_{1-2}=0,002$, $p_{1-3}=0,001$
-церебральная ишемия III ст.	21	80,7	6	20	0	0	$p_{2-3}=0,002$
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС (Р 52)	18	69,2	8	26,6	0	0	$p_{1-2}=0,01$, $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}\geq 0,05$
ВЖК I ст.	8	30,7	6	20	0	0	$p_{1-2}=0,35$, $p_{1-3}=0,001$
ВЖК II ст.	9	34,6	2	6,6	0	0	$p_{2-3}=0,006$ $p_{1-2}=0,02$, $p_{1-3}=0,007$
ВЖК III ст.	1	3,8	0	0	0	0	$p_{2-3}=0,75$ $p_{1-2, 1-3, 2-3}=0,65$

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

К постконцептуальному возрасту 38-40 недель у всех недоношенных детей оставалась высокая частота перинатального поражения ЦНС. По данным нейросонографии, 80,7% недоношенных 1-й группы и 20% детей 2-й группы имели признаки церебральной ишемии III степени ($p_{1-2}=0,002$), глубокой морфологической незрелости. У 2 детей из группы недоношенных с ЭНМТ на фоне ВЖК III степени сформировалась ПГГ, потребовавшая оперативного вмешательства.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) сформировалась у 13 (50%) недоношенных детей основной группы, у 9 (30 %) детей группы сравнения ($p_{1-2}=0,0086$). Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных. Ретинопатия II степени у 66,6% и у 13,3% детей I и II групп соответственно ($p_{1-2} \leq 0,001$), III степень встречалась у 26,6% детей в первой группе, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия и интенсивную терапию, 4 (13,3%) ребенка с ЭНМТ умерло в возрасте от 1 до 50 суток, два из них – в раннем неонатальном периоде.

В структуре причин смерти у детей 1-й группы доминировали инфекционная патология (сепсис) и поражение центральной нервной системы в форме ВЖК III степени с гемотампонадой. В клинической картине поражения центральной нервной системы у недоношенных детей основной группы доминировал синдром двигательных нарушений, который сформировался по типу нижнего спастического парализа у 73% детей первой группы и у 46,6% детей второй группы ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,008$). Спастический тетрапарез наблюдался у недоношенных детей первой группы в 23% случаев, второй - у 3,3%. У доношенных детей синдром двигательных нарушений не выявлен. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен у 80,7% детей первой группы и у 10% детей второй группы ($p_{1-2}=0,01$). Проведено катамнестическое обследование 26 детей с ЭНМТ при рождении и 30 детей группы сравнения с ОНМТ в корригированном возрасте 1 года (15 месяцев жизни). Последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни классифицировались, согласно рекомендациям, принятым РАСПМ в Москве, 2005.

Структура неврологической патологии при достижении наблюдаемыми детьми корригированного возраста одного года представлена в таблице (табл. 3).

В неврологической симптоматике недоношенных детей в корригированном возрасте 15 месяцев жизни, что соответствует корригированному возрасту 12 месяцев перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагиче-

ское поражение ЦНС наблюдалось в 23,3% случаев (6 детей) в первой группе детей с ЭНМТ и в 16,6% случаев (5 детей) во второй группе детей с ОНМТ.

Таблица 3

Структура неврологической патологии наблюдаемых детей при достижении
корректированного возраста одного года

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

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами:

1 – новорожденные с ЭНМТ, 2 - новорожденные с ОНМТ;

Сформированные детские церебральные параличи (ДЦП) регистрировались в 66,6% в структуре детей с органическим поражением ЦНС с ЭНМТ. Постгеморрагическая гидроцефалия (ПГГ) сформировалась у 33,3% детей основной группы, эпилепсия в 33,3% (2 ребенка). У детей с ОНМТ в структуре органического поражения головного мозга преобладал ДЦП-у 4 (80%), у 1 ребенка – развитие эпилепсии (20%). Последствия перенесенного ППЦНС в виде транзиторной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии отмечались у 76,9% детей основной группы и 83,3% детей группы сравнения. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) встречался чаще у детей группы сравнения в 66,6% случаев (20 детей), в основной группе в 42,3% (11 детей), ($p_{1-2}=0,008$). В структуре транзиторной гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей с ЭНМТ преобладали: доброкачественная внутричерепная гипертензия в 50% (13 детей), нарушение (задержка) статико-моторного развития в 50% (13), расстройство вегетативной нервной системы в 69,2% (18 детей). В группе детей с ОНМТ с транзиторным поражением

головного мозга преобладали в 66,6% (20 детей) – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ), задержка статико-моторного развития в 36,6% (11 детей), доброкачественная внутричерепная гипертензия в 23,3% (7 детей), расстройство вегетативной нервной системы в 36,6% (11 детей). Задержка психопредречевого развития наиболее часто встречалась также у детей 1 группы - в 57,6% ($p_{1-2}=0,034$), во второй группе – в 43,3%. Инвалидность среди наблюдаемых нами недоношенных детей с ЭНМТ оформлена у 6 (23%), у недоношенных с ОНМТ у 5 (16,6%). У 4 детей с ЭНМТ в этой группе причины инвалидности - ДЦП, 2 – окклюзионная гидроцефалия. У детей с ОНМТ причина инвалидности – ДЦП у 4 (13,3%) детей, у 1 -эпилепсия.

Результаты иммунологического исследования наблюдаемых детей

При анализе полученных результатов, мы рассмотрели содержание мозгового нейротрофического фактора, сосудистого эндотелиального фактора и нейронспецифической енолазы в пуповинной крови новорожденных (табл. 4).

Таблица 4

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

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

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

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

ворожденными основной и контрольной группы ($p_{1-3}=0,009$). Уровень нейронспецифической енолазы в пуповинной крови у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ был достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p_{1-3}=0,03$, $p_{2-3}=0,02$). Однако наиболее высокий его уровень отмечался у новорожденных второй группы, что вероятнее связано с преобладанием у детей этой группы ишемического поражения ЦНС, а в подавляющем большинстве случаев у новорожденных с органическим поражением ЦНС наблюдаются сочетанные ишемически-геморрагические формы перинатальных повреждений ЦНС.

Содержание нейроспецифических белков в периферической крови на 7 сутки жизни у наблюдаемых детей представлено в таблице 5.

Таблица 5

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

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

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

При анализе динамики сывороточного уровня нейротрофического фактора на 7-е сутки жизни у новорожденных основной группы наблюдается повышение концентрации BDNF в 1,5 раза, однако концентрация его у детей с группы сравнения достоверно выше ($p_{1-2}=0,015$) и превышает уровень детей контрольной группы, что говорит о более высоких компенсаторных возможностях новорожденных с ОНМТ. Следует отметить, что высокие концентрации BDNF в сыворотке крови сопровождались положительной динамикой неврологического статуса. В данном случае повышение BDNF является благоприятным прогностическим признаком, так как он снижает концентрацию эффекторов апоптоза и их активность до безопасного уровня. У доношенных новорожденных в конце раннего не-

онатального периода концентрация мозгового нейротрофического фактора сохраняется на том-же уровне, что и при рождении. К окончанию раннего неонатального периода концентрация VEGF повышалась в 8,5 раз и несколько превышала уровень доношенных детей, уровень VEGF детей второй группы повышался незначительно и не достигал уровня детей контрольной группы и был достоверно ниже уровня новорожденных первой группы ($p_{1-2}=0,004$). Достоверные различия в уровне нейронспецифической енолазы на 7 сутки получены в основной и контрольной группах ($p_{1-3}=0,03$).

Содержание нейроспецифических белков в постконцептуальном возрасте 40 недель у наблюдаемых детей представлено в таблице 6.

Таблица 6

Содержание нейроспецифических белков в постконцептуальном возрасте 40 недель у наблюдаемых детей

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

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

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

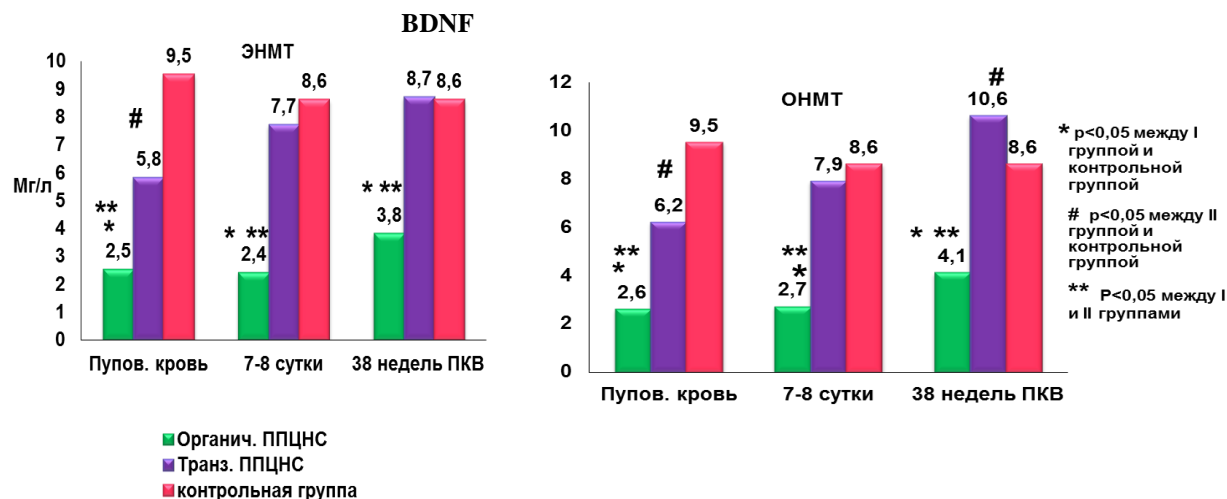


Рис. 1. Динамика концентрации BDNF у наблюдаемых детей в течение неонатального периода в зависимости от исходов ППЦНС у новорожденных.

При анализе динамики BDNF в зависимости от исходов ППЦНС выявлено, что у недоношенных с тяжелым органическим поражением центральной нервной системы независимо от массы тела при рождении (ЭНМТ или ОНМТ) уровень BDNF в пуповинной крови в 2,4 раза ниже, чем у новорожденных с транзиторным поражением ЦНС ($p_{1-2}=0,026$). В динамике неонатального периода его концентрация остается на прежнем уровне или снижается, в отличие от недоношенных с транзиторным поражением ЦНС, у которых наблюдается повышение уровня BDNF практически до уровня доношенных детей. Таким образом, концентрация мозгового нейротрофического фактора к концу раннего неонатального периода позволяет прогнозировать неврологический исход.

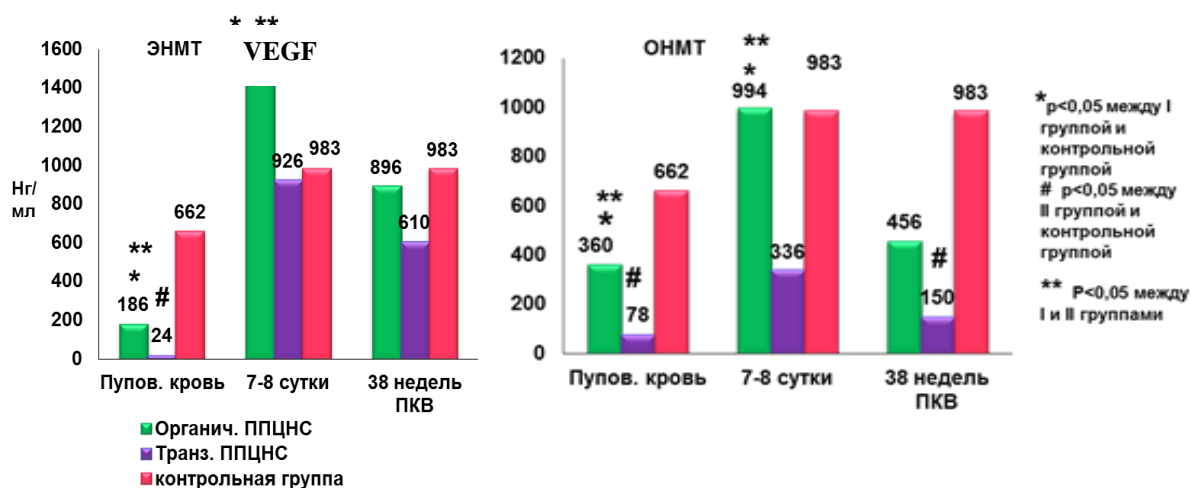


Рис. 2. Динамика концентрации VEGF у наблюдаемых детей в течение неонатального периода в зависимости от исходов ППЦНС у новорожденных

У новорожденных с ЭНМТ с органическим поражением центральной нервной системы уровень VEGF в пуповинной крови выше в 8,0 раз чем, у новорожденных с ЭНМТ с транзиторным поражением головного мозга ($p_{1-2}=0,026$). Аналогичная динамика наблюдается у новорожденных с ОНМТ с органическим и транзиторным поражением ЦНС. К концу 7 суток жизни наблюдается повышение VEGF независимо от массы тела при рождении и тяжести поражения ЦНС. К ПКВ 40 недель концентрация васкулоэндотелиального фактора снижается во всех группах.

Динамика концентрации NSE у наблюдаемых детей в течение неонатального периода в зависимости от исходов ППЦНС у новорожденных представлена на рисунке 3.

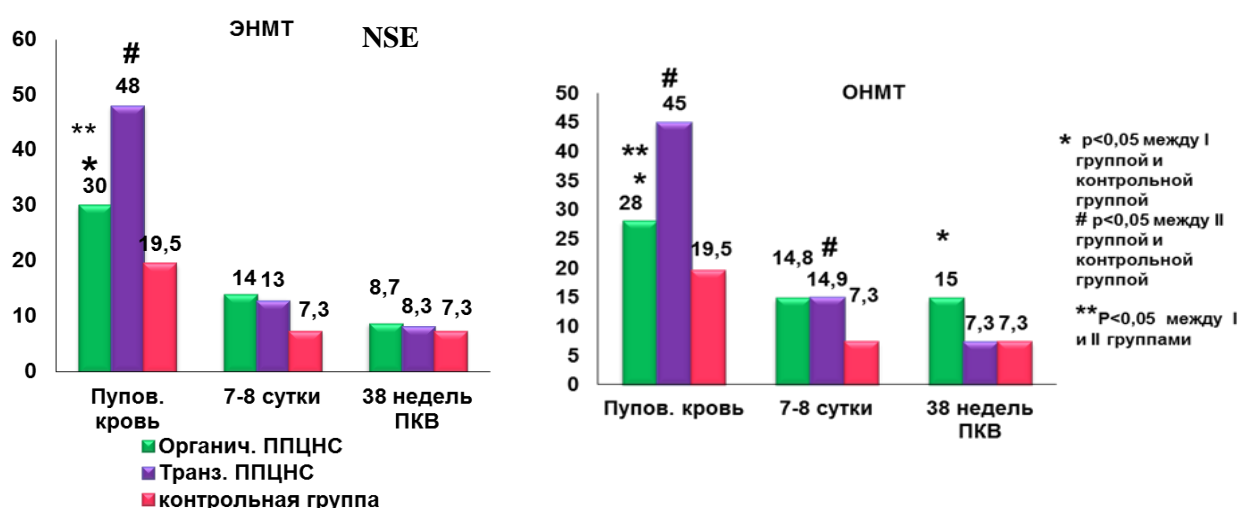


Рис. 3. Динамика концентрации NSE у наблюдаемых детей в течение неонатального периода в зависимости от исходов ППЦНС у новорожденных

Содержание NSE у новорожденных с транзиторным поражением головного мозга и с ЭНМТ, и с ОНМТ достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей с органическим поражением ЦНС с ЭНМТ и ОНМТ, что связано с преобладанием у недоношенных с транзиторным ППЦНС ишемического повреждения головного мозга. Снижение NSE к ПКВ 38 недель свидетельствует о снижении деструктивных процессов нейронов.

Результаты исследований показали, что у детей с органическим перинатальным поражением ЦНС отмечались наиболее низкие концентрации BDNF при рождении и отсутствует динамика его повышения. У детей с транзиторным по-

ражением ЦНС концентрация BDNF при рождении выше концентрации у новорожденных с тяжелым органическим гипоксическим поражением головного мозга в 2,4 раза и сохраняется повышенной на протяжении неонатального периода, возрастая до уровня доношенных детей к ПКВ 38 недель. У новорожденных с ЭНМТ с органическим поражением центральной нервной системы уровень VEGF в пуповинной крови выше в 8,0 раз чем, у детей с ЭНМТ с транзиторным поражением головного мозга. К концу 7 суток жизни наблюдается повышение VEGF независимо от массы тела при рождении и тяжести поражения ЦНС. К ПКВ 40 недель концентрация VEGF снижается у детей обеих групп, но остается высокой в группе детей с ЭНМТ с органическим поражением ЦНС. Снижение NSE является прогностическим критерием в плане прогноза неврологического исхода к ПКВ 38 недель. При проведении корреляционного анализа между концентрацией BDNF, VEGF в сыворотке крови на 7 сутки у новорожденных с ЭНМТ и неврологическими исходами установлено, что имеется средней силы обратная корреляционная связь между уровнем BDNF и формированием ДЦП ($r = -0,75$, $p = 0,0028$), задержкой психо-предречевого развития ($r = -0,7$, $p = 0,003$), задержкой статико-моторного развития ($r = -0,65$, $p = 0,0032$), между содержанием VEGF при рождении и ВЖК II-III степени ($r = -0,78$, $p = 0,0012$), с формированием ПГГ ($r = -0,7$, $p = 0,002$), как исхода перинатального поражения ЦНС.

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа получены информативные признаки и сформировано правило прогнозирования развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, с вычислением прогностического индекса (PI) по формуле (1):

$$PI = 0,033 X1 + 0,016 X2 - 0,36 X3 + 0,002 X4 + 0,00054 X5 - 4,0 \dots\dots\dots (1)$$

Где:

X1 – концентрация NSE в сыворотке пуповинной крови (мкг/л);

X2 – концентрация VEGF в сыворотке пуповинной крови (нг/мл);

X3 – концентрация NSE в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни (мкг/л);
 X4 – концентрация VEGF в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни (нг/мл);

X5 – концентрация BDNF в сыворотке периферической крови на 7 сутки жизни (нг/мл); Const = – 4,0.

При PI менее 0 делают заключение о низком риске развития ДЦП, а при PI более 0 прогнозируют высокий риск развития данной патологии. Специфичность предлагаемого способа составляет 90% чувствительность 87%. Эффективность способа – 85%.

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа сформировано правило формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и наличием внутрижелудочковых кровоизлияний III степени, который заключается в определении прогностического индекса (PI) по формуле (2):

$$PI = -0,007 X1 + 0,006 X2 - 0,05 X3 + 0,0004 X4 - 3,9 \dots\dots\dots (2)$$

Где;

X1 – концентрация VEGF в пуповинной крови при рождении (нг/мл);

X2 – концентрация VEGF в периферической крови на 7 сутки жизни (нг/мл);

X3 – концентрация NSE в пуповинной крови (мкг/л);

X4 – концентрация BDNF в пуповинной крови (нг/мл); Const = – 3,9.

При PI более 0 делают заключение об отсутствии риска формирования ППГ, а при PI менее 0 прогнозируют высокий риск развития данной патологии. Специфичность предлагаемого способа составляет 72,7% чувствительность 75%. Эффективность способа – 73%. На основе прогностической формулы, а так же в связи с доказанным наличием зависимости неврологических исходов от концентрации нейротрофических факторов у детей с ЭНМТ предложен алгоритм ведения детей с ЭНМТ.

Разработанные способы позволили наряду со стандартными протоколами обследования рекомендовать дополнительные исследования новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении для определения групп детей высокого риска (рис. 4).

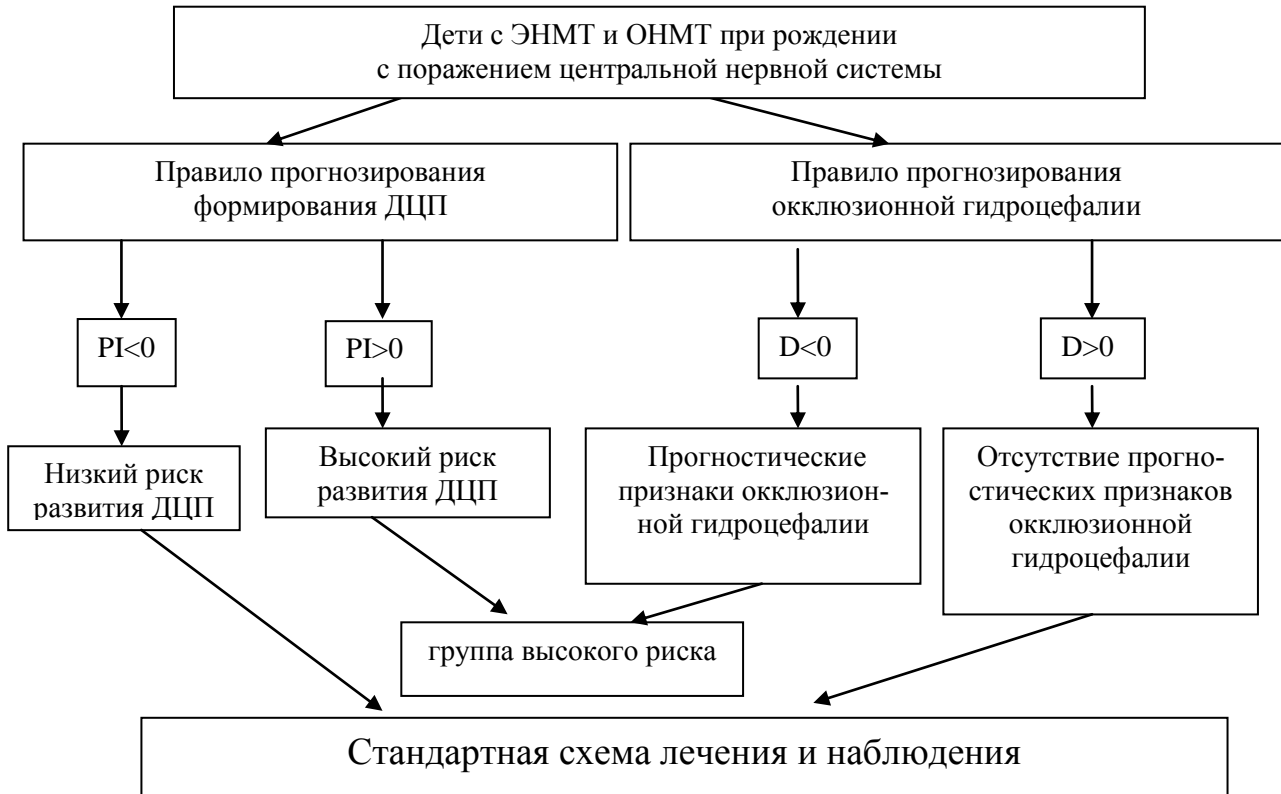


Рис. 4. Алгоритм дополнительного обследования недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении для прогнозирования развития тяжелых неврологических исходов.

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

ВЫВОДЫ

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

2. В структуре заболеваемости недоношенных новорожденных с ЭНМТ доминируют: РДС (100%), пневмония (33,3%) и врожденный сепсис (16,6%). Все дети с ЭНМТ к скорректированному возрасту 1 года жизни имеют выраженные от-

клонения в состоянии здоровья: высокая частота встречаемости БЛД (50%), ретинопатия III степени (19,2%), анемия 69,2%, $p < 0,05$. В структуре неврологической патологии к скорректированному 1 году жизни у 57,6% детей с ЭНМТ отмечалась задержка психо-предречевого развития и у 50% статико-моторного развития, а в группе сравнения у 43,3% и 36,6% соответственно ($p_{1-2} < 0,05$). Инвалидность среди детей с ЭНМТ оформлена у 6 (23%) детей. Основная причина инвалидности тяжелое органическое поражение ЦНС.

3. Концентрация мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови новорожденных с ЭНМТ ниже в 1,9 раз ($p = 0,024$), чем у доношенных детей и в 1,2 раза, чем у недоношенных с очень низкой массой тела. Для детей с органическим поражением ЦНС характерно отсутствие динамики повышения BDNF или снижение его уровня к концу раннего неонатального периода, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Уровень VEGF в пуповинной крови новорожденных с органическим поражением ЦНС выше в 8 раз, чем у недоношенных с транзиторным поражением головного мозга ($p < 0,05$), что связано с преобладанием у них ишемически-геморрагического поражения ЦНС. Концентрация VEGF у детей с ЭНМТ имеет тенденцию к снижению к ПКВ 38-40 недель, но остается выше в 2,5 раза по сравнению с новорожденными группы сравнения ($p < 0,05$), что свидетельствует о незавершенности процессов ангиогенеза.

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

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

NSE и формированием перивентрикулярных лейкомаляций ($r=0,81$, $p=0,01$).

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем детям с ЭНМТ рекомендуется определение концентрации нейроспецифических белков в пуповинной крови, в сыворотке крови на 7 сутки жизни с целью вычисления прогностического индекса, позволяющего оценить риск развития тяжелых инвалидизирующих осложнений (ПГГ, ДЦП) и использовать разработанный алгоритм ведения новорожденных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Захарова Л.Н. «Нейротрофические факторы как маркеры поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных» (Обзор литературы). Л.Н. Захарова. Уральский медицинский журнал. 2012. №11. С.92-95.

2. Захарова Л.Н. «Содержание нейротрофического фактора головного мозга у недоношенных новорожденных с гипоксическим повреждением центральной нервной системы». Л.Н. Захарова, В.В.Ковалев. Уральский медицинский журнал. 2012. №11. С. 117-120.

3. Захарова Л.Н. «Клиническая характеристика и состояние центральной гемодинамики у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении». Захарова Л.Н. Якорнова Г. В., Краева О. А., Ковалев В. В. Мать и дитя : мат. XII Всерос. науч. форума. М.- 2011.- С. 460-461.

4. Захарова Л.Н. «Клиническая характеристика и состояние нейротрофических факторов у новорожденных с гипоксическим повреждением центральной нервной системы при рождении». Захарова Л.Н. Ковалев В.В. IV Всероссийский образовательный Конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», 2011г., г. Москва.- С. 147-148.

5. Захарова Л.Н. «Уровень нейротрофических факторов в процессе восстановления гипоксических повреждений головного мозга у новорожденных с экс-

тремально низкой массой тела при рождении». Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка, Захарова Л.Н. Материалы Научно-практической конференции. - Екатеринбург. - 2012. – С. 21-23.

6. Захарова Л.Н. «Клиническая характеристика новорожденных с ЭНМТ при рождении в раннем неонатальном периоде». Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка, Захарова Л.Н. Материалы Научно-практической конференции. – Екатеринбург. - 2012. – С. 23-24.

7. Захарова Л.Н. «Мозговой нейротрофический фактор как маркер гипоксических повреждений головного мозга у недоношенных новорожденных. Захарова Л.Н. Материалы III Конгресса акуш.- гин. Урала. - Екатеринбург. 2013. С. 24-25.

8. Захарова Л.Н. «Динамика концентрации мозгового нейротрофического фактора у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в течение неонатального периода. Захарова Л.Н. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.-Екатеринбург. – 2014.- С. 24-25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВЖК	Внутрижелудочковые кровоизлияния
ДЦП	Детский церебральный паралич
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
НМПК	Нарушение маточно-плацентарного кровотока
НСБ	Нейроспецифический белок
НСГ	Нейросонография
ОНМТ	Очень низкая масса тела
ПГГ	Постгеморрагическая гидроцефализ
ПКВ	Постконцептуальный возраст
ППЦНС	Перинатальное поражение центральной нервной системы
СПНРВ	Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХФПН	Хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦНС	Центральная нервная система
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела
BDNF	Мозговой нейротрофический фактор
VEGF	Васкулоэндотелиальный фактор роста
NSE	Нейронспецифическая енолаза

ЗАХАРОВА
ЛИДИЯ НИКОЛАЕВНА

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д.208.102.02
02.06.2015 г. ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России

