

## ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ЦНС У МЛАДЕНЦЕВ: ФАКТОРЫ РИСКА И ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ

Джурабекова А.Т., Исанова Ш.Т., Холикулова М.А., Жалолитдинова Ш.А.

Самаркандский государственный медицинский университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14587475>

**Аннотация:** Среди всех неврологических нарушений детской категории пациентов, именно гипоксически-ишемические изменения в головном мозге остаются сложной и не решенной проблемой, поскольку составляют более 50%, кроме того, в большинстве из них, в последующем развивается грубая задержка психомоторного развития.

**Ключевые слова:** ишемия, ЦНС, младенцы, психомоторное развитие, децидуализированный эндометрий.

## HYPOXIC-ISCHEMIC CNS DISORDERS IN INFANTS: RISK FACTORS AND APPROACHES TO EARLY DIAGNOSIS

Dzhurabekova A.T., Isanova Sh.T., Kholikulova M.A., Zhalolitdinova Sh.A.

Samarkand State Medical University

**Abstract:** Among all neurological disorders of the pediatric category of patients, it is hypoxic-ischemic changes in the brain that remain a complex and unsolved problem, since they account for more than 50%, in addition, in most of them, severe delay in psychomotor development subsequently develops.

**Keywords:** ischemia, central nervous system, infants, psychomotor development, decidualized endometrium.

## ВВЕДЕНИЕ

Литературные источники, указывают что если 15%, проблема гипоксически-ишемических нарушений зависит от асфиксии во время родов, то наиболее высокий процент патомеханизма развития патологии сопряжен с состоянием здоровья матери, которые непосредственно повреждают или влияют на снабжение плода питательными веществами. Соответственно, факторы, нарушающие созревание плаценты, влияют на общую систему кровообращения в маленьком организме, в том числе и кровотока в ЦНС. Кроме того, нарушение кровообращения у плода приводит к повреждению плаценты, тем самым усугубляют дисфункцию органов плода, вот такой кругооборот. Очень важно понимать, что за период беременности, именно ранние патологические процессы, являются причиной глубоких изменений центральной нервной системы, так как, цитотрофобласт проникает в децидуализированный эндометрий и завершает процесс имплантации эмбриона до начала материнского артериального кровотока, поэтому гипоксический синдром, в этот период, оказывает давление на дифференцирование трофобластов, миграцию и инвазию, от которого зависит полноценность формирования плаценты. Таким образом, гипоксия плода во время беременности, может прогрессировать и, следовательно, ухудшать функцию самой плаценты, за счет снижения необходимого кислорода и питательных веществ, что приводит в начале к декомпенсации, а затем к ацидозу. Многие авторы, отмечают, что в условиях хронической гипоксии, параллельно может нарушаться генетическая программа развития всех функциональных систем организма плода, тем самым затруднять постнатальную адаптацию и усиливать риск неблагоприятных последствий со стороны ЦНС. На сегодняшний день, диагностика гипоксически-

ишемического нарушения головного мозга при у детей в первые месяцы от рождения основан на клинико-неврологических проявлениях, методах функциональной диагностики, и нейровизуализации. В то же время данные стандартные методы исследования в практической деятельности, имеют ограничения, например, для прогнозирования долгосрочных результатов развития нервной системы. Таким образом, вопросы диагностики и прогнозирования церебральных нарушений у детей, перенесших гипоксию-ишемию в период внутриутробного созревания, остается открытыми, вышеизложенное, определяет интерес к представленному исследованию и его основную цель.

**Цель исследования.** Изучить клинико-диагностические особенности гипоксико-ишемических нарушений у детей первого года жизни с определением прогноза.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На базе Многопрофильной Клиники Самаркандского государственного медицинского университета, за период 2023-2024 год проводилось исследование, детей от периода новорожденности до одного года, то есть от момента родов в отделении акушерства в последующем отделении детской неврологии (с соблюдением амбулаторного контроля в поликлинике МК СамГМУ). Во время осмотра пациентов, у матерей собирался тщательный акушерский анамнез данной беременности и предыдущих. Все дети в общем количестве 67 ( доношенные), были разделены на две группы, в 1 группе дети с очевидными признаками неврологической недостаточности (31), 2 группа дети без признаков неврологической дисфункции, но имеющих в акушерском анамнезе матери: угрозу прерывания беременности, хронические заболевания, острую вирусную инфекцию и т.д. (36). Кроме основных стандартных методов диагностики осмотр невролога, неонатолога, педиатра (в некоторых случаях нейрохирурга); сбора анамнеза; Всем детям проводилось в динамике обследование нейросонографии; электроэнцефалографии; при необходимости МРТ нейровизуализация головного мозга. Физическое развитие новорожденных оценивалось с учетом длины и массы тела, окружности головы и груди с последующим расчетом медианы (Me) и первого, и третьего квартилей (Q1; Q3), которые сопоставлялись с таблицами центильного типа. Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста осуществлялся методом ИФА с помощью коммерческих наборов фирмы RayBiotech (США), где диапазон показателей варировал от 100 до 6000 пг/мл, чувствительность при этом до 10 пг/мл. Определение уровня концентрации мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью тест-систем ChemiKine™ (Канада), где показатель чувствительности равен 20 нг/мг. Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MSEXcel 2019 (разработчик Microsoft, США). Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий. Проводился непараметрический корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В соответствии с поставленной целью, проведен подробный анализ матерей, дети которых включены в исследование, при этом оказалось, что средний возраст детей 2 группа варьировал в пределах 23 лет, а в 1 группе женщины были старше 30 лет. Во 2 группе дети чаще были от первой беременности, а в 1 группе дети были от второй / третьей беременности. Кроме того в 1 группе матери имели генитальную и экстрагенитальную

патологию, соматический статус отличался сочетанной преимущественно хронической патологией сердечной, дыхательных и мочевыводящих путей, с достоверными отличиями во 1 и 2 группах ( $p < 0,05$ ). Результат анализа на характер предыдущей беременности отмечены: в соотношении 1 и 2 групп, медицинский аборт 18,9% / 12,3%, неразвивающейся беременность 6,8% / 2%, выкидыш в поздних сроках 10,1% / 2%, мертворождение 3% / 1,4%, внематочная беременность 7% / 1,3%. Следующий этап исследования находит отражение находит свое отражение от выше указанных показателей, в объективном разделении обследуемых групп детей по тяжести гипоксического поражения уже с рождения.

Примечательно, что во 2 группе у некоторых детей при рождении было среднетяжелое состояние (легкой асфиксия), состояние большинства новорожденных (65 %) при рождении было оценено удовлетворительным. В 1 группе в отличие от 2 группы, у большинства детей состояние оценивалось как тяжелое (66%), причем 13% детей при рождении были в крайне тяжелом состоянии: нарушена адаптация сердечно-сосудистой деятельности; сердечно-легочной недостаточность на фоне гипоксико-ишемической недостаточности центральной нервной системы; дыхательные расстройства центрального генеза; незрелость плода к моменту рождения. Во время осмотра обнаружено, что дети в 1 группе имели статистически значимо меньшую массу, окружность головы и груди при рождении по сравнению с 2 группой.

Клинико-неврологические проявления, церебральной патологии у обследованных детей имели отличия, и зависели от уровня тяжести состояния и уровня гипоксико-ишемического повреждения головного мозга. Общее состояние детей 2 группы оценивалось как удовлетворительное, однако 37,6% детей выявили незначительные неврологические признаки в виде: преходящего косоглазия (в нескольких случаях отмечены плавающие движения глазных яблок), тремор подбородка, повышение тонуса в мышцах, рефлекс Моро, шаговый рефлекс; все эти симптомы угасали к концу первой недели, в связи с чем были расценены как транзиторная неврологическая дисфункция. В то же время, в 1 группе, выявлены: синдром угнетения и судорожный синдром возбуждения по частоте превалировал более, чем в 3 раза чем в 2 группе (44,9% и 8,2%), тремор подбородка и конечностей (как факт реакции «незрелого» мозга на повреждающее воздействие). Следует отметить, что в этой же группе обнаружены в 60% случаях, синдром вегето-висцеральных дисфункций: красный или белый дермографизм, «мраморный» рисунок кожных покровов, периоральный цианоз, (акроцианоз, гипергидроз ладоней и стоп); дисфункция моторики желудочно-кишечного тракта (что приводило к срыгиваниям и неустойчивому стулу); эпизоды учащения дыхания (тахи- или брадикардия); расстройства терморегуляции.



Рис. 1. Больной Д., 1,5 мес., показатели нейросонографии

Оценка состояния детей по данным нейросонографии показала разницу в обследованных группах: в 1 группе только у 4 детей отмечено повышение эхогенности паренхимы, в то же время во 2 группе, отмечены в большем количестве повышение эхогенности паренхимы мозга и сосудистых сплетений, в 47,3% случаев. Кроме того, в 32% случаях выявлены признаки отека головного мозга, понижена дифференцированность структуры головного мозга, в виде сглаженности борозд и извилин, обнаружены признаки гиперперфузии, что в последующем формирует множественные кисты. С помощью НСГ зарегистрированы тяжелые отклонения в виде, как показатель хронической тяжелой внутриутробной гипоксии (14,2%), что в последующем обусловлено формированием гидроцефального синдрома уже в перинатальном периоде. Только у 2 детей 1 группы выявлены признаки перивентрикулярной лейкомаляцией, по типу мелких очагов некроза в симметричных отделах больших полушарий ближе к боковым желудочкам, что в последующем формирует тяжелые формы поражения ЦНС (ДЦП). Таким образом, на основании признаков, претерпевающих изменения в ходе динамической диагностики нейросонографии, дает возможность понять уровень тяжести и структурных компонентов головного мозга у детей в начальной стадии и последующих трансформаций, а в сочетании с акушерским анамнезом матери, клинико-неврологическими и соматическими признаками пациентов, формируется полная картина поражения ЦНС.

Таблица 1. Результат неврологического осмотра обследованных детей при рождении, %

Показатели неврологического статуса	Группы детей	
	I группа, n=31	II группа, n=36
Синдром -		

Угнетения	43,5	24
Возбуждения	45,8	15
Судорожная предрасположенность	33,3	8,5
Нистагм	51	22
Тремор - подбородка конечностей	76,9	35,5
Синдром гемоликвородинамических нарушений	25,4	10,5
Гидроцефальный синдром в стадии суб- и компенсации	8,3	5
Гипотония в мышцах	80,9	21
Гипертонус в мышцах	19,1	9
Двигательные расстройства	66,9	20
Синдром вегето-висцеральных дисфункций	79,4	31,2

Примечание: % даны по отношению к количеству детей в группе.

Таблица 2. Уровень сосудистого эндотониального фактора в обследованных группах детей (пг/мл)

показатели	I группа	II группа
На первой недели после рождения	668,9	320,9
Через 3 месяца после рождения	405,5	217,4
Через 9 месяцев после рождения	1256,5	399,8

Примечание:  $P < 0,01$  – статистически значимые различия в группах

На сегодня изучение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в крови новорожденных, является одним из приоритетных направлений. Считается, что неоваскуляризация является признаком, который может прогнозировать процесс восстановления, в том числе гипоксически-ишемические изменения в головном мозге детей на разных сроках от новорожденности и выше. По данным литературы (B.F.Fajardo-Fregoso et al., 2021, W.Zhang et al., 2020), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) является замедлитель развития апоптоза, имеет при этом нейропротективный эффект и, находясь в содружестве с другими нейротрофическими факторами, весомо значим в развитии гипоксических поражений ЦНС. Так, во 2 группе детей, исследовании уровня СЭФР в перинатальном периоде и в дальнейшем мало отличались от нормативных значений и находились в диапазоне от 120 до 450 пг/мл. В динамике, выявлена тенденция к постепенному снижению концентрации фактора в крови в обеих группах в возрасте 35-40 дней от роду жизни. Затем, в 1 группе в отличие от 2 группы средний показатель фактора (СЭФР) не восстанавливался до нормативных параметров, и у детей с тяжелыми признаками поражением головного мозга оставался высоким. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) относится к нейротрофическим факторам, участвующий в развитии отростков нейронов, развитии коры головного мозга, процессах синаптической пластичности. Кроме того, на начальных стадиях развития и формирования детей, является поддерживающей структурой жизнеспособности нейронов, при этом BDNF проникает через ГЭБ и выявляется в крови в любом возрасте. В литературных источниках, есть данные о том, что, существует взаимосвязь, и передача BDNF от матери к плоду через кровь, амниотическую жидкость и плаценту, где фактор участвует в процессе плацентарного

ангиогенеза (созревания), и прогнозирует исход беременности (A.S.Sahay, 2017, C.Lundgren et al., 2018).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результат анализа проведенных исследований, показал следующее, дети вошедшие во вторую группу, по показателям клиничко-неврологических, лабораторных показателей приближены были к нормативным, однако акушерский анамнез матерей изначально представлял настороженность по отношению гипоксически-ишемического нарушения у детей, можно предположить, что за счет повышенного адаптационного процесса в организме детей более чем 70% в течение первого года остались здоровы, у остальных детей была выявлена незначительная неврологическая симптоматика, динамика которой постепенно стабилизировалась в течение года. В то же время в первой группе прослеживается зависимость тяжести неврологических расстройств у обследуемых детей с показателями изучаемых биомаркеров, при этом видна четкая прямая корреляционная взаимосвязь. Таким образом, механизм совокупности диагностирования гипоксически-ишемического нарушения у детей представлен: при отсутствии тяжелых нарушений показатель СЭФР < 700,01 пг/мл; при тяжелых нарушениях показатель СЭФР > 1500,09 пг/мл; при этом необходимо учитывать акушерский анамнез матери, клинические, инструментальные методы исследования для последующего прогнозирования уровня поражения центральной нервной системы у детей из группы высокого перинатального риска.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kang J., Koehler R.C., Graham E.M., Voctor E.M. Photoacoustic assessment of the fetal brain and placenta as a method of non-invasive antepartum and intrapartum monitoring // *Experimental Neurology*. 2022. № 347. P. 113898. - DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113898.
2. Ortega M.A., Fraile-Martinez O., Garcia-Montero C. et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease // *Cells*. - 2022. № 11 (3). - P.568. - DOI: 10.3390/cells11030568.
3. Sun J., Song B., Ban Y. Whole transcriptome analysis of trophoblasts under hypoxia // *Placenta*. 2022. № 17. P. 13-20. DOI:10.1016/j.placenta.2021.10.007
4. Катунцев В.П., Баранов М.В., Захаров С.Ю. с соавт. Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции // *Физиология человека*. - 2021. - Т. 47, № 3. - С. 72-79. - DOI: 10.31857/S0131164621030061.
5. Kasimov A. et al. Features of diagnosis and clinic of post-traumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases // *International Journal of Pharmaceutical Research* (09752366). – 2020. – Т. 12. – №. 3.
6. Мамурова М. и др. Клиничко-неврологические особенности Хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных Артериальной гипертензией, у пациентов молодого возраста // *Журнал вестник врача*. – 2015. – Т. 1. – №. 4. – С. 39-42.
7. Мамурова М. М., Джурабекова А. Т., Игамова С. С. Оценка когнитивных вызванных потенциалов головного мозга (р-300) у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией // *журнал неврологии и нейрохирургических исследований*. – 2021. – Т. 2. – №. 1.
8. Шомуродова Д. С., Джурабекова А. Т., Мамурова М. М. Особенности и прогноз поражения нервной системы у беременных женщин с преэклампсией характеризующиеся

- методами функциональной диагностики //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.
9. Джурабекова А. Т. Поражение нервной системы у детей и подростков в йоддефицитном регионе: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук //Ташкент.-2003.-28с. – 2003.
  10. Kim O. A. et al. Analysis of the subtypes of ischemic stroke in young age //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 2509-2514.
  11. Эшимова Ш. К., Хакимова С. З., Джурабекова А. Т. Оценка эффективности антитреморных препаратов у больных эссенциальным тремором //Инновационная наука. – 2016. – №. 1-3 (13). – С. 165-169.
  12. Юсупова Н. Н., Мавлянова З. Ф., Джурабекова А. Т. Коррекция болевого синдрома у больных с острым нарушением мозгового кровообращения //Российский журнал боли. – 2015. – №. 1. – С. 98-98.
  13. Давронов Л. О., Ниёзов Ш. Т., Джурабекова А. Т. Лечение энцефаломиелита и миелита у детей озонотерапией //Ответственный редактор: Сукиасян АА, к. э. н., ст. преп. – 2015. – С. 190.
  14. Kim O. A., Dzhurabekova A. T. Comparative aspect of the etiopathogenesis of ischemic stroke at a young age //Science and practice: Implementation to Modern society Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference MANCHESTER, GREAT BRITAIN. – 2020. – Т. 2628. – С. 177-180.
  15. Ниёзов Ш. Т., Джурабекова А. Т., Мавлянова З. Ф. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении миелитов у детей //Врач-аспирант. – 2011. – Т. 45. – №. 2.3. – С. 516-521.
  16. Гайбиев А. А. и др. Современные методы диагностики и лечение полиневропатий у детей //Достижения науки и образования. – 2019. – №. 11 (52). – С. 50-54.
  17. Akmal G. et al. Modern methods of diagnostics of polyneuropathy //European science review. – 2018. – №. 9-10-2. – С. 45-47.
  18. Гайбиев А., Джурабекова А., Ниёзов Ш. Дифференциально-Диагностические Критерии Полиневропатий //Тенденції Та Перспективи Розвитку Науки І Освіти В Умовах Глобалізації. – 2017. – Т. 569.
  19. Aziza D., Nargiza A., Farrukh S. Structural causes and prevalence of neurosensorial hearing loss in children in Samarkand region //International Journal of Human Computing Studies. – 2020. – Т. 2. – №. 5. – С. 5-7.
  20. Гребенюк М.М., Поздняков А.В., Мелашенко Т.В. с соавт. Возможности нейровизуализационных методов (УЗИ, МРТ) в оценке постгипоксических изменений головного мозга у недоношенных детей // Визуализация в медицине. - 2020. - Т. 2, №1. - С. 16-24.
  21. Макаровская Е.А., Баранов А.Н., Истомина Н.Г., Ревако П.П. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки // Экология человека. - 2021. - № 7. - С. 4-11. - DOI 10.33396/1728-0869-2021
  22. Игамова Л., Джурабекова А., Джумаев Н., Усманова Ф. Биоэлектрическая активность головного мозга у детей с последствиями перинатального гипоксических поражений центрального нервной системы. Журнал проблемы биологии и медицины, 2018. № 1 (99), 43–46. [https://inlibrary.uz/index.php/problems\\_biology/article/view/2201](https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/2201)
  23. Игамова Саодат Суръатовна, Джурабекова Азиза Тахировна, Шомуродова Дилноза Салимовна, Ниёзов Шухрат Тошмирович. Основы эффективности оздоровительной

- методологии детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС // Вопросы науки и образования, № 27 (76), 2019, pp. 123-133.
24. Жумаева, Н., Хамраева, Л., Каюмова, А., Хакимова, С., & Джурабекова, А. Характеристика клинических проявлений гипоксически-ишемического поражения у новорожденных в остром периоде. // Журнал проблемы биологии и медицины, 2016. № 2 (87), 49–52. [https://inlibrary.uz/index.php/problems\\_biology/article/view/3469](https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/3469)
25. Джурабекова А.Т., Ниязов Ш.Т., Эргашев С.С. Комплексная оценка лечебно-диагностической тактики детей с перинатальным поражением ЦНС на ранних сроках. // Research Focus International Scientific Journal, 2024. № 3(9), 188–197. <https://refocus.uz/index.php/1/article/view/996>