

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ



Зиядуллаева Хулкар Облакуловна, Дильмурадова Клара Равшановна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЧАҚАЛОҚЛАРДА АСАБ ТИЗИМИНИНГ ПЕРИНАТАЛ БУЗИЛИШЛАРИДАГИ ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ ВА ЭНДОТЕЛИЙ ФУНКЦИЯСИ ХОЛАТИ

Зиядуллаева Хулкар Облакуловна, Дильмурадова Клара Равшановна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PERINATAL LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM IN NEWBORN

Ziyadullaeva Khulkar Oblakulovna, Dilmuradova Klara Ravshanovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: hulkar2683@gmail.com

Резюме. *Ҳомила ичи сурункали гипоксияси билан тугилган чақалоқларда Эндотелин-1нинг микдори киндик тизимчасидаги қонда ҳам, хаётининг 3-5 суткасида ҳам юқорилиги аниқланди. ЭТ-1 қонда юқори концентрацияда аниқланганда, иккиламчи гемостазнинг активланиши, қон-томир силлиқ мушакларинг қисқариши, қон томирларнинг қалинлашиши ва вазоконстрикцияси кузатилади. Асаб тизимининг гипоксик зараланиши булган чақалоқларда ЭТ-1 неонатал даврда юқори концентрацияда сақланиши кузатилди. ЭТ-1 нинг юқорилиги туфайли юзага келадиган эндотелиал дисфункция ва гемостаз тизимидаги ўзгаришлар, чақалоқларда бош мияда қон айланишининг бузилишига ва бунинг оқибатида бош миянинг ишемик ва геморрагик зараланишлари риволанишига сабаб бўлади. Хулоса қилиб айтганда, ЭТ-1 чақалоқларда неврологик бузилишлар ривожланишида прогностик маркер хисобланади.*

Калит сўзлар: *эндотелин-1, эндотелиал дисфункция, гипоксия, NO-система, гемостаз.*

Abstract. *High concentrations of endothelin-1 in newborns with hypoxic encephalopathy in the neonatal period were associated with poor neurological outcomes by the end of the first year of life. Persistent endothelial dysfunction in newborns with hypoxic CNS lesions is accompanied by high levels of ET-1 throughout the neonatal period. These changes in vasoregulatory systems reflect one of the most important mechanisms for the development of hypoxic brain lesions in newborns, which lead to impaired cerebral blood flow and, as a result, the development of ischemic or hemorrhagic brain lesions, the severity of which determines the further prognosis of the neuropsychic development of the child.*

Keywords: *endothelin-1, endothelial dysfunction, hypoxia, NO system, hemostasis.*

Обоснование. Перинатальная гипоксия занимает одно из ведущих мест среди перинатальных факторов, оказывающих влияние не только на состояние плода, но и на особенности течения периода новорожденности, что, в конечном итоге, сказывается на здоровье и дальнейшем развитии ребенка [1, 2]. Частота перинатальной гипоксии не имеет тенденции к уменьшению. 60-80% всех заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) детского возраста связано с перинатальной гипоксией [3, 4, 5]. По данным литературы, среди детей, впервые признанных инвалидами, около половины составляют больные детским церебраль-

ным параличом (ДЦП), формирование которого у большинства детей имеет перинатальное гипоксически-ишемическое происхождение [6, 7]. В структуре детской инвалидности частота поражения ЦНС составляет 50%, из них 40%- это дети-инвалиды на фоне перинатальных поражений ЦНС [8, 9].

Более половины всех случаев расстройств функций ЦНС у детей раннего возраста обусловлено не острой гипоксией в родах, а длительной, хронической гипоксией плода и новорожденного [10, 11, 12, 13]. Перинатальное поражение ЦНС объясняется большой распространенностью и тя-

желой инвалидизацией больных: 7-19% новорожденных имеют признаки поражения нервной системы по данным Ратнер А.Ю (2001), с высокой летальностью новорожденных (40-50%), вследствие перинатальных поражений мозга по данным Бадалян Л.О (1990 г). По данным Wu Y (2006 г) перинатальный инсульт встречается с частотой 1:4000 новорожденных. Перинатальные поражения нервной системы ведут к инвалидизации 15-30 % доношенных новорожденных и 40-60% недоношенных [14].

Из литературных данных известно, что 73% всех поражений обусловлены различными формами гипоксии, 13%-пороками развития ЦНС, 7%-механическими повреждениями в родах и 7 % связаны с инфекционными заболеваниями оболочек головного мозга [15]. Несмотря на успехи перинатальной медицины, частота поражения ЦНС у новорожденных снижается пока незначительно, что и явилось предметом нашего исследования.

Среди перинатальных поражений головного мозга ведущее место занимает цереброваскулярная патология. Одной из основных причин, согласно данным Имамбетова (2020), развития геморрагических и ишемических поражений головного мозга являются нарушения церебральной гемодинамики [16, 17].

Выделяют три основные группы причин развития хронической внутриутробной гипоксии, переходящей в гипоксию новорожденного;

1.экстрагенитальные заболевания матери: курение, нейроциркуляторная дистония, заболевания щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, анемия, нарушения ритма сердца.

2.нарушения маточно-плацентарного кровообращения (гипертония или артериальная гипотония у матери).

3. нарушение плодово- плацентарного кровообращения (отслойка плаценты, обвитие пуповины вокруг шеи, тела, истинные узлы) [17, 18].

При патологическом течении родов (стремительные, затяжные, быстрые роды, кесарево сечение) происходит снижение маточно-плацентарного кровообращения, что приводит к гипоксии и острой асфиксии плода [19]. При этом гипоксия признается основным этиологическим фактором перинатальной патологии нервной системы, в частности, цереброваскулярных нарушений, приводящих к возникновению геморрагических и ишемических повреждений ЦНС у новорожденных детей [20].

При ишемических повреждениях головного мозга чаще формировались церебральные ангиодистонии с повышением тонуса артерий и развитием внутричерепной гипертензии. При геморрагических повреждениях более характерными бы-

ли вазодилатация, венозная дистония и постгеморрагическая гидроцефалия [21].

Гипоксия и ацидоз вызывает значительный сдвиг в гемо-, нейро- и ликвородинамике, способствуя возникновению гипоперфузии головного мозга [22, 23].

Недостаточное поступление кислорода вызывающее развитие ГИЭ может возникнуть по двум механизмам: Гипоксемия т.е. ограниченный доступ кислорода в кровь; и ишемия т.е сниженная перфузия головного мозга. Оба механизма связаны с асфиксией в виде гипоксии. В результате окисления каждой молекулы глюкозы переработанной в анаэробных условиях образуется только две молекулы АДФ по сравнению с 38 молекулами при аэробных условиях. В результате нехватки кислорода в клетках мозга снижается количество фосфокреатинина и АТФ. Снижение АТФ более на 30 % происходило за 6 минут. Гликолиз ускоряется, но поглощению глюкозы препятствует нарушение кровотока соответственно запасы высокоэнергетических фосфатов истощаются и накапливается лактат [24, 25, 26]. Механизмы повреждения и некроза клеток при гипоксии и ишемии не просто итог энергетической недостаточности. Это вторичные пусковые факторы каскада разрушительных событий при достижении критического уровня дефицита энергии. Избыточная мембранная деполаризация и высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров в первую очередь глутамата приводит к массивному входу кальция через NMDA AMPA мембранные рецепторы. Кальций активирует различные липазы, протеазы и нуклеазы с последующим разрушением основных клеточных белков [27, 28]. В основе патогенеза гипоксического повреждения головного мозга можно выделить два этапа:

-фаза ишемии с преобладанием преимущественно некротических процессов в ишемизированных областях. Некроз клеток головного мозга возникает во время острого повреждения и характеризуется отеком клеток головного мозга, разрушением мембраны, выходом внутриклеточного вещества и активацией иммунной системы с развитием нейровоспаления.

-фаза реперфузии - от 2 до 6 ч после перенесенной гипоксии, характеризуемая преобладанием процессов апоптоза клеток и обуславливает терапевтическое окно, в течение которого основная масса изменений носит обратимый характер. В эту фазу преобладают процессы, запускающие каскад патофизиологических процессов: приток кальция и образования свободных радикалов, накопление свободного железа и увеличение синтеза NO₂-конечным исходом которых является апоптоз клеток [14].

Топика гипоксического поражения ткани головного мозга зависит от архитектоники сосу-

дистого русла. Так, у недоношенных детей наиболее уязвимым участком с наименьшим количеством капилляров и анастомозов являются перивентрикулярные области тяжелое гипоксическое поражение которых сопровождается разрушением перивентрикулярной нервной ткани – перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ). Поражаются также базальные ганглии и таламус. Локализация и тип повреждения ткани головного мозга зависит также и от длительности гипоксии. Так острая асфиксия приводит, главным образом, к очаговым поражениям в виде тромбозов, приводящих к развитию регионарного некроза, тогда как хроническое кислородное голодание нервной ткани сопровождается диффузными изменениями в виде цитотоксического отека, что более характерно для недоношенных детей [29].

Известно, что постгипоксические нарушения мозгового кровообращения у новорожденных сопровождаются развитием тромботических геморрагических и тромбгеморрагических осложнений в значительной мере обусловленных особенностями системы гемостаза в раннем постнатальном периоде. Особо значимы эти изменения для центральной нервной системы поскольку в условиях хронической гипоксемии, которую испытывает плод при выраженных изменениях плаценты, нарушается морфо-функциональное состояние сосудисто-капиллярной сети мозга, способствующее изменениям нервных клеток. При гипоксии новорожденных отмечается достоверное снижение количества тромбоцитов, усиливается их агрегация и снижается адгезия тромбоцитов, что указывает на нарушение активности тромбоцитов, а возможно и как склонность к тромбгеморрагиям [30, 31]. Для здоровых новорожденных в первые часы жизни характерна тромбогенная направленность гемостаза с рассеянным внутрисосудистым свертыванием (РВС) крови, сменяющаяся на 3-4 сутки жизни тенденцией к гипокоагуляции и гипоагрегации [32, 33].

В норме у здоровых новорожденных наблюдается физиологическая гиперкоагуляция являющееся отражением состояния гемостаза матери во время беременности. Вместе с тем как у новорожденных с церебральной патологией I и II степени тяжести формировались «пограничное состояние гемостаза с тенденцией к гипокоагуляционной направленности в обеих группах. У новорожденных с тяжелым церебральным поражением выявлялась выраженная гиперкоагуляционная направленность гемостаза при рождении без выраженных клинических проявлений которые проявлялись в раннем неонатальном периоде также в обеих группах в различных сочетаниях включая внутричерепные кровоизлияния [31].

В неонатальный период гемостаз имеет свои особенности:

1. Установлен дефицит К-зависимых факторов: II, VII, IX, X. Возраст, в котором данные факторы достигают уровня взрослых от 2 до 12 - месяцев по данным Hathaway W.E., Bonnar J и др., (1987 г) [34].

2. Содержание V и VIII коагуляционных факторов и также фактор Виллербранда высокое по данным Fanaroff A.A., Martin R.J., (1987г) [35].

3. Низкое содержание XI и XII факторов, прекаликреина и высокомолекулярного кининогена по данным Andrew M (1987). К 9-14 - му дню XII фактор достигает уровня взрослых. Содержание XIII фактора, уже при рождении соответствует таковому у взрослым по данным Oski F.A, Naiman J.L (1966 г), Fanaroff A.A Martin R.J (1987г) [36, 37, 38].

4. Уровень фибронектина составляет 1/3 от взрослых по данным Barnard D.R., Arthur M.M (1983 г). При асфиксии и респираторном дистресс-синдроме его уровень значительно ниже по Yoder M.C (1983 г) [39, 40].

5. Низкая активность витамин К-зависимого антикоагулянта протеина S и его кофактора C по данным Miller R. D., Kueppers F., Offord K. P. (1980) [41].

6. Количество тромбоцитов не отличается от величин взрослых, их агрегация на коллаген, тромбин и адреналин резко снижена по данным Fanaroff A.A., Martin R.J., (1987 г), Israil S.J (2017 г) [38, 42].

7. Сосудистое звено: Потенциальными маркерами дисфункции эндотелия являются эндотелин-1 и тромбомодулин. Эндотелин-1 вазоконстрикторный пептид; наличие эндотелина-1 наиболее широко ассоциируется с легочной гипертензией вследствие гипоксии и бронхолегочной дисплазии [43].

Концентрация Эндотелина-1 у новорожденных при рождении в среднем повышена до 150 % нормы от взрослых [44].

У здоровых новорожденных наблюдается постепенное снижение концентрации эндотелина в течение первых трех месяцев жизни. Чем ниже гестационный возраст ребенка, тем выше уровень тромбомодулина, даже в условиях перинатальной асфиксии [45]. Полученные данные указывают на общую подактивированность эндотелия у новорожденных в течение первых месяцев жизни, возникающую из-за механического стресса во время родов и последующей адаптации кровеносной системы, а также кратковременного состояния гипоксии, однако не ясно, имеет ли эта подактивированность какую-либо клиническую значимость [44].

У доношенных новорожденных в первые дни жизни показатель активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) варьирует от $35 \pm 0,53$ с до $46,3 \pm 2,1$ с, у недоношенных с геста-

ционом возрастом 35-36 нед АЧТВ пролонгировано в 1,4 раза в сравнении с показателями у взрослых, у доношенных АЧТВ на 5-8-й день жизни составляет от $51,6 \pm 0,66$ с до $42,6 \pm 8,62$ с. [45]

У детей с гестационным возрастом 35-36 нед на 5-8 день жизни длительность АЧТВ составила 44 с. Тромбиновое время у доношенных новорожденных в первые дни жизни составляет от $19,0 \pm 0,40$ с до $23,5 \pm 2,38$ с [46].

Длительность тромбинового времени у взрослых составляет 16,4. У детей рожденные на 35-36 й недели гестации, $-21,4$ с, что составляет 74,8% активности свертывания у взрослых и свидетельствует о пролонгировании показателя в 1,3 раза. На 5-8-й день жизни у детей, рожденных на 35-36-й недели гестации, длительность тромбинового времени составляет 22 с, что существенно не отличается от показателей у доношенных детей. В динамике у детей рожденных на 35-36-й неделе гестации, не отмечается изменения тромбинового времени. Протромбиновое время составляет в 1-3 день жизни у доношенных новорожденных от $13,1 \pm 0,11$ [70], до $21,0 \pm 2,5$ с. [47]

На 3-й день жизни составляет 14(13-15) с, у взрослых $-11,9 \pm 0,06$ с [48]. На 5-8-й день жизни показатели протромбинового времени у новорожденных значительно различаются и составляют от $16,8 \pm 2,5$ с. до $28,1 \pm 1,3$ с. Референтные значения международное нормализованное отношение (МНО) у доношенных равны 1,20(1,05-1,35). Показатели МНО у взрослых, составляет 1,0 (0,8-1,2), у детей с гестационным возрастом 35-36 нед МНО повышено в 1,4 раза [49].

В 1988 г японский ученый Янагисава М. выделил из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи идентифицировал 21-аминокислотный пептид-эндотелин, позже названный эндотелин-1(ЭТ-1) [50]. ЭТ-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Ген ЭТ-1 локализован на хромосоме 6, занимает 5,5 kb и содержит 5 экзонов и 4 интрона [51]. Помимо эндотелина-1 выделены и изучены две его изоформы эндотелин-2 и эндотелин -3 [52, 53]. ЭТ-1 может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [54, 55]. Эндотелины образуются при протеолитической обработке специфического препроэндотелина. Этот полипептид, известный под названием Big-ET, состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения Big-ET в эндотелин осуществляется под действием мембран-связанной металлопротеиназы-эндотелинпревращающего фермента. Вазоконстрикторная активность эндотели-

на в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-ET [56, 57].

На современном этапе развития медицинской науки установлено что гипоксия, ишемия, ацидоз индуцируют синтез эндотелин-1 [58]. В гладкой мускулатуре сосудов обнаружены два вида рецепторов ЭТ. Рецепторы ЭТ типа А локализованы преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов. Данный вид рецепторов селективен к ЭТ-1, опосредует вазоконстрикцию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [59]. Тип В не имеет предпочтительность по отношению к изоформам ЭТ [56]. Рецепторы типа А локализованы в гладкомышечных клетках венечных артерий, кардиомиоцитах, мозжечке, гладкомышечных клетках желудка и циркулярной пластинке мышечного слоя слепой кишки [60]. ЭТ-1 вызывает системную, почечную, и коронарную вазоконстрикцию, а также обладает положительным миогенным свойством, антидиуретическим действием, усиливает периферическую и центральную симпатическую активацию [56]. Концентрация ЭТ -1 в крови крайне мала (не превышает $0,1-1,0$ фмоль/мл) или он может совсем не определяться [56]. Клинические исследования подтвердили достоверное повышение уровня ЭТ-1 у больных с АГ, острой ишемией миокарда, врожденными пороками сердца, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, первичной легочной гипертензией [61]. Сообщается также о существенно повышенном уровне ЭТ-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [62].

Индукторами ЭТ-1 в организме являются гипоксия [63-66] ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперлипидемия, острый стресс [56]. Эти факторы активируют транскрипцию информационной РНК, синтез предшественников ЭТ, превращение их в ЭТ-1 и его секрецию за несколько минут [67]. Основным механизмом действия ЭТ заключается в активации высвобождения кальция, что вызывает:

1. стимуляцию адгезии и агрегации тромбоцитов и вторичного гемостаза;

2. сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и вазоконстрикции [68]. У детей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, отмечается изменение содержания основных маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови-значительное повышение концентраций фактора Виллебранта (vWF) [69], гомоцистеина, эндотелина-1 и уменьшение уровней NO [70].

Повышенное содержание vWF, в крови обуславливает усиленную связь субэндотелиального коллагенового матрикса и тромбоцитарного рецептора GPIb-IX-V и таким образом, обеспечива-

ет прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда, что способствует повышенному тромбообразованию [71]. Выраженное повышение содержания ЭТ-1 в крови на фоне значимого уменьшения эндотелиальной продукции оксида азота, что указывает на преобладание вазоконстрикции над вазодилатацией у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровотока, обуславливающей возникновение вазоспазма и замедление кровотока [72]. Степень повреждения вещества мозга прямо коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции. ЭТ-1 влияет на процессы мозговой саморегуляции за счет сужения сосудов головного мозга и снижения церебрального кровотока ниже ишемического порога, что может спровоцировать церебральный инфаркт [73].

Прямое нейротоксическое действие ЭТ-1 при инсульте остается спорным, однако несомненно, что при ишемии повреждение головного мозга происходит в результате мощного сосудосуживающего эффекта эндотелинов. Ряд зарубежных работ посвящен изучению влияния эндотелина-1 на проницаемость гематологического барьера (ГЭБ) при ишемии головного мозга. Поскольку ЭТ-1 является сильным вазоконстриктором, он может повлиять на церебральную микроциркуляцию путем изменения проницаемости ГЭБ. Вызываемый ЭТ-1 вазоконстриктивный эффект в крупных церебральных артериях, а также в сосудах микроциркуляторного русла сохраняется то 2 до 24 ч, а при внутрижелудочковом или интракраниальном способе введения ЭТ-1 вазоконстрикция продолжается до 72 ч, вызывая эндотелин-опосредованное ишемическое церебральное поражение [73].

Выявлено, что ЭТ-1 инициирует спазм церебральных артерий, как в результате прямого действия на сосудистую стенку, так и через развитие деполяризации нейронов, обусловленной активацией эндотелиновых рецепторов А-типа и фосфолипазы С [49]. Деполяризация увеличивает уровень потребления кислорода в нейронах головного мозга [73]. В экспериментальном исследовании выявили, что гемоглобин в субарахноидальном пространстве, высокий уровень внеклеточного калия, а также низкий уровень гликемии при субарахноидальном кровоизлиянии приводят к развитию деполяризации, ведущей к ишемическому повреждению головного мозга [49].

Заключение. Показатели эндотелин-1 у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию являются повышенным как в пуповинной крови, так и на 3-5 сутки. У детей с хронической внутриутробной гипоксией плода имеющих уровень эндотелин-1 в пуповинной крови выше, чем максимальное значение детей в контрольной группе, развиваются неврологические нарушения

на первом году жизни. Как указано в работах Пронина (2009), эндотелин-1 можно считать маркером хронической внутриутробной гипоксии имеющим прогностическое значение в развитие неврологических нарушений.

Согласно данным работ Поповой (2009) сосудистый эндотелий путем синтеза и выделения различных биологических активных веществ, поддерживает гемоваскулярный гомеостаз, регулирует тонус и проницаемость сосудов.

Эндотелиальная дисфункция может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в организме, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. Метаанализ проведенной нами позволил разделить 3 стадии дисфункции эндотелия:

1. Повышенная секреторная активность эндотелиоцитов -фаза компенсации в условиях возрастающих требований к сосудистой системе;

2. Нарушение баланса эндотелиальной секреции (промежуточная фаза) - сдвиг в системе продукции и инактивации, усложнение взаимоотношений эндотелиальных факторов приводит к нарушению собственно барьерной функции эндотелия, повышается его проницаемость для моноцитов, провоспалительных цитокинов, эндотелина -1 и др.;

3. Структурно-метаболическое истощение эндотелия-функциональное состояние клеток, угнетение их регенерации- фаза декомпенсации.

Rubayni G.M, Hickey K.A and all утверждают что здоровый эндотелий поддерживает интактной люминальную поверхность и регулирует антикоагулянтные, фибринолитические и антитромботические механизмы

Проведенные исследования Иглиной и соавторами определили что выявляемая нестабильность мозговой перфузии (снижение систолического кровотока и нарушение венозного оттока) в сочетании с нарушением метаболической активности эндотелия (эндотелин-1, васкулоэндотелиального фактора роста сосудов) приводят к ухудшению кровоснабжения перивентрикулярной области и способствуют развитию перивентрикулярного кровоизлияния. К 1 мес жизни у новорожденных с экстремально низкой массой тела выявлялась вазоконстрикция, которая, по данным нейровизуализации, сопровождалась повышением скорости мозгового кровотока на фоне снижения активности нейротрофических факторов и сосудистой конверсии, что характеризовалось развитием дистрофических процессов в нервной ткани головного мозга (субэпендимальные кисты и перивентрикулярная лейкомаляция).

Высокие концентрации эндотелин-1 у новорожденных с гипоксической энцефалопатией в неонатальный период ассоциировались с неблаго-

приятными неврологическими исходами к концу первого года жизни. Получены положительные ассоциации между содержанием ЭТ- в месячном возрасте и снижением количественной оценки двигательных, речевых и психических функций по данным Л. Т. Журба (1981) в возрасте 1 года и инвалидизацией.

Работы В.А. Желева указывают на то что сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, сопровождается высокими показателями ЭТ-1 на протяжении всего 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, развитие ишемических или геморрагических поражений головного мозга, степень выраженности которых определяет дальнейший прогноз невропсихического развития ребенка.

Перинатальные поражения нервной системы сопровождаются не только нарушением гемостаза, но и нарушением состояния эндотелия сосудов. Однако остается неясной корреляционная взаимосвязь между этими звеньями патогенеза и зависимость их от степени тяжести перинатальных поражений нервной системы и возможность их коррекции.

Литература:

1. Зияходжаева Л.У. и др. Особенности течения, клиники и диагностики перинатальной патологии нервной системы у детей раннего возраста // доброхотовские чтения. – 2018. – С. 103-106.
2. Клычева О.И., Хурасева А.Б. Влияние экстрагенитальной патологии матери на перинатальные исходы //Журнал: Евразийский Союз. Курск. ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. – 2019. – №. 68. – С. 26-28.
3. Кахрамонова Ш.Ж. и др. К вопросу патологических состояний у новорожденных детей //Интеграция наук. – 2019. – №. 1. – С. 224-226.
4. Альжанова К.Ж. и др. Анализ причин преждевременных родов и респираторных нарушений у новорожденного ребенка // global science and innovations: central asia (см. в книгах). – 2021. – Т. 1. – №. 12. – С. 47-51.
5. Степанова Ю.А., Семина В.И. Патогенетические механизмы и основные подходы доплерографической диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – №. 2.
6. Моргун А. В. Перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга: клеточно-молекулярные механизмы и маркеры

дисфункции гематоэнцефалического барьера (экспериментально-клиническое исследование): диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.03. 03 : дис. – б. и., 2018.

7. Зарубин А.А. Влияние аппаратной терапевтической гипотермии на исход гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей: дис. – Иркутский государственный медицинский университет, 2021.
8. Ахмедова З. Ш. Перинатальное поражение ЦНС и нарушение гемостаза у недоношенных детей //Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – №. 5. – С. 63-63.
9. Дочкина Е.С. и др. Анализ перинатального периода и поражений ЦНС у детей с ДЦП //Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – №. 5 (113). – С. 41-47.
10. Yunusov O.T. et al. The effect of plasma therapy on the general circulation of blood in patients with extensive deep burns.
11. Azim B. et al. The state of free-radical oxidation of lipids in experimental myocardial infarction in rats // European journal of molecular & clinical medicine. – 2021. – Т. 8. – №. 3. – С. 816-820.
12. Шабалов Н. П. и др. Асфиксия новорожденных // М.: МЕДпресс-информ. – 2003. – Т. 368.
13. Старовойтова Т.Е. и др. Особенности неврологических расстройств и их исходов у новорожденных и детей раннего возраста от матерей с ... // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – №. 1. – С. 151-152.
14. Павлюкова Е.В. и др. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – №. 2. – С. 159-167.
15. Волков В.Г. и др. Современные взгляды на проблему классификации и определения причин мертворождения //Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2020. – Т. 20. – №. 3.
16. Дегтярев Д.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.
17. Имамбетова А. С. и др. Особенности структур и доплерографических параметров головного мозга у доношенных и недоношенных новорожденных детей // Наука о жизни и здоровье. – 2020. – №. 2. – С. 12-22.
18. Липатов И. С. и др. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации //Медицинский совет. – 2021. – №. 3. – С. 54-65.
19. Alisheva A. et all Verbal autopsy as a method of research // Ежеквартальный научно-практический

- журнал «Наука о жизни и здоровье» № 2, 2020
свидетельство о регистрации № 7373-ж от 18.07.
2006 г. – С. 12.
20. Степанова Ю. А., Семина В. И. Патогенетические механизмы и основные подходы доплерографической диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – №. 2.
21. Федорковский С. А. Клинико-Диагностические Особенности У Больных, Перенесших Легкую Черепно-Мозговую Травму, Сочетанную С Повреждением Лицевого Черепка.
22. Давыдова И. В., Лазуренко С. Б. Особенности развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии в раннем возрасте. – 2018.
23. Tolstykh N. V. et al. Modern conceptions about the pathogenesis of tumor-related epilepsy // Medical academic journal. – 2019. – Т. 19. – №. 2. – С. 13-25.
24. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – 2006.
25. Панахова Н. Ф. и др. Патогенетические механизмы нарушений функций гематоэнцефалитического барьера у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2013. – Т. 92. – №. 2. – С. 28-33.
26. Павлюкова Е. В. и др. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – №. 2. – С. 159-167.
27. Иванов К. П. Гипоксия мозга и гибель нейронов вследствие нарушения микроциркуляции в мозге и регионального мозгового кровообращения // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9. – №. 2. – С. 5-17.
28. Смирнов И. Е. и др. Факторы риска и маркеры эндотелиальной дисфункции у детей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17. – №. 1. – С. 9-14.
29. Брыксина Е. Ю. и др. Особенности патогенеза и клинической картины перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных // Актуальные вопросы педиатрии. – 2019. – С. 22-27.
30. Тупикова С. А. Постнатальная дисадаптация глубоко недоношенных детей, как фактор риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний при рождении в условиях Перинатального центра: дис. – Самарский государственный медицинский университет, 2015.
31. Власюк В. В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. – Нестор-История, 2009.
32. Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В., Этиология, патогенез и диагностика перинатального поражения нервной системы у детей. Лекарственный вестник №1(73).2019.Том 13.38 с
33. Шабалов Н.П., Любименко В.А и др. Асфиксия новорожденных.1999 г.79-94 с.
34. Hathaway W. E., Bonnar J. Hemostatic disorders of the pregnant woman and newborn infant. – Elsevier Publishing Company, 1987.
35. Fanaroff A. A., Martin R. J. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. – 1987.
36. Andrew M. et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia // The Journal of pediatrics. – 1987. – Т. 110. – №. 3. – С. 457-464.
37. Oski F.A., Naiman J. L. Effect of live measles vaccine on the platelet count // New England Journal of Medicine. – 1966. – Т. 275. – №. 7. – С. 352-356.
38. Fanaroff A.A. et al., Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. – 1987.
39. Barnard D. R. et al. Fibronectin (cold insoluble globulin) in the neonate // The Journal of Pediatrics. – 1983. – Т. 102. – №. 3. – С. 453-455.
40. Yoder M.C. et al. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals // Blood. – 2007. – Т. 109. – №. 5. – С. 1801-1809.
41. Miller R.D. et al. Serum concentrations of C3 and C4 of the complement system in patients with chronic obstructive pulmonary disease // The Journal of laboratory and clinical medicine. – 1980. – Т. 95. – №. 2. – С. 266-271.
42. Israel J. S. et al. Quantification of collagen organization after nerve repair // Plastic and Reconstructive Surgery Global Open. – 2017. – Т. 5. – №. 12.
43. Калинин Р.Е. Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом.
44. Dzau V. et al // Am.J.Cardiol.-2001.- Vol.88.- P1-20.
45. Gargus R.A. et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. Pediatrics.2009/124/1/112- 121
46. Шамансуров Ш.Ш., Сохиева Н.Е и др. Диагностика синдромов восстановительного периода перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста. Педиатрия,2011,№1-2
47. Шатириян Л.А. Состояние здоровья детей на первом году жизни, перенесших антенатальную гипоксию различной тяжести. Российский вестник перинатологии и педиатрии.6,2009 г.с-18.

48. Kawanabe Y, Nauli S.M // Cell. Mol/Life Sci.-2011.-vol.68/2.-p.195-203.
49. Крылов В.В. и др. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм. Неврологический журнал, №5,2014,4-8 с.
50. Алиева А. М. и др. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 11 (115).
51. Stauffer B.L, Westby C.M and all. Endotelin-1,aging and hypertension. Curr Opin Cardiol. 2008/23/350-5.
52. Cerneca F., de Vonderwied U. The importance of hematocrit in the interpretation of coagulation tests in the full-term newborn infant 1994;79:1:25-28.
53. Davenport A.P., Battistin B. //Clin. Science.-2005.-Vol.103(48).-P.1-3.
54. Barton M, Yanagisa M. Endotelin 20 years from discovery to therapy. Can J.Physiol Pharmacol 2008/86/485-98.
55. Уокоуата Y, Osano A., Endothelin-1 receptors in rat tissues 2014.
56. Алиева А.М и Чиркова Н.Н и др. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. Российский кардиологический журнал 83-87 с.
57. Шабалов Н.П. и др. Асфиксия новорожденных.1999 г.79-94 с.
58. Электронный ресурс.-2013.-Режим доступа: [www http:// ru. wikipedia. org/ wiki/Эндотелин.](http://ru.wikipedia.org/wiki/Эндотелин) Дата доступа: 25,02,2013 г.
59. Зузенкова Л.В Автореферат: Функциональное состояние эндотелия у новорожденных в критическом состоянии с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, их немедикаментозный коррекция.2008 г.5 с.
60. Stefanov G. et al. Endotelin-1 levels and renal function in newborns of various gestational ages. 2016 J Neonatal Perinatal Med.
61. Головец Т.П, Дубоносова Д.Г и др. Эффекты эндотелина-1 в развитие и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний. Kedzierski R.M //Ann.Rew.Pharmacol.Toxicol.-2001.vol.41-p851-876.
62. Bhadari S.S., Davies J.E and al. Plasma с-termnal pro Endoelin-1 is a affected by age, renal function, left atrial size and diastolic blood pressure in healthy subjects.Peptides.2014.52.53-7 г.
63. Summerhayes R., Ignjatovic V., Age-related reference ranges for NeoplastineR.and Cephascreen in health children. 2007;5:105.
64. Stauffer B.L, Westby C.M and all. Endotelin-1,aging and hypertension. Curr Opin Cardiol. 2008/23/350-5.
65. Teerlink J.R. Endotelins, pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. Current Heart Failure Rehjrts 2005/2/191-197.
66. Willey K.E., Davenport A.P.//Brit.J Pharmacol-2001/vol.132-p213.
67. Horinouchi T., Terada K.//Jornal of Pharmacological Sciences.123,2,2013, 85-101.
68. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35-36-й недели гестации. Российский вестник перинатологии и педиатрии,1,2015,39-41 с.
69. Zhang L.H., Wang S. Z., al Associaton between endothelial nitric oxide synthase gene(G894 T) polymorphism and essential hypertension in uygur population. //Zhonghua Xin. Xue Guan.Bing.Za Zhi/-2006/-Vol.34.-P.403-406.
70. Иванов Д.О.. Показатели системы гемостаза у детей с тяжелой перинатальной патологией:<http://www.medlinks.ru/article.php.sid=22090>.
71. Фатеева В. В., Воробьева О. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 4. – С. 107-112.
72. Смирнов И. Е. и др. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при церебральной ишемии у недоношенных детей //Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – №. 4. – С. 196-201.
73. Степанова Ю. И., Гончар И. А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза //Медицинские новости. – 2013. – №. 10 (229). – С. 12-18.

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Зиядуллаева Х.О., Дильмурадова К.Р.

Резюме. Высокие концентрации эндотелина-1 у новорожденных с гипоксической энцефалопатией в неонатальный период ассоциировались с неблагоприятными неврологическими исходами к концу первого года жизни. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, сопровождается высокими показателями ЭТ-1 на протяжении всего 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, развитие ишемических или геморрагических поражений головного мозга, степень выраженности которых определяет дальнейший прогноз нервно-психического развития ребенка.

Ключевые слова: эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция, гипоксия, NO-система, гемостаз.