

**Горев Валерий Викторович**

**СОСТОЯНИЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ, СОСУДИСТОГО  
ЭНДОТЕЛИЯ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.00.09 – педиатрия  
14.00.16 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,  
профессор

Кондратьева Елена Ивановна

доктор медицинских наук,  
профессор

Желев Виктор Александрович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор

Нагаева Татьяна Александровна

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Заслуженный деятель науки РФ

Удуд Владимир Васильевич

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится 18 декабря 2008 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава» (6340505, г. Томск, ул. Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава».

Автореферат разослан 17 ноября 2008 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Л.А. Тюкалова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Гипоксия признается основным этиологическим фактором перинатальной патологии нервной системы и, в частности, цереброваскулярных нарушений, приводящих к возникновению геморрагических и ишемических повреждений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей. По данным различных авторов (Антонов А.Г. 2000; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. 2001, Володин Н.Н., 2004, Н. J. Chen, W. Roloff 1991) перинатальные поражения ЦНС составляют более 60% всех заболеваний нервной системы в детском возрасте. При этом в большей степени церебральную патологию определяют недоношенные дети (Дементьева Г.М., Рюмина И.Н. 2004). До 90% гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных составляют внутрижелудочковые кровоизлияния (Шабалов Н.П., 2002; Hudgins RJ, 2001).

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе имеются работы, посвященные выявлению факторов риска реализации неблагоприятного неврологического исхода у новорожденных (Барашнев Ю.И, 2001, Желев В.В, 2003, Volpe, J. J. 1996, S. Kusuda, et al. 2006). Рассматриваются несколько гипотез, играющих роль в патогенезе гипоксической энцефалопатии, такие как теория метаболической катастрофы, апоптоза клеток центральной нервной системы (Барашнев Ю.И, 2006). Доказана связь перинатальных поражений центральной нервной системы с нарушением церебральной гемодинамики (Бурцев Е.М., 1996; Лобанова Л.В., 2000; Сугак А.Б., 2002; Зубарева Е.А., 2006; Дворяковский И.В., 2001 Degani, S., 1996).

Определенный интерес, в связи с этим, представляет изучение влияния на мозговой кровоток повреждения и/или активации эндотелия, как органа обеспечивающего «гемо-васкулярный гемостаз». Эндотелий играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, обеспечивая тонкую регуляцию просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемым данным сосудом и т.д. (Гомазков, О.А. 2000, Lupinская, З.А. 2003, T. Inagami, 1995). Непосредственное влияние на развитие дисфункции эндотелия оказывают протеолитические системы, регулирующие течение транспортируемой жидкости и адаптивные изменения мышечного тонуса сосудов. Одними из таких систем являются ренин-ангетензин-альдостероновая система (РАС) и калликреин-кининовая системы (ККС). Обе системы взаимосвязаны между собой посредством калликреина и ангиотензин-превращающего фермента (Vora J.P. et al., 1997; Katori M. et al., 1998; Nordt T.K. et al., 2000; Bader M., 2001; Martin-Casano M.E. et al., 2002). Активация кининов, пролонгирование их действия способствуют повышению проницаемости мозговых сосудов, вязкости крови, замедлению кровотока, развитию церебральной гипоперфузии. (Веремеенко, К. Н., 1988; Щербакова, И. В., 1998; Сурувикина, М. С., 1995; Чувакова, Т. К., 2001; Yin, H., 2005).

Однако до настоящего времени практически отсутствуют сведения о характере изменений данных вазоактивных систем у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в зависимости от характера морфологических изменений головного мозга, состояния церебральной

гемодинамики и сроков гестации при рождении. Вместе с тем полученные данные могли бы быть использованы как показатели тяжести повреждения ЦНС и неврологического прогноза, а так же как критерии оценки эффективности нейропротективной терапии на различных этапах реабилитации.

**Цель исследования:** Установить роль вазоактивных протеолитических систем и сосудистой дисфункции в развитии гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных различного срока гестации и определить дополнительные критерии неблагоприятного течения заболевания.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Оценить состояние нервно-психического развития новорожденных и мозгового кровотока в зависимости от тяжести гипоксического поражения ЦНС и срока гестации.
2. Определить состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у новорожденных различного срока гестации с гипоксической энцефалопатией.
3. Изучить состояние эндотелия новорожденных различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС в неонатальный период.
4. Выявить взаимосвязь между клиническими проявлениями гипоксической энцефалопатии, данными нейросонографической картины, параметрами церебрального кровотока и изучаемыми биохимическими маркерами.
5. Разработать дополнительные критерии оценки степени тяжести и прогноза неврологических нарушений у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на основе полученных данных.

**Научная новизна.** Впервые проведено комплексное изучение состояния мозгового кровотока, вазоактивных протеолитических систем и эндотелия у новорожденных различного срока гестации с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза в неонатальный период.

Показана связь изучаемых параметров с психо-неврологическим развитием ребенка в неонатальный период и катамнезе до 1 года жизни.

Установлена роль активации калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в развитии гипоксического поражения ЦНС у новорожденных различного срока гестации.

Впервые изучено содержание эндотелина-1 у детей с гипоксическими поражениями ЦНС различного срока гестации в динамике неонатального периода. Показана сопряженность повышения эндотелина-1 с развитием неблагоприятного неврологического исхода.

**Практическая значимость.** В исследовании показано, что у детей с развитием гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы нарушения мозгового кровотока обусловлены вазодилатацией и характеризуются более низкими показателями индекса резистентности и скорости систолического кровотока по передним мозговым артериям.

Предложены факторы риска неблагоприятного прогноза для нервно-психического развития у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы.

Результаты динамической оценки мозгового кровотока у здоровых новорожденных методом цветного доплеровского картирования в энергетическом режиме с вычислением систолической ( $V_{max}$ ) и диастолической ( $V_{min}$ ) скоростей, индекса резистентности (ИР) в интракраниальных артериях и венах используются, как референтные, при проведении доплерометрии в отделении патологии новорожденных МЛПУ ДБ№1 г.Томска.

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедре педиатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Прогностически неблагоприятными для развития последствий перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза являются длительно сохраняющиеся изменения церебральной гемодинамики, что сопряжено с развитием морфологических изменений по данным нейросонографии и нарушением нервно-психического развития.

2. При гипоксическом поражении центральной нервной системы у новорожденных наблюдается эндотелиальная дисфункция за счет нарушения равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, которая характеризуется избыточной активностью калликреин-кининовой системы на фоне истощения ингибиторной активности плазмы крови, высокой активности ангиотензинпревращающего фермента и эндотелина-1.

**Апробация и внедрение результатов работы.** Основные результаты представлены на заседаниях кафедр биохимии и молекулярной биологии, педиатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, региональных и российских конференциях: Четвертой Российской конференции «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция» (Москва, 2005); XI Межвузовской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург 2005); I Международной (X Всероссийская) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2006); межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы» (Саратов, 2006); VII конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2006); Всероссийской научной конференции «Механизмы индивидуальной адаптации», посвященной памяти и 100-летию профессора В.А. Пегеля (Томск, 2006); пятом российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2006); конгрессах педиатров (Москва, 2005; 2006; 2007); Конференции I Международного конкурса молодых ученых и специалистов «Пептидные регуляторы-препараты XXI века» (Санкт-Петербург, 2006).

Работа выполнялась в рамках подпрограммы «Здоровый ребенок» областной программы «Дети Томской области» на 2004-2006 годы. Пункт 2.4. «Разработка программы поиска и внедрения диагностических маркеров поражения ЦНС новорожденных и детей раннего возраста».

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования

Российской Федерации для публикации научных работ на соискание степени кандидата наук.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдения и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками, 40 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 239 работ, из которых 157 отечественных и 82 зарубежных авторов.

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета (зав. каф. – д.м.н., профессор Кондратьева Е.И.) и кафедры биохимии и молекулярной биологии (зав. каф. – д.м.н., профессор В.Ю.Серебров) Сибирского государственного медицинского университета.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

За период с 2003 по 2007 год под нашим наблюдением находилось 184 новорожденных ребенка различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС. Диагноз гипоксического поражения ЦНС устанавливался согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (Володин Н.Н., Петрухин А.С. 1999). Последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года - в соответствии с классификацией 2005г., принятой на V съезде Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Обследование новорожденных проводилось на базе отделения патологии новорожденных, второго этапа выхаживания недоношенных, отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных и поликлинических отделений №1, №2 МЛПУ ДБ№1 г. Томска (главный врач В.А.Карташов).

Таблица 1

Распределение детей по группам в зависимости от срока гестации и характера поражения центральной нервной системы

Группа	Группы наблюдения в зависимости от срока гестации	Нозологические формы поражения ЦНС N (%)		Количество детей (N)
		Ишемические	Геморрагические	
I	Недоношенные новорожденные I ст.	19 (51,4%)	18 (48,6%)	37
II	Недоношенные новорожденные II ст.	12 (31,5%)	26 (68,5%)	38
III	Недоношенные новорожденные III-IV ст.	13 (30,9%)	29 (69,1%)	42
IV	Доношенные новорожденные	50 (74,6%)	17 (25,4%)	67
V	Новорожденные группы контроля			17
	Итого:			201

Распределение по группам наблюдения происходило в зависимости от срока гестации (табл. 1), а так же внутри групп дети были распределены в зависимости от степени тяжести клинического течения гипоксического поражения центральной нервной системы (табл. 2).

Критериями для оценки степени тяжести поражения ЦНС у новорожденных являлись:

а) при поражении тяжелой степени:

- церебральная ишемия II-III степени
- внутрижелудочковые кровоизлияния II-III степени (ВЖК)

б) при средней степени тяжести поражения ЦНС:

- церебральная ишемия I степени
- внутрижелудочковые кровоизлияния I степени

Таблица 2

Характеристика детей по степени тяжести поражения ЦНС, N (%)

Степень тяжести поражения ЦНС	Группы наблюдения			
	I	II	III	IV
Средняя степень	18 (48,65%)	10 (26,32%)	0 (0%)	43 (64,18%)
Тяжелая степень	19 (51,35%)	28 (73,68%)	42 (100%)	24 (35,82%)
Всего:	37	38	42	67

**Критериями для включения детей в исследуемые группы являлись:** новорожденные различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС, течение беременности у матерей без обострения хронических очагов инфекции и отсутствие данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес). Отсутствие у новорожденных: генетической патологии, врожденных пороков развития, клинических и лабораторных признаков TORCH синдрома, клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии, отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления, в общем, и биохимическом анализе крови, наличие информированного согласия родителей.

**Критерии исключения:** обострение хронических инфекций во время течения беременности, клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период, отказ родителей от исследования.

**Дизайн исследования:** простое, сравнительно-контролируемое, проспективное исследование.

#### Методы исследования

**Клинико-инструментальные методы.** Обследование новорожденных и детей раннего возраста осуществлялось в несколько этапов.

*На первом этапе* (родильный дом) осуществляли сбор биологического, гинекологического, акушерского анамнеза, данных течения беременности и родов. Проводилась клиническая оценка общего состояния новорожденного и оценка неврологического статуса.

*На втором* (отделение патологии новорожденных и II-этапа выхаживания недоношенных) анализировали степень неврологических нарушений по стандартной методике неврологического обследования новорожденного ребенка, регистрировали появление симптомов и синдромов заболевания и их динамику, проводили инструментальные и лабораторные методы исследования.

*На третьем* этапе наблюдения оценивалась динамика симптомов и синдромов заболевания, состояние здоровья ребенка на протяжении первого года жизни с характеристикой нервно-психического статуса. Для оценки двигательных, речевых и психических функций детей в возрасте 1, 3, 6, и 12 месяцев использовали метод Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

Ультразвуковое сканирование головного мозга детей, включающее чрезродничковую эхоэнцефалографию и доплерографическое исследование церебральных сосудов, проводилось в динамике первого месяца жизни, с использованием ультразвукового аппарата «Аloka SSD-5000» (Япония), оснащенного датчиком секторального сканирования, работающим в В-режиме реального времени. Чрезродничковая секторальная эхоэнцефалография осуществлялась по общепринятой методике (Ватолин К.В., 1995). Цветную доплерографию мозгового кровотока выполняли с использованием стандартной методики (Сугак А.Б. и Дворяковский И.В., 1998). Определяли церебральный кровоток в передней мозговой артерии, базилярной артерии и вене Галена, Для оценки использовали следующие показатели: в передней мозговой и базилярной артериях — максимальную систолическую скорость кровотока ( $V_{max}$ , см/с), конечную диастолическую скорость кровотока ( $V_{min}$ , см/с) и индекс резистентности (ИР); в вене Галена — среднюю скорость кровотока ( $V_{mean}$ , см/с).

**Биохимические методы.** Определение активности калликреина и калликреиногена плазмы крови [Пасхина Т.С. 1974]. Активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) определяли энзимотическим методом по торможению гидролиза БАЭЭ трипсином. Спектрофотометрический метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента [Голиков П.П. 1998]. Определение нейронспецифической енолазы иммуноферментным методом [CanAg, Канада]. Определение фактора Виллебранда фотоэлектроколориметрическим методом (по Баркаган З.С., Момот А.П., 1999). Содержание эндотелина-1 определи иммуноферментным методом [Biomedica].

Забор крови для изучения показателей производился на 5-7-й день жизни и в возрасте 1 месяца жизни из локтевой вены в объеме 3 мл.

**Методы статистического анализа данных.** Результаты исследований вносили в контрольную базу данных с последующей статистической обработкой с применением пакетов SAS 8.0, Statistika 6.0 для Windows.

Для количественных показателей рассчитывалось среднее ( $M$ ) и стандартная ошибка среднего ( $m$ ) и использовались описательные статистики:  $Me$  (медиана) и  $P_5$ ,  $P_{95}$  (перцентили 5 и 95). Для качественных признаков — абсолютные и относительные частоты. Для определения достоверности различий качественных признаков использовались значения критерия  $X^2$  и точного критерия Фишера. При сравнении двух независимых выборок количественных

признаков применяли критерий Манна-Уитни, при сравнении трёх и более выборок – Н-критерий Краскола-Уолисса. При достоверности межгрупповых различий проводились попарные сравнения с использованием Z-критерия Краскола-Уолисса с поправкой на множественные сравнения. При сравнении двух и более зависимых выборок – Q-критерий Фридмана. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Также рассчитывали специфичность (Sp), прогностичность положительного (PP) и отрицательного (PN) результата результатов теста.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Характеристика клинического течения гипоксических поражений ЦНС и состояние мозгового кровотока у новорожденных**

Среди 184 обследованных новорожденных мальчики составили 63,59% (117 детей), девочки 36,41% (67 детей) соответственно. Антенатальный период исследуемых детей протекал на фоне неблагоприятного акушерского анамнеза. Во всех группах матерей была выявлена высокая частота встречаемости соматических заболеваний. При этом в группах женщин, родивших недоношенных новорожденных их частота была наиболее высокой и составляла 92,11%. При этом сочетание двух и более соматических заболеваний наблюдалось от 23,88% у рожениц 4 группы до 35,71% матерей в группе глубоконедоношенных новорожденных.

Течение беременности характеризовалось высокой частотой осложнений во всех группах родильниц. Гестоз и угроза прерывания беременности наблюдались у 51,35% матерей недоношенных новорожденных, а у женщин, родивших доношенных новорожденных эти изменения были зарегистрированы в 32,83% случаев. Патологическое течение родов у матерей обследованных групп характеризовалось слабостью родовой деятельности, отслойкой плаценты, стремительными родами и наблюдалось в 80,43% случаев.

Клиническая картина гипоксических поражений ЦНС новорожденных в неонатальный период зависела от сроков гестации при рождении и степени тяжести поражения центральной нервной системы. В первые сутки жизни ведущим клиническим синдромом у недоношенных новорожденных с тяжелой гипоксической энцефалопатией являлся синдром угнетения, который наблюдался в 100% случаев глубоконедоношенных детей. Данный синдром у новорожденных I и II групп наблюдения был зарегистрирован в 57,9% и 71,4% случаев соответственно. В группе доношенных новорожденных он встречался лишь у 45,8% детей.

При средней степени тяжести гипоксической энцефалопатии в группах недоношенных детей синдром угнетения также был ведущим, но менее выраженным и регистрировался у 80% детей со сроком гестации менее 34 недель. В то время, как у доношенных новорожденных преобладал синдром возбуждения, а синдром угнетения отмечался лишь в 25,6% случаев.

В конце раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных II и III групп наблюдения синдром угнетения оставался ведущим в клинической

картине поражения ЦНС. В группах доношенных и недоношенных новорожденных I степени частота синдрома угнетения была достоверно ниже по сравнению с недоношенными детьми II степени и более, а основным клиническим синдромом являлся синдром возбуждения, который наблюдался у 47,4% детей. У детей со средней степенью тяжести гипоксической энцефалопатии синдром угнетения преобладал только у недоношенных новорожденных II степени, во всех остальных группах наблюдения к 5-7 суткам жизни происходило достоверное снижение его регистрации, и ведущим в клинике являлся синдром возбуждения, который встречался у 77,8% больных. В возрасте одного месяца во всех группах наблюдения происходило статистически значимое снижение частоты встречаемости синдрома угнетения. Однако необходимо отметить, что у глубоконедоношенных новорожденных с тяжелым поражением ЦНС этот синдром сохранялся у 66,7% детей, а у доношенных новорожденных отмечался лишь в 8,3% случаев.

На протяжении всего раннего неонатального периода во всех группах с высокой частотой отмечались вегето-висцеральные расстройства, достоверно снижаясь к месячному возрасту ( $p < 0,05$ ). При этом в группах недоношенных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС частота вегето-висцеральных нарушений была достоверно выше по сравнению с доношенными новорожденными.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром наиболее чаще наблюдался в группе глубоконедоношенных новорожденных, увеличиваясь с 9,5% в ранний неонатальный период, до 16,7% к месячному возрасту ( $p < 0,05$ ).

При тяжелой степени поражения ЦНС в первые сутки жизни наблюдалась высокая частота судорожного синдрома. При этом необходимо отметить, что в группе доношенных новорожденных он встречался у 54,2% детей и регистрировался достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группами недоношенных новорожденных. К концу первого месяца жизни частота судорожного синдрома у глубоконедоношенных детей увеличилась с 7,1% до 14,3%, а 3 детей из 6 имели рецидивы судорог. В остальных группах наблюдения возрастания числа детей с данным синдромом не отмечалось.

Анализ данных ультразвукового исследования головного мозга показал, что во всех группах наблюдения на НСГ имелись различные патологические изменения структур головного мозга (табл. 3). В группе доношенных новорожденных частота встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний была наиболее низкой и не превышала первой степени. В группах недоношенных новорожденных частота ВЖК возрастала от 48,65% в первой группе наблюдения до 69,04% в группе глубоконедоношенных новорожденных. Кроме того, в третьей группе наблюдения были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния III степени. Признаки церебральной ишемии, которые характеризовались развитием ПВО отмечались во всех группах наблюдения с одинаковой частотой. Однако в группе глубоконедоношенных новорожденных эти изменения были наиболее выраженными.

Характеристика нейросонографии в группах наблюдения на 5-7-е сутки жизни

Ультразвуковая характеристика		Группы детей			
		I группа (N=37)	II группа (N=38)	III группа (N=42)	IV группа (N=67)
Перивентрикулярный отек	умеренный	17 (45,95%)	11** (28,95%)	0 (0,00%)	32 (47,76%)
	плотный	2 (5,41%)	1 (2,63%)	13*** (30,95%)	2 (2,98%)
Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени		10 (27,03%)	12 (31,58%)	12 (28,57%)	17 (25,37%)
Внутрижелудочковые кровоизлияния II степени		7 (18,92%)	14 (36,84%)	14 (33,33%)	0 (0,00%)
Внутрижелудочковые кровоизлияния III степени		1 (2,70%)	0 (0,00%)	3 (7,14%)	0 (0,00%)
Дилатация желудочков различной степени		13 (35,14%)	16* (42,11%)	18* (42,86%)	19 (28,39%)
Отсутствие патологических изменений		0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	16 (23,88%)

Примечание: достоверность различий групп недоношенных новорожденных (I-III) по сравнению с доношенными новорожденными (IV) \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$

В возрасте одного месяца в группе доношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией число детей с отсутствием патологических изменений на НСГ увеличилось до 79,1%. В группах недоношенных новорожденных так же регистрировались дети с отсутствием патологических изменений структур мозга по данным НСГ. При этом их количество в группе недоношенных первой степени достигало 54,05%. В то время как в группе глубоконедоношенных новорожденных таких детей было только 7,14% ( $p < 0,001$ ). ПВО в возрасте одного месяца сохранялся во всех группах наблюдения, но в группе глубоконедоношенных новорожденных эти изменения встречались чаще и были выявлены у 47,6% детей ( $p < 0,001$ ). У доношенных новорожденных аналогичные изменения сохранялись лишь в 1,49% случаев. Дилатация желудочков по данным НСГ на фоне проводимой терапии в группе доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС уменьшилось в 3,2 раза по сравнению с ранним неонатальным периодом ( $p < 0,001$ ). В группах недоношенных новорожденных снижение этого показателя было незначительным. Во всех группах наблюдения в возрасте одного месяца регистрировалась перивентрикулярная лейкомаляция, которая в группе глубоконедоношенных новорожденных составляла 4,76% случаев. Отсутствие положительной динамики эволюции ВЖК по данным НСГ в течение первого месяца жизни регистрировалась у 34,48% ( $p < 0,001$ ) детей со сроком гестации менее 32 недель. В то время, как в группе недоношенных новорожденных первой степени с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС инволюции ВЖК не отмечалось лишь у 5,56% детей, а у доношенных новорожденных во всех случаях наблюдалась положительная динамика ВЖК.

Полученные результаты свидетельствуют, что у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы

выявляются наиболее грубые структурные изменения головного мозга по данным ультразвукового исследования, которые сохраняются и в возрасте одного месяца.

Изучение нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на протяжении первого года жизни методом количественной оценки по Л.Т. Журба с учетом скорректированного возраста выявило снижение показателей количественной оценки двигательных, речевых и психических функций во всех группах наблюдения ( $p < 0,001$ ).

Таблица 4

Количественная оценка нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на первом году жизни в баллах

Тяжесть поражения ЦНС	Группы детей				
	I группа (n-37)	II группа (n-38)	III группа (n-42)	IV группа (n-67)	Группа контроля
1 месяц жизни					
Тяжелая степень	26,74±0,29 ***	26,39±0,24 ***	25,78±0,27 ***	26,38±0,46 ***	28,18±0,27
Ср.степени	27,28±0,37 *	27,10±0,23 *	----	26,86±0,18 *	
6 месяцев жизни					
Тяжелая степень	26,60±0,62 ***	26,61±0,31 ***	25,85±0,46 ***	25,95±1,04 ***	28,76±0,18
Ср.степени	27,58±0,31	27,38±0,38	----	27,43±0,28	
12 месяцев жизни					
Тяжелая степень	25,33±1,12 ***	25,91±0,73 ***	25,09±0,65 ***	25,91±1,03 ***	29,35±0,24
Ср.степени	27,36±0,53	27,63±0,38	----	27,57±0,37	

Примечание достоверность различий с группой контроля: \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$

Наиболее выраженное снижение показателей количественной оценки возрастного развития в возрасте одного года наблюдалось у детей с тяжелой степенью поражения центральной нервной системы ( $p < 0,001$ ). При этом в группе глубоконедоношенных новорожденных эти значения были самыми низкими и составляли 25,09±0,65 баллов, что свидетельствует о длительно сохраняющейся задержке нервно-психического развития у детей данной группы.

Таблица 5

Признак	Количественная оценка нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС
	r (коэффициенты корреляции)
Степень тяжести поражения ЦНС	( $r = -0,51$ ; $p < 0,001$ )
Синдром угнетения	( $r = -0,31$ ; $p < 0,001$ )
Судорожный синдром	( $r = -0,45$ ; $p < 0,001$ )

Получены отрицательные корреляционные связи средней силы между количественной оценкой по Л.Т. Журба в возрасте одного года и степенью тяжести поражения ЦНС и ведущими клиническими синдромами (табл. 5).

Анализ последствия гипоксического поражения ЦНС в изучаемых группах показал полную клиническую компенсацию неврологических синдромов в половине случаев у доношенных новорожденных и недоношенных детей первой и второй групп наблюдения. В группе глубоконедоношенных новорожденных аналогичные результаты были выявлены лишь в 27,27% ( $p < 0,001$ ) детей (рис. 1).

Самая высокая частота тяжелых органических поражений ЦНС наблюдалась у недоношенных новорожденных сроком гестации менее 32 недели с тяжелой гипоксической энцефалопатией при рождении. В данной группе отмечалась наиболее высокая частота встречаемости задержки моторного развития 42,42%, а у 12,12% детей развился детский церебральный паралич. Различные формы гидроцефалий были выявлены во всех группах наблюдения, и их частота была от 4% детей в первой группе наблюдения до 12,5% у недоношенных новорожденных II степени.

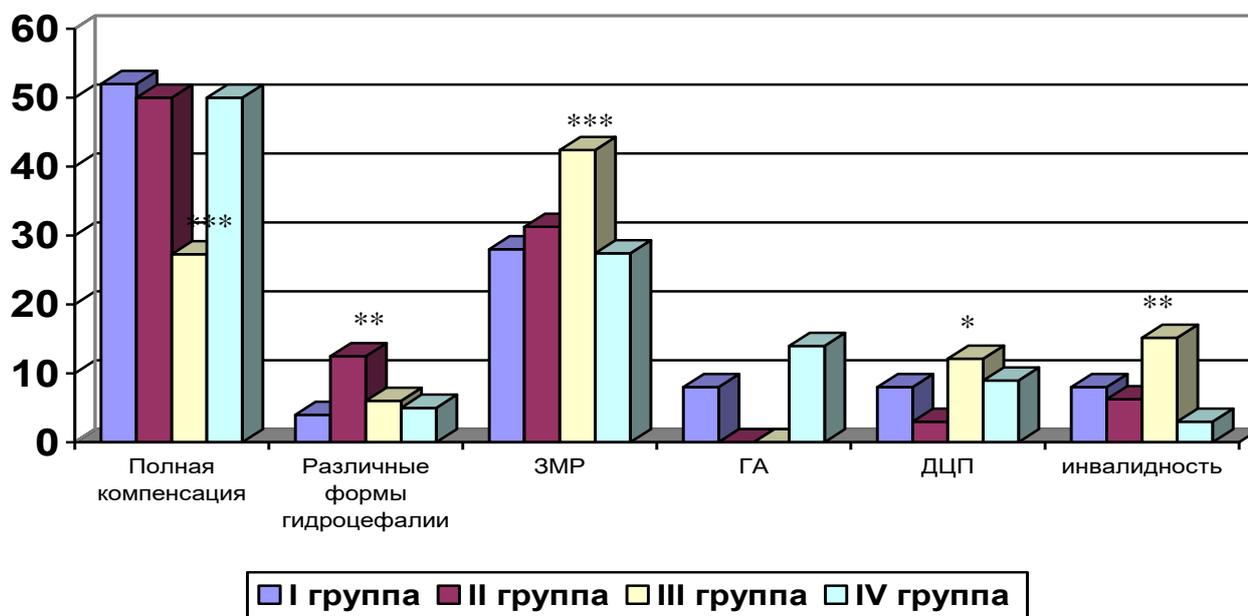


Рисунок 1. Структура неврологических исходов гипоксических поражений ЦНС у новорожденных обследованных групп к 1 году жизни

Примечание: достоверность различий групп недоношенных новорожденных (I-III) по сравнению с доношенными новорожденными (IV) \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$

ЗМР – задержка моторного развития;

ДЦП – детский церебральный паралич;

ГА – гиперактивное поведение.

Результаты собственных исследований интракраниального кровотока у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в конце раннего неонатального периода выявили снижение систолического и диастолического скоростей кровотока в передней и базилярной мозговых артериях. Одновременно с этим наблюдалось снижение скорости кровотока по вене Галена. Самые низкие показатели скоростей кровотока отмечались у недоношенных новорожденных сроком гестации менее 32 недель, и были ниже контрольных значений в 2,0 и 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

В возрасте одного месяца во всех группах детей с гипоксическим поражением ЦНС происходило постепенное увеличение скоростей кровотока по сравнению с ранним неонатальным периодом. Однако в группах недоношенных новорожденных сохранялись достоверно более низкие значения изучаемых показателей интракраниального кровотока по сравнению с доношенными новорожденными с гипоксической энцефалопатией и группой контроля (табл. 5).

Показатели церебрального кровотока у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в возрасте 1 месяца (M±m)

Показатели		Группы детей				
		Группа контроля	I группа (N=37)	II группа (N=38)	III группа (N=42)	IV группа (N=67)
Левая передняя мозговая артерия	Vmax см/сек	52,89±0,76	34,93±2,03 **	37,22±1,62 **	31,23±1,30 ***	45,36±1,90 *
	Vmin см/сек	13,23±0,21	9,11±0,38 **	9,41±0,53 *	7,83±0,56 ***	12,67±0,72
	ИР	0,749±0,002	0,729±0,02	0,744±0,013	0,743±0,013	0,718±0,012
Правая передняя мозговая артерия	Vmax см/сек	51,68±0,90	35,55±2,10 ***	37,61±1,86 ***	33,39±1,44 ***	45,29±1,66 *
	Vmin см/сек	12,95±0,28	9,03±0,34 *	9,32±0,53 *	7,47±0,42 ***	12,23±0,64
	ИР	0,749±0,004	0,736±0,01	0,750±0,009	0,775±0,009	0,723±0,013
Базиллярная артерия	Vmax см/сек	62,89±1,29	47,45±2,73 **	49,02±1,41 **	46,79±2,23 **	60,31±1,60
	Vmin см/сек	15,69±0,51	9,33±0,65 ***	10,13±0,56 **	8,98±0,63 ***	15,07±1,02
	ИР	0,751±0,004	0,794±0,02 *	0,790±0,011 *	0,803±0,011 *	0,748±0,018
Вена Галена см/сек		13,68±0,37	9,37±0,49 *	9,29±0,41 *	8,59±0,32 *	10,75±0,49

Примечание достоверность различий с группой контроля: \*-p<0,05; \*\*-p<0,01; \*\*\*-p<0,001

Анализ корреляционных ассоциаций показателей мозгового кровотока и нейросонографических данных выявил наличие отрицательных взаимосвязей между скоростью систолического кровотока по ПМА и выраженностью перивентрикулярного отека ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, имелись отрицательные ассоциации между данными параметрами мозгового кровотока, степенью тяжести состояния и длительностью синдрома угнетения ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ), а также прямая корреляция между скоростью систолического кровотока, индекса резистентности ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ) в ранний неонатальный период и оценкой нервно-психического развития по шкале Л.Т.Журбе в возрасте одного месяца и года.

Таким образом, наши данные показали, что у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС имеются нарушения церебрального кровотока, сохраняющиеся на протяжении всего неонатального периода и более выраженные в группе глубоко недоношенных детей.

### **Состояние калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой системы и особенности эндотелиальной дисфункции у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы**

Адекватность церебральной перфузии определяется состоянием системной гемодинамики и сосудистым тонусом. Регуляция сосудистого тонуса зависит от взаимоотношений различных вазоактивных систем, и в частности: таких как калликреин-кининовая и ренин-ангиотензиновая фермента (Веремеенко К.Н., 1988; Щербакова И.В., 1998; Суловикина М.С., 1995; Vora J.P. et al., 1997; Katori M. et al., 1998; Bader M., 2001; Martin-Casano M.E. et al., 2002; Yin, H., 2005).

Нами впервые проведено динамическое изучение состояния активности данных систем, их ингибиторов и маркеров эндотелиальной дисфункции в

неонатальный период у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы.

Результаты исследования показали, что у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы во всех группах наблюдения отмечалась выраженная активация компонентов калликреин-кининовой системы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) на протяжении всего неонатального периода, что сопровождалось повышением активности калликреина и его предшественника в 1,8 и более раз (рис. 2). Статистически значимых различий изучаемых показателей в зависимости от сроков гестации при рождении выявлено не было.

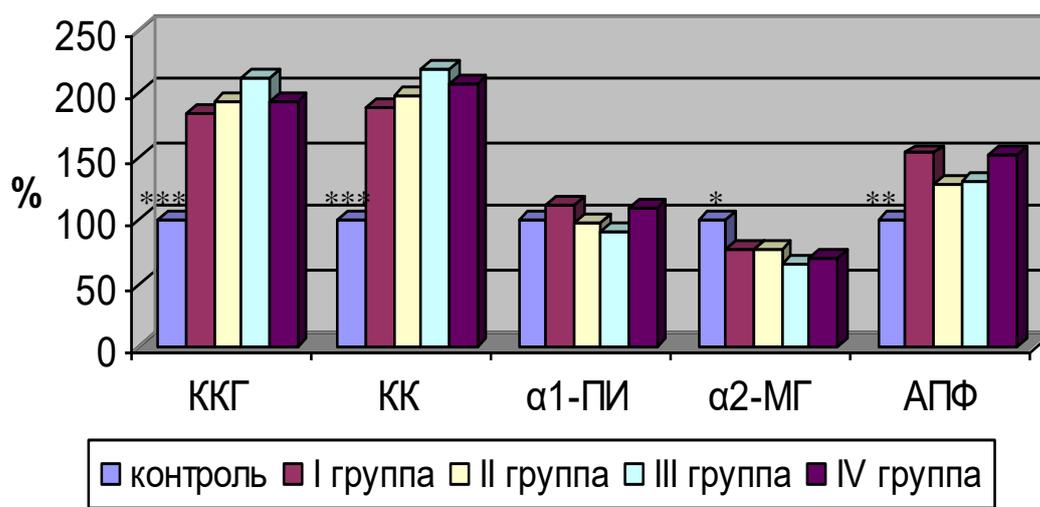


Рисунок 2. Активность калликреина, калликреиногена, ангиотензинпревращающего фермента и ингибиторов протеолиза плазмы крови новорожденных групп наблюдения в конце раннего неонатального периода

Примечание достоверность различий: \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$

Данные изменения могут способствовать чрезмерной генерации брадикинина и приводить к снижению сосудистого тонуса, увеличению проницаемости сосудистой стенки, замедлению кровотока, развитию спазма артериовенозных анастомозов и дисфункции церебральной микроциркуляции (Сурувикина М.С. 2004), на что указывали прямые корреляционные взаимосвязи между активностью этих ферментов и выраженностью перивентрикулярного отёка ( $r = 0,50$ ; и  $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

Контроль за активностью ККС осуществляют специфические белки-ингибиторы –  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ), активность которых возрастает в ответ на активацию протеолиза.  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор обуславливает 90%- 92 % общей антипротеиназной активности плазмы и при его недостаточной активности нарушаются адаптационные функции калликреина плазмы (Басис В.Ю. 1987; Веремеенко К.Н. 1977; Кузнецова 2004). Собственные исследования выявили недостаточную ингибиторную активность плазмы крови новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы, особенно у недоношенных новорожденных. Низкая активность  $\alpha_1$ -ПИ плазмы крови в ранний неонатальный период отмечена у 25,4% детей в группе

доношенных новорожденных. У недоношенных новорожденных число детей с недостаточной активностью данного пептида регистрировалась чаще до 40,5% в группе недоношенных новорожденных III-IV степени (рис.3).

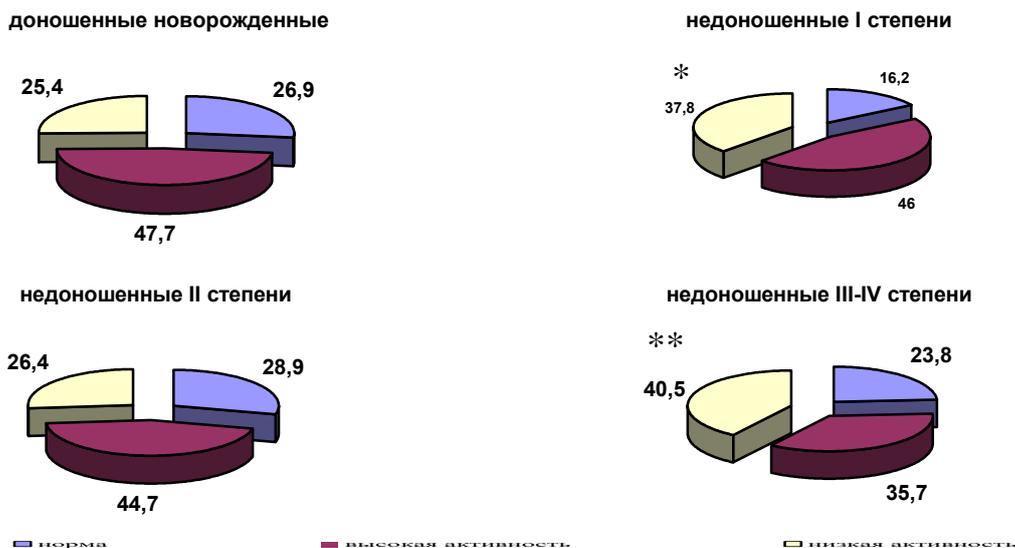


Рисунок 3. Распределение детей с различной активностью  $\alpha_1$ -ПИ плазмы крови у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в обследуемых группах (%)

Примечание: достоверность различий групп недоношенных новорожденных (I-III) по сравнению с доношенными новорожденными (IV) \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$

Низкая активность  $\alpha_1$ -ПИ в группе недоношенных новорожденных по-видимому обусловлена незрелостью системы ингибиторов протеолиза и быстрым её истощением в ответ на высокую активность калликреин-кининовой системы. Разнонаправленная активность  $\alpha_1$ -ПИ плазмы крови в ранний неонатальный период косвенно свидетельствует о нарушенных механизмах индивидуальной адаптации ребенка с гипоксической энцефалопатией в постнатальный период (Яровая Г.А. 2001). Между тем низкая активность  $\alpha_1$ -ПИ плазмы крови может привести к потере основного контроля над КК и поддерживать пролонгированную чрезмерную активность кининогенеза. В результате корреляционного анализа получена отрицательная ассоциация между выраженностью перивентрикулярного отека и активностью  $\alpha_1$ -ПИ ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ).

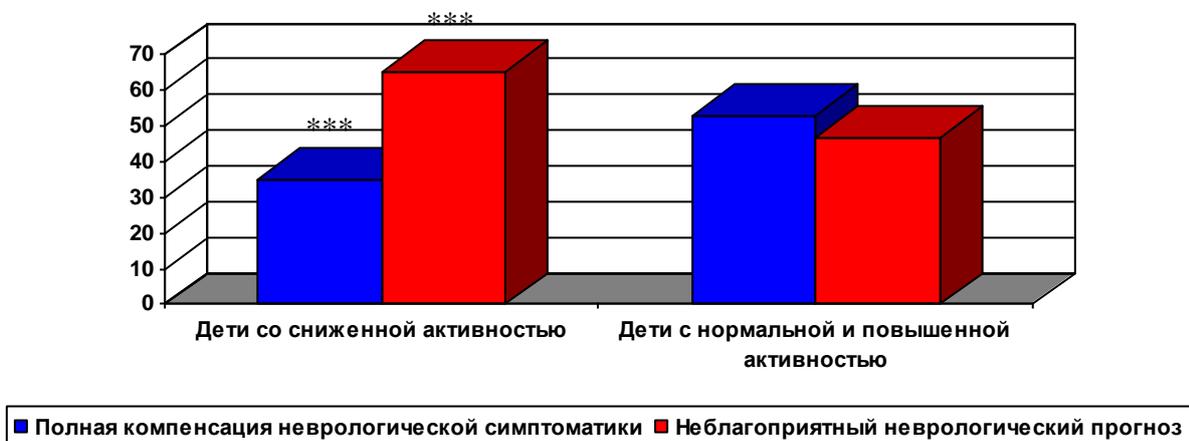


Рисунок 4. Частота неблагоприятных неврологических исходов в зависимости от активности  $\alpha_1$ -ПИ плазмы крови у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС

Примечание: достоверность различий \*\*\*- $p < 0,001$

При сравнении частоты неблагоприятного неврологического исхода у детей со сниженной ингибиторной активностью плазмы получено статистически значимое увеличение по сравнению с детьми с нормальной или повышенной активностью  $\alpha_1$ -ПИ (рис. 4).

Активность  $\alpha_2$ -макроглобулина в нашем исследовании характеризовалась снижением во всех группах наблюдения на протяжении всего неонатального периода. Данные изменения у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы описаны и другими исследователями (Чувакова Т.К. 2001). Однако следует отметить, что при анализе индивидуальной активности данного показателя в изучаемых группах встречались новорожденные с нормальной и повышенной активностью данного фермента.

К концу неонатального периода во всех группах новорожденных наблюдалось снижение активности ферментов ККС, но их показатели оставались при этом выше по сравнению со здоровыми новорожденными ( $p < 0,01$ ). Одновременно с усилением кининогенеза у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы не зависимо от срока гестации мы выявили активацию РАС. Повышение активности ренин-ангиотензиновой системы у здоровых новорожденных является важной частью ранней постнатальной адаптации, направленной на регуляцию объемного и электролитного гомеостаза и поддержания сосудистого тонуса (Бадалян С. С., 1990; Антонов А. Г., 1984; Альтшулер Б.Ю. 2001).

Результаты исследования активности АПФ у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС характеризовались высокими показателями в ранний неонатальный период во всех группах наблюдения, значительно превышая значения детей контрольной группы (рис. 2). В динамике к концу неонатального периода отмечалось постепенное снижение активности АПФ, достигая показатели активности этого фермента у здоровых новорожденных. Однако в группах недоношенных новорожденных II-й и более степени снижение активности АПФ было менее значимым. При проведении корреляционного анализа нами выявлено, что сохраняющаяся к месяцу жизни высокая активность АПФ у новорожденных групп наблюдения характерна для детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями ( $r=0,40$ ;  $p < 0,0021$ ). В возрасте одного месяца нами получена положительная корреляционная ассоциация значений индекса резистентности по ПМА и активностью АПФ ( $r=0,33$ ;  $p < 0,0065$ ).

Таким образом, можно предположить, что в условиях чрезмерной активации ККС в ранний постнатальный период, активация РАС является необходимой компенсаторной реакцией, которая наряду с ингибиторной активностью будет осуществлять контроль над избыточным кининогенезом. Однако длительно сохраняющаяся высокая активность АПФ может приводить к избыточному накоплению ангиотензина-II, который способен повреждать эндотелий сосудов. Проведенные раннее исследования показали, что высокая активность АПФ является фактором развития сосудистых осложнений и показательным маркером развития эндотелиальной дисфункции (Агеев Ф. Т. 2001; Шляхто Е. В. 2004).

При воздействии гипоксии на эндотелий сосудов, происходит изменение эндокринной активности эндотелия в сторону повышенного образования вазоконстрикторов и прокоагулянтов (Остромова О. Д. 2005). Результаты

исследований показали, что уровень эндотелина-1 в ранний неонатальный период во всех группах наблюдения превышал в 4,4 раза ( $p < 0,05$ ) показатели здоровых новорожденных (рис. 5). При этом отмечалась положительная ассоциация активности Э-1 от степени тяжести поражения ЦНС ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,0059$ ).

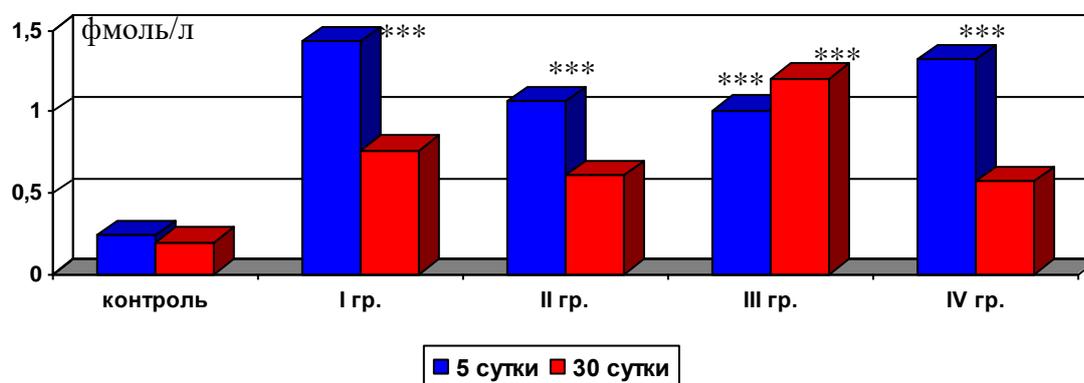


Рисунок 5. Динамика содержания эндотелина-1 в сыворотке крови у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в неонатальный период

Примечание: достоверность различий по сравнению с контролем: \*\*\*- $p < 0,001$

В возрасте одного месяца показатели концентрации Э-1 сохранялись достоверно высокими только в группе глубоконедоношенных новорожденных. Высокие концентрации Э-1 у новорожденных с гипоксической энцефалопатией в неонатальный период ассоциировались с неблагоприятными неврологическими исходами к концу первого года жизни. Получены положительные ассоциации между содержанием Э-1 в месячном возрасте и снижением количественной оценки двигательных, речевых и психических функций по Л.Т. Журба в возрасте одного года ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,0131$ ) и инвалидизацией ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,0241$ ).

Для объективизации оценки степени поражения центральной нервной системы нами проведено изучение нейронспецифической енолазы. В исследованиях последних лет показано, что повышение концентрации НСЕ в сыворотке крови отражает степень поражения глиальных и нейрональных клеток головного мозга и является ранним диагностическим критерием поражения центральной нервной системы (Барашнев Ю. И. 1997; Баканов М.И. 2003; Желев В.А. 2005).

Во всех группах наблюдения содержание НСЕ в сыворотке крови было достоверно выше, чем у здоровых новорожденных. При этом, у недоношенных новорожденных показатели НСЕ были самыми высокими и превышали аналогичные данные группы контроля: в 2,2 раза в I группе и 2,3 раза во II и III группах ( $p < 0,01$ ). Корреляционный анализ выявил ассоциацию НСЕ с содержанием Э-1 в сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы к концу раннего неонатального периода ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,0478$ ).

При расчете операционных характеристик определения эндотелина-1 и активности  $\alpha 1$ -ПИ в ранний неонатальный период на вероятность неблагоприятного неврологического исхода у новорожденных групп наблюдения нами получены достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности данных тестов, сопоставимые с НСЕ.

Операционные характеристики повышения нейроспецифической енолазы, эндотелина-1 и низкой ингибиторной активности плазмы крови

Характеристики теста	Низкая активность $\alpha 1$ -ПИ плазмы крови	Э-1	НСЕ
Чувствительность	65,0	95,7	95,3
Специфичность	81,0	60,0	70,0
Прогностичность положительного результата	76,5	64,7	78,8
Прогностичность отрицательного результата	70,8	88,9	88,2

Таким образом, результаты собственных исследований показали, что течение гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных сопровождается дисфункцией эндотелия с нарушением равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. Это характеризуется избыточной активацией ККС, на фоне истощения ингибиторной активности плазмы крови, и длительной высокой активностью ангиотензинпревращающего фермента (рис 6).

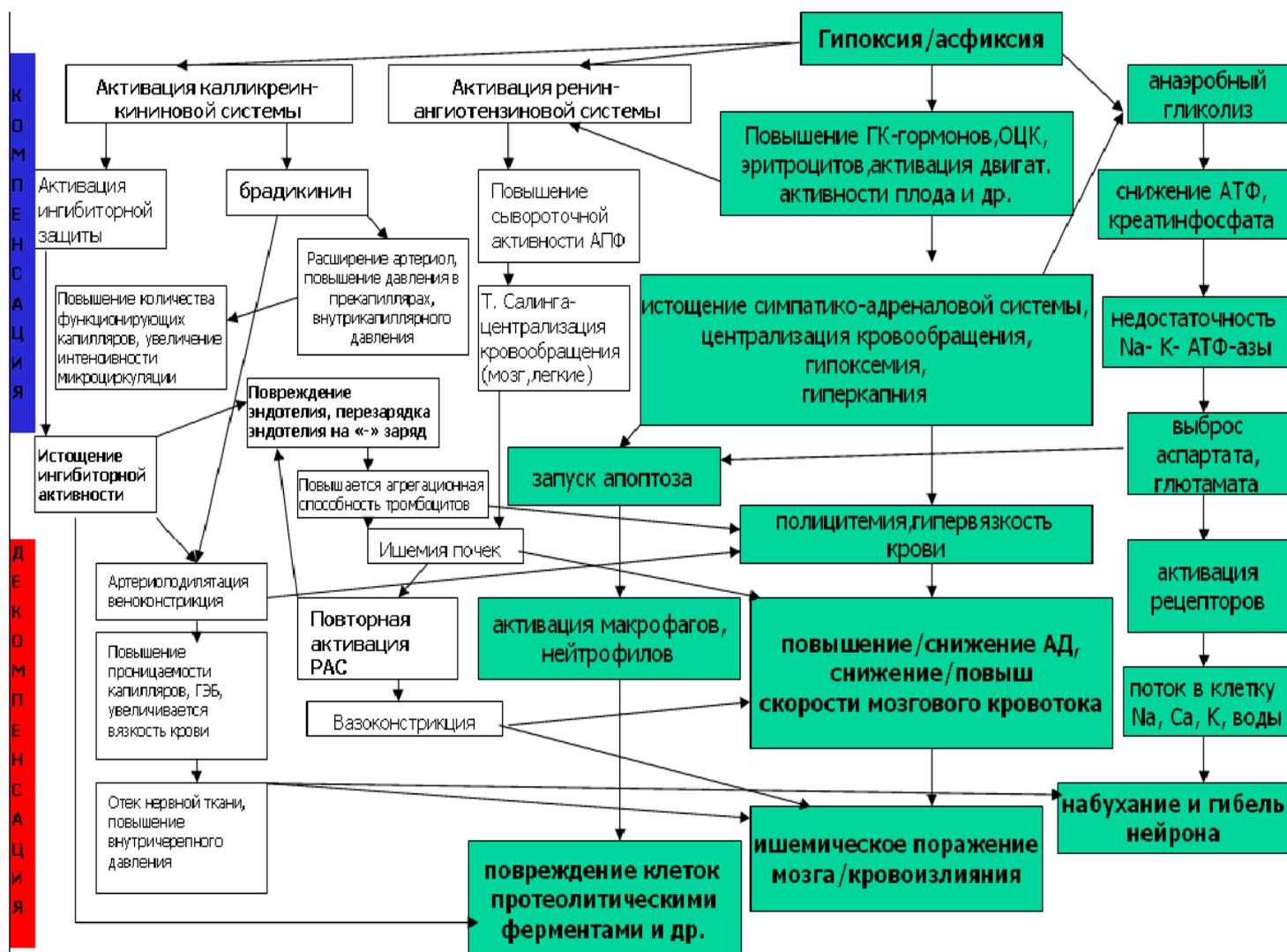


Схема патогенеза развития гипоксического поражения центральной нервной системы (блоки на темном фоне Барашнев Ю.И. 2001)

Рисунок 6. Схема патогенеза развития гипоксического поражения центральной нервной системы

Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы, сопровождается высокими показателями эндотелина-1 на протяжении неонатального периода. Данные изменения вазорегулирующих систем отражают один из важнейших механизмов развития гипоксических поражений головного мозга у новорожденных детей, которые приводят к нарушению мозгового кровотока и, как следствие, развитию ишемических или геморрагических поражений головного мозга, степень выраженности которых определяет дальнейший прогноз нервно-психического развития ребенка.

### **ВЫВОДЫ**

1. Недоношенные новорожденные сроком гестации менее 32 недель с тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы в течение 1-го года жизни имеют выраженное снижение двигательных, речевых, психических функций, которые реализуются в виде детского церебрального паралича и задержку моторного развития в 12% и 42% случаев соответственно.
2. Для новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы характерно снижение скорости кровотока в магистральных артериях сосудов головного мозга и венозного оттока. Степень выраженности нарушений кровотока определяется сроком гестации и находится в корреляционной зависимости с тяжестью последствий неврологических нарушений.
3. При гипоксическом поражении центральной нервной системы наблюдается нарушение равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами за счет избыточной в 2,5 раза активности калликреин-кининовой системы на фоне индивидуального истощения ингибиторной активности плазмы крови и повышения активности ангиотензинпревращающего фермента.
4. Эндотелиальная дисфункция при гипоксической энцефалопатии новорожденных характеризуется высокими показателями эндотелина-1, уровень которой определяет состояние мозгового кровотока.
5. Факторами, оказывающими влияние на повышенное содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы на протяжении неонатального периода являются: повышенная активность калликреин-кининовой системы, состояние её ингибиторов и высокая активность вазоконстрикторных пептидов.
6. Дополнительными критериями неблагоприятного прогноза течения гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных различного срока гестации являются: снижение мозговой перфузии, низкая активность  $\alpha_1$ -ПИ, высокий уровень калликреина, эндотелина-1 в неонатальном периоде.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для определения степени тяжести поражения ЦНС у новорожденных рекомендуется использовать комплекс клинично-функциональных и лабораторных исследований включающий доплерометрический динамический контроль

церебральной гемодинамики, определение состояния ККС, эндотелина-1 и НСЕ. При проведении доплерометрии церебрального кровотока необходимо учитывать абсолютные значения скоростей кровотока в передней и средней мозговых артериях: максимальную систолическую скорость, конечно-диастолическую скорость кровотока в артерии, индекс резистентности в сосуде (ИР), а так же доплерограмму венозного оттока по вене Галена.

2. Факторами риска неблагоприятного отдаленного прогноза для психоневрологического развития следует считать:

- длительное сохранение сниженных значений индекса резистентности ( $<0,73$ ) в магистральных мозговых артериях (передней и базилярной мозговой) в течение неонатального периода

- высокая активность эндотелина-1 на протяжении всего неонатального периода выше  $0,76 \pm 0,24$  фмоль/л

- низкая активность  $\alpha_1$ -ПИИ менее 27,18 ИЕ/мл и высокий уровень КК более 261,82 мЕ/мл в острый период заболевания

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровень малонового диальдегида у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы / В.А. Желев, Г.П. Филиппов, Л.П. Смирнова, В.Ю. Серебров, П.А. Гервас, Е.В. Михалев, С.П. Ермоленко, В.В. Горев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 12. – С. 13-16.

2. Применение кортексина при перинатальном поражении ЦНС у недоношенных новорожденных / Т.Н. Хлынина, В.В. Горев, Т.Е. Гунбина и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5. – № 1. – С. 616-617.

3. Варианты реагирования системы протеолиза крови новорожденных при гипоксически-ишемической энцефалопатии / В.В. Горев, Т.Е. Гунбина, Е.И. Кондратьева и др. // Вестник Томского государственного университета. – 2006. – № 21. – С. 39-41.

4. Активность калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем крови у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / Г.А. Суханова, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Гунбина, В.В. Горев и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – Т. 6. – № 2. – С. 114-117.

5. Горев, В.В. Изменение содержания нейроспецифических белков у детей различной степени недоношенности с перинатальным поражением ЦНС / В.В. Горев, В.А. Желев / Здоровье детей – наше будущее!: сб. статей по итогам III межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров. – Томск, 2003. – С. 130-133.

6. Особенности нервно-психического развития у глубоконедоношенных детей / В.В. Горев, В.А. Желев, Г.П. Филиппов, и др. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы второго Российского конгресса. – М.: Медпрактика-М, 2003. – С. 193.

7. Динамика изменений содержания нейроспецифических белков у недоношенных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / В.В. Горев, В.А. Желев, Г.П. Филиппов и др // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы второго Российского конгресса. – М.: Медпрактика-М, 2003. – С.193-194.

8. Тропова, Т.Е. Анализ возможной предотвратимости смертности новорожденных детей по городу Томску / Т.Е. Тропова, Т.С. Кривоногова, В.В. Горев // 25 лет факультету повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов: сб. науч. трудов / под общ. ред. Л.М. Огородовой, В.М. Алифировой. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2004. – С. 84-88.

9. Изменения вегетативного гомеостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы / В.А. Желев, Г.П. Филиппов, В.В. Горев и др //

Детская кардиология 2004: тезисы всероссийского конгресса. – М: Медпрактика-М, 2004. – С. 190-191.

10. Роль заболеваний центральной нервной системы в структуре смертности новорожденных детей г. Томска / Т.Е. Тропова, Т.Н. Хлынина, К.Н. Абдулов, В.В. Горев и др // Сб. науч. статей, посвященный 60-летию педиатрического факультета. – Томск, 2004. – С. 170-173.

11. Протеолитические системы крови недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы / Т.Е. Гунбина, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Тропова, Г.А. Суханова, Т.Н. Хлынина, В.В. Горев и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – Прилож. 1. – С. 133.

12. Антиоксиданты и ингибиторы протеиназ крови недоношенных новорожденных / В.В. Горев, Е.И. Кондратьева, Г.А. Суханова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – Прилож.1. – С. 128.

13. Калликреин-кининовая и ренинангиотензиновая системы у новорожденных детей с гипоксической энцефалопатией / Т.Е. Гунбина, Ю.С. Никифорова, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина // Актуальные проблемы патофизиологии: материалы XI межвузовской конференции молодых ученых. – СПб., 2005. – Ч. 1. – С. 11.

14. Регуляция вазоактивных ферментов плазмы крови новорожденных детей с гипоксической энцефалопатией / Т.Е. Гунбина, Д.С. Ожегова, Ю.С. Никифорова, М.Ю. Кузьмина, И.В. Салтыкова, В.В. Горев и др // Науки о человеке: материалы VI конгресса молодых ученых и специалистов / Сибирский гос. мед. ун-т. – Томск, 2005. – С. 30-31.

15. Роль систем протеолиза в развитии сосудистых осложнений при гипоксической энцефалопатии новорожденных детей / Т.Е. Гунбина, Е.И. Кондратьева, Г.А. Суханова, В.В. Горев и др. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы IV Российского конгресса. – М., 2005. – С. 138-139.

16. Роль систем протеолиза в диагностике гипоксического поражения ЦНС новорожденных детей / Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина, Д.С. Ожегова // Сб. материалов VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по медицине. – Тула, 2006. – С. 87-88.

17. Гунбина, Т.Е. Влияние кортексина на состояние протеолитических систем крови при гипоксической энцефалопатии новорожденных детей / Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина // Науки о человеке: материалы VII конгресса молодых ученых и специалистов / Сибирский гос. мед. ун-т. – Томск, 2006. – С. 89.

18. Использование кортексина у глубоконедоношенных новорожденных / В.В. Горев, Т.Е. Гунбина, Е.И. Кондратьева и др. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы V Российского конгресса. – М., 2006. – С. 226-227.

19. Горев, В.В. Использование кортексина у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы / В.В. Горев // Первый международный конкурс молодых ученых и специалистов «Молодой гиппократ»: материалы конкурса. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. – С. 91.

20. Мониторинг вазоактивных систем у детей с гипоксическим поражением ЦНС / Т.Е. Тропова, Т.Е. Гунбина, В.В. Горев и др // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XI конгресса педиатров России. – М., 2007. – С. 676-677.

21. Кортексин в комплексной терапии гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / Т.Н. Хлынина, В.В. Горев, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Гунбина // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2007. – Вып. 3. – С. 151-154.

22. Вазоактивные компоненты крови новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, А.С. Чурсина, Е.В. Шкуратова // VI Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых по медицине: сб. материалов. – Тула, 2007. – С. 87-88.

23. Значение протеиназ и их ингибиторов в регуляции гемодинамики новорожденных / Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, А.И. Рубанова, Е.А. Ковригина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2007. – № 2. – С. 293.

24. Гунбина, Т.Е. Особенности регуляции компонентов протеолиза у детей-близнецов с гипоксической энцефалопатией / Т.Е. Гунбина, В.В. Горев // Актуальные проблемы патофизиологии: материалы межгородской конференции молодых ученых. – СПб., 2007. – С. 41-43.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**$\alpha_2$ -МГ** -  $\alpha_2$ -макроглобулин  
 **$\alpha_1$ -ПИ** -  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор  
**АПФ** - ангиотензинпревращающий фермент  
**БА** – базилярная артерия  
**ВЖК** - внутрижелудочковое кровоизлияние  
**ГА** – гиперактивное поведение  
**ДЦП** – детский церебральный паралич  
**ЗВУР** – задержка внутриутробного развития  
**ЗМР** – задержка моторного развития  
**ИР** – индекс резистентности  
**ККС** – калликреин-кининовая система  
**ККГ** – калликреиноген  
**КК** – калликреин  
**НСЕ** – нейрон-специфическая енолаза  
**ПВО** - перивентрикулярный отек  
**ПВЛ** – перивентрикулярная лейкомаляция  
**ПМА** – передняя мозговая артерия  
**РАС** - ренин-ангиотензиновая система  
**ЦНС** - центральная нервная система  
**Э-1** – эндотелин-1  
**V<sub>min</sub>** – минимальная диастолическая скорость  
**V<sub>max</sub>** – максимальная систолическая скорость

Подписано в печать 12 ноября 2008 г.

Тираж 100 экз.

Отпечатано в КЦ «Позитив»  
634050 г. Томск, пр. Ленина 34а