

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НАСИРОВА УМИДА ФЕРУЗОВНА

**ҲОМИЛА ИЧИ РИВОЖЛАНИШИ ОРҚАДА ҚОЛГАН
ЧАҚАЛОҚЛАРДА ҲУЖАЙРА ЭНЕРГОАЛМАШУВИ БАҲОЛАНГАН
ҲОЛДА ЮРАК-ТОМИР ТИЗИМИНИНГ ҲОЛАТИ**

**14.00.09 - Педиатрия
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2015

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Насирова Умида Ферузовна Ҳомила ичи ривожланиши орқада қолган чақалоқларда хужайра энергоалмашуви баҳоланган ҳолда юрак-томир тизимининг ҳолати.....	3
Насирова Умида Ферузовна Состояние сердечно-сосудистой системы с оценкой клеточного энергообмена у новорожденных при задержке внутриутробного развития.....	27
Nasirova Umida Feruzovna The cardiovascular system in newborns with intrauterine growth retardation with the assessment of cellular energy exchange.....	51
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	71

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НАСИРОВА УМИДА ФЕРУЗОВНА

**ҲОМИЛА ИЧИ РИВОЖЛАНИШИ ОРҚАДА ҚОЛГАН
ЧАҚАЛОҚЛАРДА ҲУЖАЙРА ЭНЕРГОАЛМАШУВИ БАҲОЛАНГАН
ҲОЛДА ЮРАК-ТОМИР ТИЗИМИНИНГ ҲОЛАТИ**

**14.00.09 - Педиатрия
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2015

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб397 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Докторлик диссертациясининг тўла матни Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tashpmi.uz) манзилига жойлаштирилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифада www.tashpmi.uz манзилига ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталига www.ziyounet.uz манзилига жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Шарипова Мадина Каримовна
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий
оппонентлар:**

Рюмина Ирина Ивановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сухоруков Владимир Сергеевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлитдин Сайфиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташқилот:**

Россия Федерацияси «Болалар саломатлиги илмий
маркази», Федерал Давлат бюджет илмий муассасаси,
Москва.

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгашнинг «___» _____ 2015 й. соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент ш. Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./Факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: tashpmi@gmail.com).

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида 02 рақами билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин (Манзил: 100140, Тошкент ш. Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./Факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2015 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2015 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В. Алимов
Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Э. А. Шамансурова
Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Д. И. Ахмедова
Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий
семинар раиси, т.ф.д., профессор

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳомиланинг она қорнида ривожланишдан орқада қолиши (ОҚРОҚ) педиатриянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра ОҚРОҚ чақалоқларнинг 5-20 фоизида неонатал даврдаги адаптация жараёнларидаги ва боланинг келгуси ҳаёти мобайнида ривожланишидаги носозликларни келтириб чиқармоқда. Чақалоқларнинг она қорнида ривожланишдан орқада қолиши ҳозирги замон тиббиёти нуқтаи-назаридан жиддий дизэнергетик бузилишлар билан кечувчи касаллик сифатида баҳоланади.

Жаҳон, минтақа ва республикамиздаги ҳомила ичи ривожланиши орқада қолган чақалоқларда ҳужайра энергия алмашинувига оид ҳолат бу борада чақалоқларда юрак-қон томир тизимининг мослашув имкониятлари ҳамда ҳомила ва чақалоқларда ривожланишдан орқада қолиш ҳолатига олиб келувчи хавф омилларининг улушини аниқлаш бўйича илмий-тадқиқотларни амалга оширишни тақазо этади. Шунингдек, юрак ритми ва ўтказувчанлигининг бузилиши ҳамда дезадаптация синдромини ташхислашда суткалик электрокардиографик мониторинг асосида тегишли кўрсаткичларни ва болаларда ҳужайравий энергия алмашинуви ферментларининг фаоллик даражасини аниқлаш педиатрия соҳасидаги амалга оширилиши керак бўлган муҳим тадқиқотлардан бири ҳисобланади.

Чақалоқлар юрак-қон томир тизими дезадаптацияси синдроми она қорнидаги ёки интранатал гипоксия натижасида ушбу тизим фаолиятини бошқарувчи церебрал механизмларнинг издан чиқишига боғлиқ бўлиши шароитида перинатал давр доирасига алоқадор бўлмаган патологик ҳолатларнинг хавф-хатарлари ҳақида эса маълумотлар етарли эмас. Алоҳида таъкидлаш керакки, юрак-қон томир тизими дезадаптацияси ва митохондриял дисфункцияси диагностик мезонларини аниқлаш учун функционал ва цитокимёвий тадқиқотлар натижаларини клиник симптоматика билан таққослаш асосида ташхислаш ва даволаш стандартларини такомиллаштириш юзасидан илмий асосланган тавсияларни ишлаб чиқиш тақозо этилади. Шунингдек, мавжуд тиббий ёндошувларнинг танқидий таҳлили ва замонавий усулларни қўллаган ҳолда мазкур масалага коррекцияловчи комплекс даволаш ёндошувларини асослаб бериш зарур.

Юқорида келтирилган илмий изланишларни амалга ошириш ҳомила ичи ривожланиши орқада қолган чақалоқларда ҳужайра энергия алмашинуви баҳоланган ҳолда юрак-қон томир тизими бўйича амалга оширилаётган тадқиқотнинг долзарблигини белгилаб беради. Бундан ташқари, туғилганда тана вазнининг камлиги сабабли юзага келган марказий нерв ва кардиоваскуляар тизимлардаги ўзаро боғлиқ ўзгаришларни баҳолаш усулларини ишлаб чиқишга ва амалиётга татбиқ этишга йўналтирилган изланишларни олиб бориш катта прогностик аҳамиятга эга, бу эса диссертация мавзуси долзарб эканлигининг муҳим мезони ҳисобланади.

Ушбу диссертация Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2009 йил 13 апрелдаги “Она ва бола саломатлигини сақлаш, соғлом авлодни шакллантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ–1096-сонли қарори, 2009 йил 1 июлдаги “2009-2013 йилларда Аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш, соғлом бола туғилиши, жисмоний ва маънавий баркамол авлодни вояга етказиш борасидаги ишларни янада кучайтириш ва самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида”ги ПҚ–1144-сонли қарорида белгиланган вазифаларни амалга оширишга қаратилган бўлиб, тадқиқот натижасида олинган илмий натижалар республика бўйича она қорнида ривожланишдан орқада қолган чақалоқларга кўрсатиладиган тиббий хизмат сифатини яхшилаш ва гўдаклар ўлимини камайитириш имконини беради.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг ДИТД-9 “Инсон касалликларининг олдини олиш, уларни ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилишнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш” устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.

Ҳомила ичи ривожланиши орқада қолган чақалоқларда ҳужайра энергия алмашинуви ва уни юрак-қон томир тизимига таъсири масалалари жаҳоннинг етакчи илмий марказлари, жумладан, Charite клиникаси илмий-тадқиқот маркази (Германия); The Medical University of Vienna (Австрия), Heart Hospital (Буюк Британия), American College of Cardiology, American Heart Association, North American Society for Pacing and Electrophysiology (АҚШ), The Children's University Hospital (Ирландия) томонидан кенг миқёсли тадқиқотлар олиб борилган.

Олиб борилган тадқиқотлар якунида, жумладан, қуйидаги муҳим илмий натижалар олинган: юракнинг чап ва ўнг бўлими фаолиятидаги асинхронизмнинг ривожланиши гипоксия натижасида қон-томир тизимида рўй берувчи дезадаптив ҳолат оқибатида келиб чиқиши аниқланган, бунинг белгиларидан бири юрак ритми ва ўтказувчанлигининг бузилиши билан кечувчи цереброкардиал синдромнинг ривожланишидир (Charite, Германия); кам вазн билан туғилиш эрта ёшдаги болаларда тўсатдан ўлиш ҳолатлари даражасининг юқорилиги ҳамда келгуси ҳаёти давомида унга хавф туғдирувчи аритмиялар ва кардиоваскуляр патологияларнинг ривожланиши билан ассоциацияланиши исботлаб берилган, бу эса холтер мониторингини ўтказишни тақозо қилади (American College of Cardiology – ACC, American Heart Association – АНА ва North American Society for Pacing and Electrophysiology); ривожланишдан орқада қолишда сурункали тўқима гипоксияси оқибатида тўқималардаги пластик ва энергетик таъминотнинг метаболик бузилишлари чақалоқларда кузатиладиган митохондриял дисфункциянинг ривожланишига олиб келиши асослаб берилган, шунингдек, ҳужайравий ўртамиёна энергия алмашинуви бузилишлари кузатилган болалар фоизининг нисбатан юқори (камида 15-20 фоиз) эканлигини тахмин қилиш имкони кўрсатиб берилган (The Children's University Hospital (Dublin, Ireland).

Бугунги кунда жаҳон неонатология соҳасида ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда юрак-қон томир тизими функционал ҳолати ва ҳужайравий энергия алмашинуви фаоллик даражасини баҳолаш ва даволаш усуллари мутаносиблаштириш, шунингдек, чақалоқларда компенсатор имкониятлар ҳақида тўлиқ маълумот олиш ва аниқланган ўзгаришларни комплекс даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш устувор илмий йўналишлар ҳисобланмоқда. Айни вақтда, ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда юрак-қон томир тизими функционал ҳолати ва ҳужайравий энергия алмашинуви фаоллик даражасини баҳолаш ҳамда даволаш усуллари мутаносиблаштириш бўйича аниқ кўрсатмаларни ишлаб чиқиш, чақалоқларда юрак-қон томир тизимининг мослашув имкониятларини минтақа шароитида Холтер мониторингини қўллаш асосида ташхислаш ва даволаш усуллари янада такомиллаштириш юзасидан изланишлар мақсадли ташкил этилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ривожланишдан орқада қолган чақалоқларнинг адаптацион имкониятларини ўрганишга хорижлик ва маҳаллий муаллифлар катта ҳисса қўшишган.

Ушбу тоифадаги болаларда юрак-қон томир тизими ҳолатини ўрганиш борасида муайян ютуқлар қўлга киритилган. Бу тадқиқотлар натижаларида турли хил клиник белгилар билан намоён бўлувчи компенсатор-мослашув механизмларининг салмоқли зўриқишлари аниқланди (Deal B., Joihnsrude Ch., Buck S., 2004). Шу билан бирга чақалоқлар юрак-қон томир тизимидаги муайян дезадаптив реакциялар ҳам аниқланган (Goulene K., Stramba-Badiale M., Crotti L. et al., 2005).

Нашр қилинган адабиётлар кўп бўлишига қарамасдан, замонавий текшириш усуллари билан бири – Холтер усули бўйича мониторинглашдан фойдаланиб МНТнинг перинатал шикастланиши замиридаги юрак-қон томир тизими адаптациясини ўрганишга бағишланган ишлар жуда кам (Макаров Л.М., Кисилева И.И., Долгих В.В., 2006).

Ўзбекистон Республикасида ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҳомила гипоксияси қон-томир тизими вегетатив бошқарилишининг бузилишига ва кардиомиоцитлар энергетик потенциалининг камайишига олиб келади. Бу эса чақалоқлар миокардининг морфологик ўзгаришларида ўз тасдиғини топган (Хасанова С.С., 2002, Мухамедова Х.Т., 2005).

В.С.Сухоруков (2011) маълумотларига қараганда биологик оксидланиш етишмовчилиги, АТФ синтезининг бузилиши, ҳужайра митохондрияларида энергетик функциялар ва пластик жараёнлар таъминотининг издан чиқиши натижасида, айниқса ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда, организмнинг турли аъзо ва тўқималарида ривожланадиган тўқима гипоксиясининг роли кам ўрганилган.

Ривожланишдан орқада қолган болаларни парваришлаш самарадорлигини ошириш метаболик бузилишларни коррекциялашда ҳужайравий энергия алмашинувини яхшиловчи дори воситаларидан фойдаланишни патогенетик асослаш заруратини белгилаб берди.

Юқорида баён этилган маълумотлар ушбу илмий тадқиқотнинг долзарблигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг илмий-тадқиқот ишлари мавзуси режалари билан боғлиқлиги «Чақалоқлардаги ҳомила ривожланишининг орқада қолишида юрак-қон томир тизимининг дезадаптацияси ва энергетик етишмовчиликни аниқлаш» АЁСС-2 ёш олимлар инновацион грант лойиҳасида ўз аксини топган.

Тадқиқот мақсади: ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда юрак-қон томир тизими функционал ҳолати ва хужайравий энергия алмашинуви фаоллик даражасини баҳолаш ҳамда даволаш усулларини мутаносиблаштириш.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** белгилаб олинди: ҳомила ва чақалоқларда ривожланишдан орқада қолиш ҳолатига олиб келувчи хавф омилларининг улушини аниқлаш;

чақалоқларда юрак-қон томир тизимининг мослашув имкониятларини аниқлаш;

юрак ритми ва ўтказувчанлигининг бузилиши ҳамда дезадаптация синдромини ташхислашда суткалик электрокардиографик мониторинг аҳамиятини аниқлаш;

болаларда хужайравий энергия алмашинуви ферментларининг фаоллик даражасини аниқлаш;

юрак-қон томир тизими дезадаптацияси ва митохондриал дисфункцияси диагностик мезонларини аниқлаш учун функционал ва цитокимёвий тадқиқотлар натижаларини клиник симптоматика билан таққослаш;

болаларда аниқланган бузилишларни коррекцияловчи комплекс даволашга ёндошувларни асослаш ва унинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида 1264 нафар ҳомиладорлар анкетасидан танлаб олинган 316 оналардан туғилган 316 нафар чақалоқлар олинган.

Тадқиқот предмети - МВ-креатинкиназа (МВ-КК), энергия алмашинуви ферментлари фаоллигини аниқлаш учун веноз қон ва қон зардоби, юрак гемодинамикасини ноинвазив аниқлаш, юрак-қон томир тизими ҳолатини объектив ва субъектив баҳолаш, марказий нерв тизими (МНТ) перинатал шикастланишларини клиник баҳолаш, текширилаётган болаларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот жараёнида антропометрик, биокимёвий, клиник-функционал (эхографик, кардиографик, Холтер мониторинги, цитокимёвий текшириш усуллари), махсус усуллар (ОҚРОҚ болалар ҳаёт сифатини ўрганиш) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор гестация муддатларига боғлиқ ҳолда ҳомиланинг она қорнида ривожланишдан орқада қолишининг биокимёвий ва ультратовуш маркерлари аниқланган;

она – йўлдош тизимидаги гемодинамик бузилишларнинг биокимёвий маркерлар ўзгаришлари билан уйғунлашуви ҳомила ривожланишининг орқада қолишининг илк белгилари ҳисобланиши аниқланган;

чақалоқлардаги она қорнида ривожланишдан орқада қолиши шаклига боғлиқ равишда перинатал гипоксиянинг марказий нерв тизими зарарланиши оғирлик даражасига таъсири аниқланган;

болаларда нерв тизимининг перинатал шикастланиш даражасига боғлиқ бўлган юрак-қон томир тизими адаптацияси бузилиши аниқланган. Юрак-қон томир тизим адаптив имкониятларини баҳолаш учун суткалик Холтер мониторингидан фойдаланилган ҳолда юрак ритми вариабеллиги (ЮРВ) аниқланган;

миокарднинг ишемик-гипоксик зарарланишининг клиник ва электрокардиографик (ЭКГ) белгилари билан бирга кечувчи юрак ритми ва ўтказувчанлиги бузилиши хусусиятлари кўрсатилган;

чақалоқларда ҳужайравий энергия алмашинуви ҳолатини ўрганиш имконини берувчи ва митохондриял функцияларни акс эттирувчи тестларнинг юқори информативлиги кўрсатиб берилган, ривожланишдан орқада қолишнинг турли шакллари билан оғриган болаларда митохондриял етишмовчилик белгилари аниқланган;

ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда митохондриял етишмовчиликни метаболизмнинг турли даражаларига таъсир этувчи дори воситалари билан коррекциялаш зарурати патогенетик асослаб берилган;

«нишон» аъзоларга синергик таъсир кўрсатувчи дори воситаларидан фойдаланган ҳолда ўтказиладиган комплекс метаболик терапия самарадорлиги баҳоланган. Метаболик терапияни қўллаш замирида она қорнида ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда бўй-вазн кўрсаткичларининг ортишига олиб келувчи митохондриялар фаоллиги ва сонининг кўпайиши қайд этилган. Балларда ифодаланган баҳо текширилган чақалоқларда марказий нерв тизимининг структуравий-функционал бузилишларининг ифодаланишига қўлланилган дори воситалари таъсир характери ва даражасини аниқлаш имконини берган;

энерготроп дори воситаларининг нейрометаболитик воситалар уйғунлигида қўлланилиши ҳаракат фаоллигининг яхшиланишига ва нейронал шикастланишларни коррекциялаш, юрак ритми ва ўтказувчанлигининг тикланишида ижобий динамикага эришиш бўй-вазн кўрсаткичлари суръатининг ошишига, бу эса ривожланишдан орқада қолган болаларнинг адаптив имкониятларининг сезиларли ўзгаришига олиб келган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Республика перинатал маркази маълумотлари бўйича чақалоқларда она қорнида ривожланишдан орқада қолишнинг учраш даражаси бўйича ўтказилган таҳлил кам вазнли болаларни парваришлашни мутаносиблаштиришга йўналтирилган тадқиқотларни олиб бориш заруриятини белгилаб берди;

ўтказилаётган тадқиқотлар натижалари бўйича ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда марказий нерв тизими перинатал шикастланиш даражасига боғлиқ равишда юрак-қон тизими адаптация хусусиятлари ҳақида янги маълумотлар олинди;

соғлом чақалоқларда Холтер мониторинги натижалари бўйича юрак ритми ўзгарувчанлиги кўрсаткичлари аниқланди. Соғлиқни сақлаш амалиёти учун

юрак-қон томир тизими дизадаптация синдромларини эрта ташхислашда суткалик мониторинглашнинг юқори информативлиги кўрсатиб берилди. Таклиф этилган усулларда суткалик мониторинглаш дастуридан фойдаланиш ривожланишдан орқада қолиб туғилган чақалоқларда ЭКГнинг диагностик ва клиник имкониятларини кенгайтириш, юрак ритми ҳамда ўтказувчанлиги бузилишларининг ривожланиш хавфини аниқлаш имконини берди. Хужайра ичи энергия алмашинуви ҳолатини баҳолаш учун периферик қонда лимфоцитлар ферментларини цитокимёвий таҳлил қилиш юқори диагностик аҳамиятга эга эканлиги кўрсатиб берилди;

аниқланган бузилишларни коррекциялаш мақсадида комплекс метаболик терапияни қўллаш зарурлиги тадқиқотда асослаб берилди;

дизадаптацион жараёнларнинг клиник намоён бўлиш оғирлиги ва клиник синдромал хусусиятлари ҳисобга олинган ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилди;

хужайра ичи энергия алмашинуви жараёнларини тиклашга қаратилган комплекс метаболик терапиянинг қўлланилиши вазн-бўй кўрсаткичларини яхшилаш, психомотор ривожланиш суръатларини коррекциялаш, жисмоний юкламаларга чидамликни ошириш метаболик бузилишларнинг олди олинишига олиб келади;

ривожланишдан орқада қолган 3 ва 6 ойлик чақалоқларда ҳаёт сифатини “QUALIN I” махсус саволномаси бўйича баҳолаш стандарт (анъанавий) даволанишдаги болаларга нисбатан метаболик терапия ўтказилган болаларда асосий параметрлар, хусусан хулқ-атвор ва мулоқот, ёлғиз қолиш, оила давраси, асаб-руҳий ривожланиш ва жисмоний саломатлик бўйича яққол ифодаланган ижобий динамикани кўрсатди.

Олинган натижаларнинг ишончлилиги диссертацияда кўрилган муаммоларни ҳал этиш усуллари ривожланишдан орқада қолган чақалоқларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий илмий-амалий тасаввурлари ва ёндошувларига асосланади. Тадқиқотдаги рақамли маълумотларнинг барчасига замонавий компьютер технологияларидан фойдаланилган ҳолда ишлов берилган.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.

Олинган натижаларнинг назарий аҳамияти шундан иборатки, баён этилган илмий қоидалар, хулоса ва таклифлар ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда юрак-қон томир тизими мослашув механизмларининг патогенезини ўрганишда муносиб ҳисса қўшади. Хужайравий энергия алмашинуви ҳолатидаги аниқланган хусусиятлар дизэнергетик ҳолатларни англашнинг янги жиҳатларини ёритиб беради ва хужайравий дисфункцияни терапевтик коррекциялаш усулларини ишлаб чиқиш имкониятларини очиб беради. Тадқиқотнинг аниқланган натижаларини кам вазнли чақалоқларни ташхислаш ва даволаш бўйича талаба, магистр, клиник ординаторларни тайёрлашдаги ўқув дастурларини такомиллаштириш мақсадида қўллаш мумкин.

Амалий аҳамияти шундан иборатки, ҳомиланинг она қорнида ривожланишдан орқада қолишининг аниқланган ультратовушли ва биокимёвий маркерлари туғруқ муассасаларини танлаш зарурлигини кўрсатади. Тадқиқотда

олинган натижалар она қорнида ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда постгипоксик кардиопатияни босқичма-босқич ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқиш имконини бериб, буларни турли даражадаги тиббиёт муассасаларининг амалий фаолиятига жорий қилиш тавсия этилади.

Олинган натижалар асосида соғлиқни сақлаш амалиётига превентив чоратадбирлар ўтказишда ёрдам берувчи хулоса ва тавсиялар таклиф этилди. Ишлаб чиқилган комплекс терапия ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда юрак - қон томир тизимидаги дизадаптация жараёнлари ва хужайравий энергия алмашинуви бузилишларини эрта даволашга қаратилган. Комбинацияланган даволашни қўллаш даволаш самарадорлигини сезиларли оширади, болаларда эҳтимолий асоратлар ва ритм ҳамда ўтказувчанлик бузилишлари ривожланишининг кечиккан хавфини бартараф этиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари “Ҳомила ичи ривожланиши орқада қолган чақалоқларда юрак-қон томир тизими дизадаптация синдромлари” ва “Ҳомила ичи ривожланиши орқада қолган чақалоқларда хужайравий энергия алмашинуви бузилишларини коррекциялаш самарадорлиги” услубий тавсиялари расмийлаштирилган ва (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 18.12.2014 йилдаги 8Н-д/32–сонли хулосаси) соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика перинатал марказида, Фарғона, Самарқанд перинатал марказларида татбиқ этилиб, бу ҳомила ичи ривожланиши орқада қолган чақалоқларни ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш, постгипоксик кардиопатия асоратлари билан касалланишни 27,6 фоиз камайтириш имконини берди.

Ишнинг апробацияси. Диссертацияда баён этилган асосий ҳолатлар юзасидан илмий-амалий анжуманда, хусусан: 6 та халқаро конгресс ва анжуманларда, шу жумладан перинатал тиббиёт мутахассисларининг I Халқаро конгресси (Москва, 2011), “Кардиологияда билимлар интеграцияси” илмий-амалий анжумани (Москва, 2012), “Педиатрия ва болалар хирургиясида инновацион технологиялар” XI Россия конгресси (Москва, 2012), Перинатал тиббиёт мутахассисларининг VIII Халқаро конгресси (Москва, 2013), Перинатал тиббиёт мутахассисларининг VIII Халқаро конгресси (Москва, 2013), “Ўзбекистонда она ва бола саломатлигини сақлашнинг миллий модели: соғлом она – соғлом бола” Халқаро симпозиуми (Тошкент, 2011) ва Республика миқёсидаги иккита: “Болалар ва ўсмирларга ёрдам кўрсатишнинг тиббий ташкилий аспекти” (Тошкент, 2011), “Неонатологиянинг долзарб муммолари, чақалоқларга амбулатория ва стационар шароитларда тиббий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш” (Тошкент, 2011) анжуманида маърузалар қилинган.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 27 та илмий иш, улардан 6 та мақола хорижий илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, олтита хусусий тадқиқотлар боби, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар, қўлланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, 200 саҳифа компьютер матнида баён этилган бўлиб, 13 та расм ва 34 та жадвалдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва ўрганилганлик даражаси; тадқиқот ишининг ИТИ мавзуий режаси билан боғлиқлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, ҳимояга олиб чиқилган асосий ҳолатлар, натижаларнинг соғлиқни сақлаш тизими учун илмий янгилиги ва амалий аҳамияти, диссертация иши апробацияси, диссертация тузилиши ва ҳажми баён этилган.

Диссертациянинг биринчи бобида она қорнида ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда юрак-қон томир тизими адаптацияси ҳақидаги замонавий адабиётлар таҳлили келтирилган. Юрак-қон томир тизимининг постгипоксик шикастланишини ташхислашда замонавий функционал текшириш усулларининг роли кўрсатиб берилган. Эхокардиографик (ЭхоКГ) текширувлар натижалари бўйича гемодинамика кўрсаткичлари хусусиятларига баҳо берилган.

Чақалоқлардаги хужайравий энергия алмашинуви хусусиятлари акс эттирилган. Ушбу тоифадаги беморларда митохондриял дисфункцияни коррекциялаш натижалари бўйича маълумотлар берилган. Келгусида изланишларни талаб этувчи мунозарали масалалар келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида тадқиқот материали ва услублари баён этилган.

316 нафар ҳомиладор ва чақалоқларда ўтказилган текширув натижалари тадқиқот асосини ташкил этди.

Асосий гуруҳни 158 нафар ривожланишдан орқада қолган болалар, қиёсий гуруҳни эса ОҚРОҚ белгилари қайд этилмаган 158 чақалоқ ташкил этди. Асосий гуруҳ чақалоқларидан 131 нафаридида ривожланишдан орқада қолишнинг асимметрик шакли, 27 тасида симметрик шакли ташхисланган.

Болаларнинг туғилган пайтдаги ҳолати Апгар шкаласидан фойдаланиб бола ҳаётининг 1- ва 5-дақиқасида баҳоланди, биологик етуқлиги Ballard шкаласи бўйича аниқланди. МНТ перинатал шикастланишининг характери ва оғирлиги Россия перинатал тиббиёт мутахассислари ассоциацияси томонидан таклиф этилган (2000) эрта ёшдаги болаларда нерв тизимининг перинатал шикастланишлари таснифига мувофиқ аниқланди.

Текширилган ОҚРОҚнинг асимметрик шакли қайд этилган чақалоқлар 36-37 ҳафталик гестация ёшига, симметрик шакли қайд этилган чақалоқлар 35-36 ҳафталик гестация ёшига, таққослаш гуруҳидаги чақалоқлар - 38-40 ҳафталик гестация ёшига мос келди.

Текширилган чақалоқларнинг антропометрик натижалари қуйидаги кўрсаткичлар билан характерланади: ОҚРОҚнинг асимметрик шакли қайд этилган болаларда туғилгандани тана вазнининг ўртача қиймати $2434,9 \pm 73,3$ г, тана узунлиги — $44,9 \pm 0,78$ см, бош айланаси — $32,4 \pm 0,36$ см, кўкрак айланаси — $31,0 \pm 0,46$ см; асимметрик шакли қайд этилган болаларда мос равишда $2372,9 \pm 31,3$ г, $47,1 \pm 0,22$ см, $32,4 \pm 0,16$ см ва $30,8 \pm 0,21$ см; назорат гуруҳидаги болаларда мос равишда — $3909,7 \pm 27,0$ г, $53,2 \pm 0,12$ см, $33,9 \pm 0,08$ см, $32,7 \pm 0,09$ см.

Асосий гуруҳ болаларида 6 ой мобайнида катамнестик кузатув олиб борилди.

Олинган натижаларга статистик ишлов бериш вариацион статистика ва коррелятив таҳлилнинг анъанавий усулларини ўз ичига олувчи «Statgrafic», амалий дастурлар пакетидан фойдаланиб амалга оширилди. Натижалар ўртача қийматларда келтирилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилик даражаси Стъюдентнинг t-мезони бўйича баҳоланди. Фарқлар $p < 0,05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятга молик деб топилди.

Диссертациянинг учинчи бобида ҳомиладорларда ҳомиланинг ривожланишдан орқада қолишини келтириб чиқарувчи перинатал омилларни баҳолаш натижалари келтирилган. Аниқландики, ОҚРОҚ бўйича нисбатан юқори хавф плацентар етишмовчиликда кузатилди, бу меъёрида кечадиган ҳомиладорлик қайд этилган гуруҳга нисбатан 5,46 марта юқоридир. Таъсир кучи бўйича перинатал инфекциялар назорат гуруҳига нисбатан 4,67 баробарга юқори бўлди.

Шундай қилиб, ОҚРОҚ болаларнинг туғилиш частотаси кенг ўзгариб турди ва кўп жиҳатдан уларнинг ривожланишидан олдинги омилларга боғлиқ бўлди. Асосий фетометрик кўрсаткичлар бўйича 15-20 ҳафталик гестация муддатида ҳомилани пренатал ультратовуш текширувини қиёсий баҳолаш физиологик ҳомиладорлик кечишидаги худди шундай кўрсаткичлар билан қиёсланганда бипариетал размернинг 3 мм дан 5 мм гача, сон суяги узунлигининг 2 дан 6 мм гача, қориннинг ўртача диаметрининг 7 дан 11 мм гача ортда қолганлигини қайд этиш имконини берди.

Ҳомиланинг ОҚРОҚ симметрик шаклида ўнг ва чап бачадон артериялари ҳамда киндик артерияси қон оқими ҳолати ўртасидаги дисбаланс ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида, асимметрик шаклида - иккинчи, учинчи триместрида аниқланди ва гемодинамик бузилишларнинг биринчи даражасидан иккинчи даражасига аста-секин ўтиш сифатида баҳоланди, бу ҳомиладорликнинг иккинчи триместри охиридан бошлаб фетометрик кўрсаткичларнинг орқада қолишига олиб келди.

Текширилган ҳомиладорларда альфафетопротеин/одамнинг хорионик гонадотропини (АФП/ОХГ) биокимёвий кўрсаткичларнинг ўрганилиши шуни кўрсатдики, ҳомиланинг илк клиник ривожланишдан орқада қолиши ОХГ даражаси ҳисобланади, бу кўрсаткичнинг камайиши гестациянинг 15-20 ҳафталигидан бошлаб аниқланади, яъни ҳомила вазни қанча кичик бўлса, ОХГ кўрсаткичлари шунча паст ва АФП кўрсаткичлари шунча юқори бўлади ($p < 0,05$).

Тадқиқот натижасида аниқландики, ОҚРОҚнинг асимметрик шакли қайд этилган чақалоклар Апгар шкаласи бўйича 6-8 баллга эга бўлган, симметрик шакли қайд этилган болалар - 6-7 баллга, таққослаш гуруҳидаги аксарият болалар (131 бола - 82,9%) – 6-7 балл, 27 болада (17,1%) – 8-10 баллга эга бўлган. ОҚРОҚ қайд этилган 53 бола (33,5%) реанимация бўлимига, 105 бола (66,5%) парваришнинг иккинчи босқичига ўтказилган.

Текширилган чақалоклар МНТнинг турли оғирлик даражасидаги гипоксик-ишемик шикастланишлар (ГИШ) белгиларига эга бўлди. Асосий

гуруҳдаги 158 боладан енгил даражадаги МНТнинг ГИШ 35 чақалокда (22,2%), ўртача оғирликдаги - 84 (53,2%), оғир даражадаги МНТнинг ГИШ 39 (24,6%) болада аниқланди.

ОҚРОҚнинг симметрик шакли қайд этилган 13 (48,1%) чақалок ва асимметрик шакли қайд этилган 3 болада (2,3%) МНТнинг гипоксик-геморрагик шикастланишлари ва қоринчалар ичи субэпендимал қон қуйилишлари аниқланди, таққослаш гуруҳида бундай болалар бўлмади.

Шундай қилиб, ОҚРОҚ нинг симметрик шакли билан оғриган болаларда асимметрик шакли қайд этилган чақалокларга нисбатан МНТнинг оғир перинатал шикастланишлари қайд этилди.

ОҚРОҚ қайд этилган чақалокларда МНТнинг перинатал шикастланишлари синдромларидан сўндирилиш синдроми устунлик қилди, асосий гуруҳдаги 88 (55,7%) чақалокда - асимметрик шаклли 131 нафар чақалокдан 64 тасида (48,8%) ва симметрик шаклли ОҚРОҚ билан оғриган 27 боладан 24 тасида (88,9%), таққослаш гуруҳида 158 боладан 22 тасида (13,9%) аниқланди.

ОҚРОҚ билан оғриган 67 (42,4%) нафар чақалокда ҳаракатланиш фаоллиги паст бўлди. Мушаклар тонуси асосий гуруҳдаги болаларнинг барчасида ўзгарган, бунда мушаклар гипотонияси 106 чақалокда (67%), мушаклар гипертонияси 52 (33%) чақалокда аниқланди. Қайд этиш лозимки, ОҚРОҚнинг симметрик шакли билан оғриган чақалокларнинг барчасида МНТнинг гипоксик-ишемик ҳамда гипоксик-геморрагик шикастланишлари фонидаги мушаклар гипотонияси кузатилди.

Нейросонография натижалари бўйича МНТнинг гипоксик-ишемик шикастланишлари перивентрикуляр структуралардаги локал гиперэхоген ўчоқлар билан характерланди. МНТнинг гипоксик-геморрагик шикастланишларида миянинг перивентрикуляр структураларидаги эхогенликнинг диффуз ортиши фонида онда-сонда эхопозитив ҳосилалар аниқланди.

ОҚРОҚнинг асимметрик шакли қайд этилган болаларда ушбу симптом 82 нафар чақалокда (62,6%) кузатилди. Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги барча чақалокларда гипорексия ва шартсиз рефлексларнинг тезда толиқиши кузатилди. Асосий гуруҳдаги чақалоклардан 40 нафарида (25,3%), таққослаш гуруҳидаги 19 болада (12%) ҳаракатланиш фаоллигининг ортиши кузатилди.

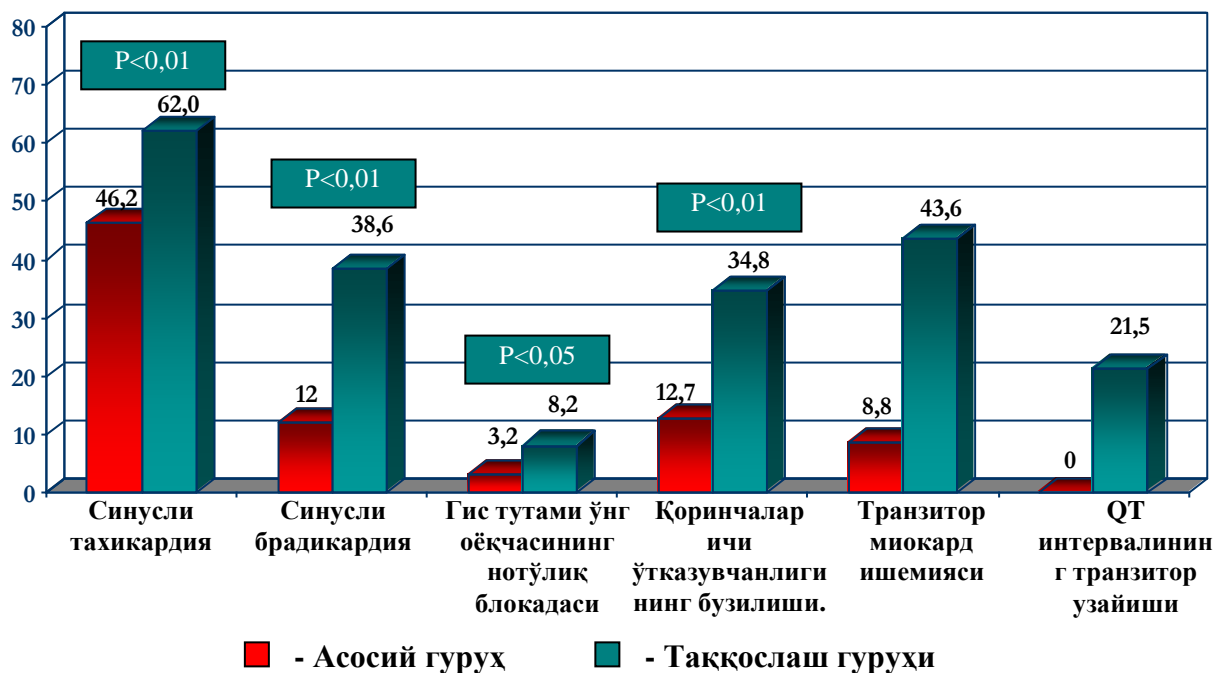
ОҚРОҚ билан оғриган 63 (39,9%) чақалокда (симметрик шакли билан оғриган 27 болада, яъни бу гуруҳдаги болаларнинг барчасида, асимметрик шаклли 36 – 27,5%) вегето-висцерал бузилишлар синдроми аниқланди, бу микроциркуляция, терморегуляция ва ошқозон-ичак йўли (ОИЙ) моторикасининг бузилишларида намоён бўлди.

Юқори асаб-рефлектор кўзгалувчанлик синдроми ОҚРОҚ билан оғриган 40 чақалокда (25,3%) (асимметрик шакли билан оғриган 131 боладан 37 нафарида – 28,2%, симметрик шакли билан оғриган – 27 боладан 3 нафарида – 9%), таққослаш гуруҳида 19 болада (12%) қайд этилди. Ушбу синдром таъсирловчиларга (ушлаш, йўргаклаш) нисбатан таъсирчан қичқирик, оёқ-қўллар тремори, оёқ-қўлларнинг кенг ҳаракатлари, умумий ҳаракатланиш

безовталиги, чўчиш, бошни орқага ташлаш каби кўринишларда намоён бўлди.

Диссертациянинг тўртинчи боби ривожланишдан орқада қолган чакалоқларнинг юрак-қон томир тизими адаптацияси хусусиятларига, шунингдек болаларда юрак ритми ва ўтказувчанлигини ўрганишда Холтер мониторингининг сермаълумотлилигига бағишланган.

ОҚРОҚ билан туғилган чакалоқларда юрак-қон томир адаптация имкониятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, МНТнинг ўртача оғирликдаги ва оғир даражадаги перинатал шикастланишларида дизадаптация белгилари 48,1 фоиз ҳолатда бола ҳаётининг 1-3 – кунларида тери қопламларининг рангпарлиги ёки қичқириш ва/ёки эмизишдаги периферик цианоз кўринишларида намоён бўлди, 62,0 фоиз ҳолатда тахикардияга мойил юрак қисқаришлари частотаси лабиллиги (тинч ҳолатда минутига 180 тадан ортик юрак қисқариши частотаси (ЮҚЧ) эпизодлари), 38,6 фоиз ҳолатда камдан кам брадикардияга мойиллик (тинч ҳолатда ЮҚЧ минутига 90 дан кам), асосан симметрик шакли қайд этилган болаларда (1-расм), 22,7 фоиз ҳолатда юрак тонлари бўғиқлиги, 28,4 фоиз ҳолатда систолик шовқиннинг турли даражада ифодаланиши, 34,8% ҳолатда доимий бўлмаган майда пуфакли хириллашлар қайд этилди.



1-расм. Юрак-қон томир дизадаптацияси синдромлари

Келтирилган маълумотларга кўра асосий гуруҳ болаларида таққослаш гуруҳидагига қараганда кўпинча ритм ва ўтказувчанликнинг бузилиши, миокардда метаболик жараёнларнинг ўзгариши, Т тишча инверсияси, ST-сегмент дислокацияси кузатилди.

4-5-кунда ЭКГдаги ритм ва ўтказувчанлик бузилишлари Т тишча ўзгаришлари, стандарт уланишларда ST сегментининг изочизиққа нисбатан 1 мм га силжиши, камдан-кам ҳолларда юрак чап ва ўнг бўлмалари зўриқиши белгилари билан кечди. Ўзига хос хусусиятлари баланд “тожли”, мусбат, изоэлектрик ёки манфий тишчалар бўлди. Қоринча QRS комплексининг турли

деформациялар ва унинг тишчаларини парчаланиши кўринишидаги турғун характердаги патологик ўзгаришлар аниқланди. Ишемик ўзгаришларнинг аниқланиш частотаси бола ҳолатининг ёмонлашуви билан кечди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари ЭКГ ўзгаришлари билан бир вақтда кузатиладиган дезадаптация синдромига хос клиник белгилар – тахикардия, брадикардия, систолик шовқин, юрак тонларининг бўғиқлиги, шунингдек доимий бўлмаган тарқоқ хириллашлар ҳамда ўпканинг паравертебрал ва қуйи бўлимларида нафаснинг заифлашуви кўринишидаги қон айланиши етишмовчилиги симптомлари эканлигини кўрсатди.

Текширилган чақалоқлар қон зардобиди МВ-креатинкиназа миқдорини ўрганиш асосий гуруҳдаги болаларда ($154,2 \pm 6,5$ Ед/л) унинг фаоллигининг назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан ортишини ($87,2 \pm 3,2$ Ед/л) аниқлаб берди ($p < 0,01$), бу эса чақалоқлар қонида кардиотроп ферменти миқдорининг ортишига перинатал гипоксиянинг таъсиридан далолат беради

Миокард транзитор ишемиясининг бола ҳолатига таъсирини ҳамда ҳаётга хавф солувчи аритмик ҳолатларнинг эҳтимолий ривожланишини чуқурроқ ўрганиш учун 80 нафар чақалоқда Холтер мониторинги ўтказилди.

Стандарт ЭКГ ва 24 соатлик Холтер мониторинги натижаларининг қийсий таҳлили Холтер мониторингининг афзалликларини аниқлаб берди. Импульс ҳосил бўлишидаги фаол гетеротоп бузилишлар фақатгина Холтер мониторингида қайд этилди (1-жадвал).

1-жадвал

Ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда электрокардиограмманинг Холтер мониторинглаш кўрсаткичлари бўйича юрак ритми характеристикаси

Бузилишлар тури	И гуруҳ (асимметрик шакли) (n=67)	II гуруҳ (симметрик шакли) (n=13)	
<i>Номотоп</i>			
Синус тахикардия, ўртача ЮҚЧ (зарб/мин)	170,57±0,6	168,24±0,8	
Синус брадикардия, ўртача ЮҚЧ (зарб/мин)	-	100,00±1,47	
Ритмнинг суправентрикуляр бошқарувчиси миграцияси, бир кеча-кундуздаги эпизодлар	3,1±3,3	3,62±0,89	
<i>Гетеротоп</i>			
Суправентрикуляр экстрасистолалар			
Яккалик, бир кеча-кундуздаги частота	Тетиклик	12,62±1,2	9,15±2,7
	Уйқу	3,40±0,2	3,69±1,0
Жуфт, бир кеча-кундуздаги	Тетиклик	2,36±0,14	-
Қоринчалар экстрасистоласи			
Яккалик, бир кеча-кундуздаги частота	Тетиклик	4,27±0,19	-
	Уйқу	1,54±0,28	1,63±0,68
Жуфт, бир кеча-кундуздаги	Уйқу	1,2±0,04	-

Юрак ритмининг гетеротоп бузилишлари ичида кўпроқ суправентрикуляр экстрасистолалар - I гуруҳдаги болаларнинг 73,1 фоизида

(49) ва II гуруҳдаги болаларнинг 61,5 фоизида (8), иккала гуруҳда ҳам кундузги тақсимланиш тури қайд этилди. Қоринчалар экстрасистолалари МНТнинг гипоксик-ишемик шикастланишлари қайд этилган чақалоқларда МНТ гипоксик-геморрагик шикастланишлари аниқланган болаларга нисбатан 2 марта кўп кузатилди - 23,0% (3). Импульс ҳосил бўлишининг номотоп бузилишлари (синус тахикардия, синус брадикардия, ритмнинг суправентрикуляр бошқарувчиси миграцияси) I гуруҳдаги чақалоқларга (28,3%) нисбатан II гуруҳ болаларида 46,1% (6) ҳолатда кўпроқ қайд этилди (2-жадвал).

ЭКГни 24 соат давомида қайд этиш пайтида аниқланган ўтказувчанликнинг бузилишлари: II даражали синоатриал блокада I гуруҳдаги чақалоқларнинг 5 нафарида аниқланган, III даражали синоатриал блокада II гуруҳ болаларида 2 марта кўп қайд этилган, ҳолбуки стандарт ЭКГда ритм бузилишининг бу кўриниши текширилганларнинг бирортасида ҳам аниқланмаган (2-жадвал).

2-жадвал

Ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда электрокардиограмманинг Холтер мониторинглаш кўрсаткичлари бўйича юрак ўтказувчанлигининг тавсифи

Бузилишлар тури		I гуруҳ (асимметрик шакли) (n=67)	II гуруҳ (симметрик шакли) (n=13)
Синоатриал блокада	Уйқуда II даража	7,46% (5)	-
	III даража	8,9% (6)	15,3% (2)
I даражали атриовентрикуляр блокада Давомийлик		59,7% (40) 1 соат 56 мин – 17 соат 28 мин	38,5% (5) 4 соат 15 мин – 8 соат 57 мин
Ритм паузаси, тах, мс	Тетиклик	58,2% (39) 631,0±22,5	53,8% (7) 836,8±13,2
	Уйқу	43,2% (29) 731,20±49,1	61,5% (8) 819,7±72,8

Холтер усулида мониторинглаш нафақат АВ-блокада мавжудлигини, балки унинг давомийлигини ҳам аниқлаш имконини берди. Мисол учун, I даражали атриовентрикуляр блокада I гуруҳдаги 59,7% (40) ва II гуруҳдаги 38,4% (5) чақалоқда кузатилди, бундан ташқари I гуруҳ чақалоқларида максимал давомийлиги (17 соат 28 мин) қайд этилди.

Перинатал гипоксия ўтказган чақалоқларда вегетатив регуляция бузилишларини аниқлашда ХМ нинг диагностик аҳамиятини белгилаш учун 2 та текширилган гуруҳда ва назорат гуруҳида суткалик ЮРВ таҳлили ўтказилди.

ЮРВни баҳолашда вақтинчалик ва спектрал таҳлилдан фойдаланилди, бу кўрсаткичларни таққослашда олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Текширилган гуруҳларда юрак ритми вариабеллигининг спектрал таҳлилий кўрсаткичларини таққослаш натижалари

Параметрлар	I гуруҳ (n=67)	II гуруҳ (n=13)	Назорат гуруҳи, (n=27)
avNN, мс	396,2±10,5	376,3±10,2*	430,1±14,8
SDNN, мс	43,5±3,7	37,2±5,9*	54,7±4,4
rMSSD, мс	16,3±1,9	15,6±2,7	18,9±1,8
pNN50, мс	0,67±0,3	0,54±0,2	0,95±0,2
VLF, мс ²	376,1±20,1	373,4±12,2	382,1±8,5
LF, мс ²	91,6±7,9	83,1±6,6	85,7±3,2
HF, мс ²	18,6±1,8*	20,1±3,1*	27,4±1,8
LF/HF	7,5±0,27*	6,4±0,23*^	3,12±0,12

Изоҳ. * - натижаларнинг назорат билан таққосланганда ишончилиги ($P<0,05$); ^ - 1 ва 2 гуруҳлар ўртасидаги ишончилик ($P<0,05$)

Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, ривожланишдан орқада қолган ва МНТнинг перинатал шикастланишларини ўтказган болаларда (I ва II гуруҳлар) avNN, SDNN, rMSSD, pNN50 кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан анча паст.

I гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан HF кўрсаткичи анча паст бўлди ($P<0,05$). Бу иккала гуруҳда ҳам вагосимпатик баланс индексининг ортишига олиб келди ($P<0,05$ ва $P<0,01$ мос равишда). Классик клиник-физиологик интерпретацияга асосан HF кўрсаткичи нафас синус аритмияси ифодаланишини ва юрак ритмини бошқаришда парасимпатик таъсирлар даражасини акс эттиради. Демак олинган натижалар бир қатор муаллифлар натижаларига мос келади ва текширилган гуруҳларда симпатик регуляция халқасида юрак ритмига парасимпатик таъсирларнинг камайиши кузатилганидан далолат беради. Бу LF/HF индексини ортишида ўз аксини топди.

Шундай қилиб Холтер усули бўйича суткалик ЭКГ мониторинги текширилган болаларда юрак ритми ва ўтказувчанлигининг бузилишларини аниқлаш, уларнинг ривожланиш ҳавфини прогнозлаш имконини берди, бу эса бола ҳаётининг кейинги ойларида аритмиялар профилактикасида катта аҳамиятга эга.

Эхокардиографик текширувлар натижаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги гемодинамика кўрсаткичларининг ўртача қийматлари статистик жиҳатдан СФни тавсифловчи асосий кўрсаткичда

фаркланди: ҳайдаш фракцияси (ФВ), қисқариш фракцияси (ФУ), чап қоринча миокарди толалари циркулятор қисқаришининг ўртача тезлиги (MVCF). Перинатал гипоксияни ўтказган ва ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда гемодинамика бузилишлари миокард дисфункцияси кўринишида, зарб ва минутли ҳажмларнинг камайишида, неонатал ўпка гипертензиясининг ривожланиши, шунингдек чап қоринча диастолик дисфункцияси кўринишида намоён бўлди, бу бир қатор тадқиқотчилар маълумотларига мос келади (Харенко А.Б. ва ҳаммуаллиф., 2006).

Ўтказилган функционал текширувларнинг умумий таҳлили асосида бола ҳаётининг кейинги даврларида юрак ритми ва ўтказувчанлигининг эҳтимолий бузилишларининг олдини олиш мақсадида ривожланишдан орқада қолиб туғилган ва марказий нерв тизими перинатал шикастланган чақалоқларда юрак-қон томир тизими дизадаптация синдромларини ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди (илова).

Диссертациянинг бешинчи бобида ривожланишдан орқада қолган чақалоқларда ҳужайравий энергия алмашинуви ҳолати баён этилган.

Ҳужайравий энергия алмашинуви кўрсаткичларини ўрганиш назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳдаги чақалоқларда текширилган ферментлар фаоллигининг пасайганлигини аниқлаб берди. Бунда она қорнида ривожланишдан орқада қолишнинг симметрик шакли билан оғриган чақалоқларда ферментлар фаоллиги асосли тарзда паст бўлди (4-жадвал).

4-жадвал

ОҚРОҚ билан туғилган чақалоқларда энергия алмашинуви ферментлари фаоллиги кўрсаткичлари

Ферментлар фаоллиги	ОҚРОҚ шакллари		Назорат гуруҳи (n=27)
	асимметрик (n=131)	симметрик (n=27)	
СДГ, ш.б.	18,67±0,46*	18,26±0,54**	22,29±0,14
ГДГ, ш.б.	14,20±0,47*	13,70±0,8**	14,90±0,27
ГФДГ, ш.б.	13,10±0,93**	14,10±0,36*	15,10±0,25
ЛДГ, ш.б.	18,90±0,44*	17,59±0,91**	21,27±0,64
ГФДГ/СДГ (К1)	0,77±0,03*	0,78±0,02**	0,68±0,01
ГДГ/СДГ (К2)	0,79±0,03*	0,70±0,03**	0,67±0,01
ГФДГ/ГДГ (К3)	1,0±0,04	0,98±0,07	1,0±0,02

Изоҳ. * - назорат гуруҳига нисбатан натижаларнинг ҳаққонийлиги (* - P<0,05; ** - P<0,01).

Олинган натижаларни баҳолаб қайд этиш лозимки, аксарият текширилган ферментлар фаоллиги асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ривожланишдан орқада қолишнинг симметрик шакли билан оғриган болаларда

сезиларли камайган (ишонарли фарқлар сукцинатдегидрогеназа (СДГ), глутаматдегидрогеназа (ГДГ) ва лактатдегидрогеназа (ЛДГ) фаоллиги кўрсаткичлари бўйича аниқланган). Шу билан бирга, ривожланишдан орқада қолишнинг симметрик шакли билан оғриган болаларда асимметрик шакли билан оғриган болаларга нисбатан α -глицерофосфатдегидрогеназа (ГФДГ) фаоллиги юқори бўлди (бу кўрсаткич назорат кўрсаткичидан ишонарли фарқланади), бу эса О.Л.Чугунова ва ҳаммуаллифлар маълумотларига мос келади.

Митохондриялар функцияларининг аниқланган бузилишлари юрак-қон томир тизими ўзгаришлари билан бирга кечди, бу эса миокарднинг биоэнергетик етишмовчилигига ишорадир.

ОҚРОҚ билан туғилган чақалоқларда ЮРВ кўрсаткичлари ва энергия алмашинуви ферментлари фаоллигининг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш СДГ нинг r_{avNN} ($r=+0,896$), $SDNN$ ($r=+0,929$), VLF ($r=+0,762$) кўрсаткичлари ва ўртача $rMSSD$ ($r=+0,614$), $rNN50$ ($r=+0,685$), LF ($r=+0,312$) ва HF ($r=+0,410$) билан бевосита коррелятив ўзаро боғлиқлигини аниқлаб берди.

Олинган натижалар ривожланишдан орқада қолишнинг турли шакллари ва юрак-қон томир тизими функционал ўзгаришлари қайд этилган болаларда энергия алмашинуви жараёнларига энерготроп препаратлар таъсирини ўрганиш заруратини белгилаб беради.

Диссертациянинг олтинчи боби чақалоқларнинг ривожланишдан орқада қолиши патогенезининг турли босқичларига комплекс терапиянинг таъсирини асослашга бағишланган. L-карнитин (Элькар) препаратининг нейропротектив таъсирга эга кортексин билан бирга қўлланилиши кўзда тутилган даво тактикаси ишлаб чиқилди.

Комплекс метаболик терапия самарадорлигини ўрганиш учун рандомизация усули билан оддий қиёсий проспектив текширув ўтказилди: вазни, гистация муддати, Апгар шкаласи бўйича баҳолари ва миокарднинг транзитор ишемияси белгилари бўйича таққосланган чақалоқлар ОҚРОҚ шакли ва МНТ перинатал шикастланиш оғирлик даражасига кўра 2 та – А ва В гуруҳларга тақсимланди.

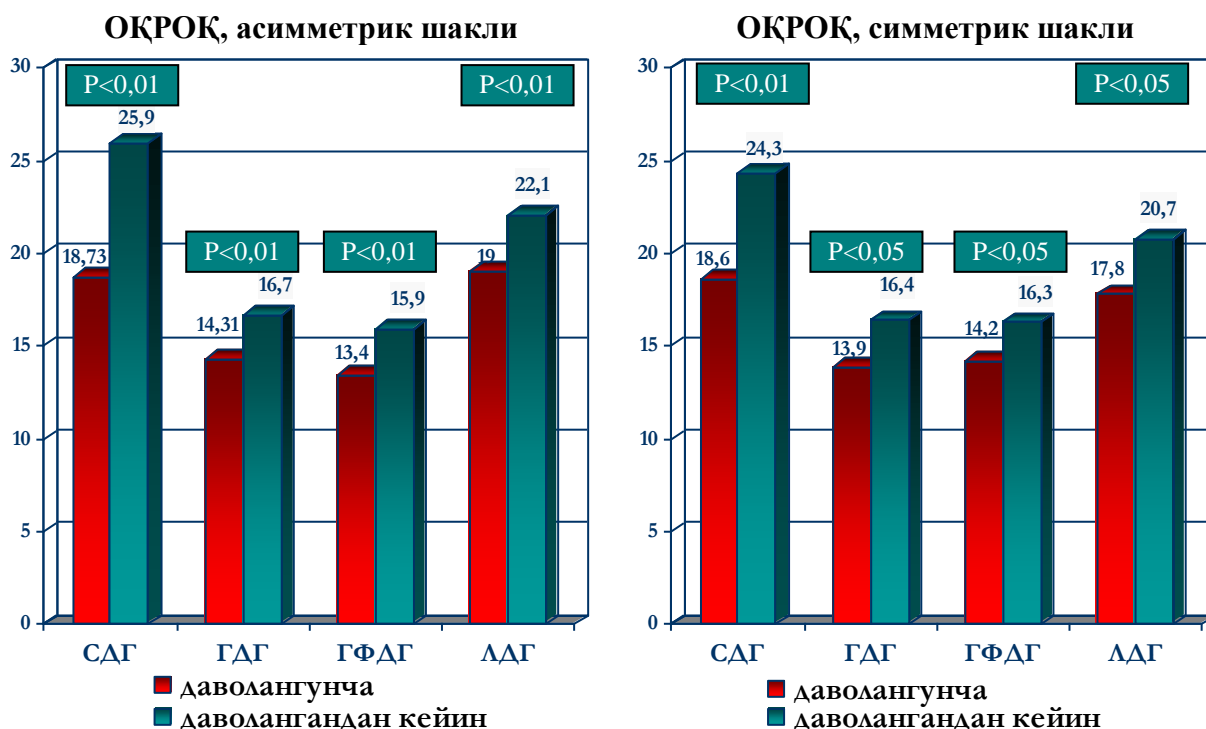
А гуруҳга 80 нафар чақалоқ (67 нафар касалликнинг асимметрик шакли ва 13 нафар симметрик шакли билан оғриган) киритилди, бу чақалоқларга 2 ой мобайнида Элькар $per os$ (0,075 г дан (10 томчи) 3 маҳалдан кунига 0,225 г дозада) билан бирга Кортексин 0,5 мг дан мушак орасига 10 та тайинланди.

В гуруҳга стандарт терапия тайинланган 78 нафар чақалоқ (касалликнинг асимметрик шакли билан оғриган 64 чақалоқ ва симметрик шакли билан оғриган 14 бола) киритилди.

Стандарт терапия постгипоксик кардиопатиянинг клиник кўринишлари (тахикардия, брадикардия, ЭКГда транзитор миокард ишемияси белгилари мавжудлиги, ЭхоКГда чап қоринча дисфункцияси) мавжудлигида ушбу кунларга мўлжалланган инфузион юқламанинг 20-30 фоизга чекланишини ўз ичига олади.

Терапия 10 фоизли глюкоза эритмаси, рибоксин, С витамини, пентоксифиллин, парацетамдан иборат бўлди.

Даво самарадорлигини баҳолаш учун даволаниш бошланганидан бир ойдан кейин ва даволаниш тугаганидан 2,5 ойдан кейин иккала гуруҳда ҳам энергия алмашинуви ферментлари (2-расм) ва антропометрик параметрларнинг назорат таҳлили ўтказилди (5-жадвал).



2-расм. Ривожланишдан орқада қолиш шаклига кўра болаларда комплекс терапия қўлланилгандан кейинги 2,5 ойдан сўнг цитокимёвий кўрсаткичлар динамикаси

5-жадвал

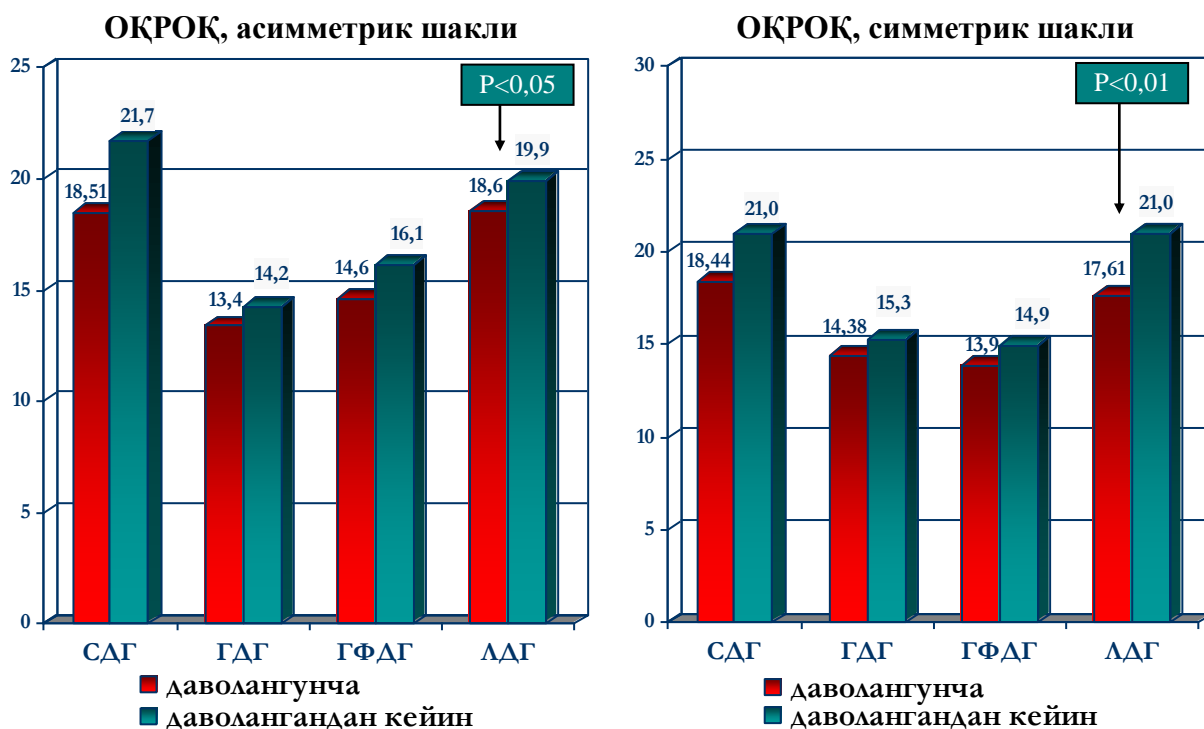
Ривожланишдан орқада қолиш шаклига кўра болаларда комплекс терапия қўлланилгандан кейин 2,5 ойдан сўнг антропометрик кўрсаткичлар динамикаси, М±m

Кўрсаткичлар	ОҚРОҚ, асимметрик шакли (n=67)		ОҚРОҚ, симметрик шакли (n=13)	
	даволангунча	даволангандан кейин	даволангунча	даволангандан кейин
Тана вазни (г)	2372,9±43,4	4416,0±18,0*	2434,9±99,13	4212,0±98,7*
Тана узунлиги (см)	47,1±0,25	54,3±0,4*	44,9±0,70	52,1±0,3*
Бош айланаси (см)	32,4±0,23	36,5±0,4*	32,4±0,37	35,2±0,4*
Кўкрак айланаси (см)	30,8±0,29	35,6±0,5*	31,0±0,41	35,1±0,41*

Изоҳ. * - даволангунча ва даволангандан кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги ҳаққонийлик (* - P<0,001)

Келтирилган маълумотларда кўриниб турганидек, даволаниш замирида нафақат хужайравий энергетика кўрсаткичлари, балки антропометрик

кўрсаткичлар ҳам яхшиланди, бу кўрсаткичлар метаболик терапия якунланганидан кейин 2,5 ойликда бола ёшидаги меъёрга мос келди. Цитокимёвий кўрсаткичларни баҳолаш шуни кўрсатдики, метаболик терапиядан кейин ҳужайра энергия алмашинуви ферментларининг фаоллиги сезиларли ошди. Бунда СДГ кўрсаткичлари кўпроқ касалликнинг асимметрик шаклида ортди. Ўтказилган коррелятив таҳлил натижасида цитокимёвий кўрсаткичлар ва антропометрик маълумотларнинг бевосита боғлиқлиги аниқланди. Мисол учун, СДГ миқдори тана вазни ($r=+0,96$) ва бўй кўрсаткичи ($r=+0,97$) билан бевосита коррелятив боғлиқликка эга (3-расм).



3-расм. Ривожланишдан орқада қолиш шаклига кўра болаларда стандарт терапия қўлланилгандан кейин 2,5 ойдан сўнг цитокимёвий кўрсаткичлар динамикаси

В гуруҳига кирувчи болалар саломатлиги ҳолатини баҳолаш шуни кўрсатдики, стандарт терапия замирида антропометрик кўрсаткичларнинг ортиши кузатилади, бироқ ёшга тегишли меъёрга эришилмайди.

ЭКГ натижалари бўйича ОҚРОҚ билан туғилган чақалоқларнинг 68,7 фоизида комплекс терапия фониди миокарднинг ностабиллиги белгилари, қоринчалар ичи блокадасининг ифодаланиши камайди, реполяризация жараёнлари яхшиланди. Такқослаш гуруҳида ЭКГ нинг бундай ўзгаришлари 76,2 фоиз (61) бола ҳаётининг биринчи ойи якунига қадар сақланиб қолди.

Стандарт терапия таъсирида сезиларли ижобий динамиканинг йўқлиги кўшимча коррекция усулларини киритиш заруриятини тасдиқлади (6-жадвал).

6-жадвал

Ривожланишдан орқада қолиш шаклига кўра болаларда стандарт терапия қўлланилгандан кейинги 2,5 ойдан сўнг антропометрик кўрсаткичлар динамикаси, M±m

Кўрсаткичлар	ОҚРОҚ, асимметрик шакли (n=67)		ОҚРОҚ, симметрик шакли (n=13)	
	даволангунча	даволангандан кейин	даволангунча	даволангандан кейин
Тана вазни (г)	2339,0±30,7	3740,0±43,9***	2421,0±38,8	3800,0±39,5***
Тана узунлиги (см)	40,0±0,21	50,2±0,26***	44,7±0,56	49,3±0,35***
Бош айланаси (см)	32,4±0,17	35,5±0,31**	32,1±0,33	34,7±0,33***
Кўкрак айланаси (см)	30,9±0,23	35,0±0,25*	31,0±0,39	34,0±0,39***

Изоҳ: * - даволангунча ва даволангандан кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги асослилик (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001)

Чақалоқларнинг иккала гуруҳида ҳам даволаниш замирида 2-ҳафта охири ва 3-ҳафта бошида клиник симптомларнинг ижобий динамикаси қайд этилди: тери рангпарлиги ва цианози камайди, юрак тонлари жаранглиги тикланди, юрак ритми бузилишлари бартараф этилди. Элькар ва кортексин препаратларини қабул қилган болаларда (А гуруҳи) синус тахикардия частотаси назорат гуруҳига нисбатан 2 баробарга камайди. Юрак ритмининг бошқа бузилишларининг (брадиаритмия, қоринчалар ва юрак бўлмачаси экстрасистолияси, суправентрикуляр тахикардия) қайд этилиш частотаси иккала гуруҳда ҳам даволаниш замирида бир хил тарзда камайди. Иккала гуруҳ болаларида ҳам QRS комплексининг пасайиши ва деформацияларининг динамикада камайиши қайд этилди, бу даволаниш замирида миокарддаги дистрофик ўзгаришларда авж олмаётганлигидан далолат беради. Комплекс терапия қабул қилган чақалоқларда ўнг кўкрак уланишларида яққол ифодаланган Т тишча амплитудасининг четга оғиши сезиларли камайганлиги аниқланди.

Терапия усуллари самарадорлигини қиёсий таҳлил этиш пай ва шартсиз рефлекслар тикланиши стандарт терапия қабул қилган болаларга нисбатан кўпроқ комплекс терапия қўлланилган болаларда содир бўлганлигини кўрсатди (p<0,05). Кортексиннинг қўлланилиши мушак тонуси яхшиланиши билан бирга кечувчи ҳаракат ва сезги функцияларининг тикланишида яққол самара берди, бу марказий нерв тизими репаратив жараёнлари стимуляцияси билан боғлиқ.

Комплекс терапиянинг МНТ ҳолатига таъсири “Умумклиник таъсиротлар-яхшиланиш шкаласи” - “Clinical glottal impression improvement scall (CG-II)”дан фойдаланиб баҳоланди. Беморлар ҳолатининг

унификацияланган мезонлари 3 балли тизимда “сезиларли ижобий ўзгариш”, “ижобий ўзгариш”, “оз миқдорда ижобий ўзгариш” сифатида аниқланди.

3 балл билан “сезиларли ижобий ўзгариш” 2 балл билан “ижобий ўзгариш” ва 1 балл билан “оз миқдорда ижобий ўзгариш” баҳоланди.

Неврологик статусда “сезиларли ижобий ўзгариш” –56,1 фоиз болада, “ижобий ўзгариш” –31,1 фоиз болада, “оз миқдорда ижобий ўзгариш”– 13,8 фоиз болада қайд этилди, ваҳоланки таққослаш гуруҳида мос равишда–36,4 фоиз, 33,2 фоиз ва 30,4 фоиз болада қайд этилди.

Текширилган болаларда даво чора-тадбирлари самарадорлигини баҳолаш асосий гуруҳ болаларида ҳаёт сифатининг асосий параметрлари бўйича яққол ижобий динамикани кўрсатди, таққослаш гуруҳидаги ижобий динамика сезиларли бўлмади ($p>0,05$).

Ҳаёт сифатини баҳолаш учун мўлжалланган QUALIN I сўровномаси ўтказилган даволашнинг ҳамда турли дори препаратларининг солиштирма самарадорлигини аниқлаш учун қўлланилиши мумкин.

Ҳаёт сифатининг муносиб даражада бўлиши, касаллик қайталанишлари бўлмаганида, ўтказилаётган даво чора-тадбирлари самарадорлигининг кўрсаткичидир. Ҳаёт сифатининг ошиши (даволашдан кейин) жисмоний, рухий ва ижтимоий осойишталикни субъектив баҳолаш, шунингдек тиббий технологиялар самарадорлигига асосланган болалар саломатлиги ҳолатининг интеграл мезони бўлиб хизмат қилади.

ХУЛОСА

1. Ҳомиланинг она қорнида ривожланишдан орқада қолишини келтириб чиқарувчи етакчи хавф омилларига таққослов гуруҳи билан қиёсланганда 5,46 баробар ортиқ бўлган плацентар етишмовчилик, перинатал инфекциялар (4,67 баробар), гестозлар (3,57 баробар), шунингдек ҳомиладорликнинг II ва III триместрларида ўтказилган УТИ натижалари бўйича аниқланган ОҚРОҚ белгилари киради. Фетоплацентар тизимдаги гемодинамика бузилишлари асосий фетометрик кўрсаткичларининг 2-5 мм га ортда қолишига олиб келади, бу 2-3 ҳафталик гестация фарқига тўғри келади. Ҳомила тана вазнининг биокимёвий маркерлар нисбатига боғлиқлиги аниқланди: ҳомила тана вазни қанча кичик бўлса ОХГ кўрсаткичлари шунча паст ва АФП қийматлари эса юқори бўлади ($p<0,05$).

2. Юрак қон томир тизимининг адаптация имкониятлари гипоксия оғирлигига боғлиқ бўлди. Юрак қон томир тизими дизадаптация синдромининг клиник кўринишлари 62% ҳолатда тахикардия, 38,6 фоиз ҳолатда брадикардия, 22,7 фоиз ҳолатда юрак тонларининг бўғиқлиги, 28,4 фоиз ҳолатда турли даражада ифодаланган систолик шовқин, 34,8 фоиз ҳолатда доимий бўлмаган майда пуфакли хирриллашлар билан кечди. Стандарт ЭКГ натижалари бўйича транзитор миокард ишемияси асосий гуруҳдаги 43,6 фоиз чақалокда ва таққослаш гуруҳидаги 8,8 фоиз болада аниқланиб, булар юрак мушаги зарарланиш зонасининг катталигига боғлиқ

бўлган MB-КК кардиоспецифик ферменти фаолигининг ҳаққоний ошиши ($p < 0,01$) билан кечди.

3. Стандарт ЭКГ билан таққосланганда Холтер усулида мониторинглаш сутка давомида аритмиянинг миқдорий тавсифини, унинг циркад тури ва ритмнинг бузилишини аниқлаб берди. Аритмиялар структурасида гетеротоп бузилишлар устунлик қилди: асосий гуруҳдаги 73,1 фоиз чақалоқда суправентрикуляр ва 46,2 фоиз болада кундузги турга оид қоринчалар экстрасистоласи, шунингдек II даражали синоатриал блокада кўринишидаги импульс ўтказувчанлигининг бузилиши 1,46 фоиз болада, III даражали синоатриал блокада кўринишидаги импульс ўтказувчанлигининг бузилиши 16,3 фоизда ва антровентрикуляр блокада кўринишидаги импульс ўтказувчанлигининг бузилиши 1,46 фоиз болада қайд этилган. Церебрал ишемияни ўтказган чақалоқларда вегетатив регуляция бузилишлари юрак ритмига парасимпатик таъсирларнинг камайганлигини белгилаб берди, бунда LF/AF индекси ортиши билан кечувчи симпатик регуляция бўғини устунлик қилади. Эхокардиография натижалари бўйича аниқланган гемодинамик бузилишлар зарбли ва минутли ҳажмнинг камайиши ҳамда неонатал ўпка гипертензияси, шунингдек чап қоринча диастолик дисфункциялари билан кечувчи миокард дисфункцияси кўринишида намоён бўлди.

4. Чақалоқларда тўқима энергия алмашинувидаги бузилишлар ОКРОК шаклига боғлиқ бўлди. Она қорнида ривожланишдан орқада қолишнинг асимметрик шаклида ферментлар фаоллиги кўрсаткичлари хужайравий энергия алмашинуви анаэроб жараёнларининг компенсатор зўриқишидан далолат беради. Ривожланишдан орқада қолишнинг симметрик шаклида чуқур митохондриал дисфункция кузатилди. Хужайравий энергетика ферментлари фаоллигида аниқланган ўзгаришлар СДГ, ГДГ ва ЛДГ фаоллигининг камайиши билан кечди ($p < 0,05$). Ривожланишдан орқада қолишнинг симметрик шаклида уларнинг камайиши яққолроқ ифодаланди, шу билан бирга ГФДГ фаоллиги ҳомила ривожланиши орқада қолишининг асимметрик шаклига қараганда юқори бўлди, бу анаэроб жараёнларнинг компенсатор зўриқишини акс эттирди.

5. Хужайравий энергия алмашинувидаги аниқланган бузилишлар юрак-қон томир тизимидаги функционал бузилишлар замирида кечди, бу ўзига хос клиник кўринишлар билан бирга кечадиган миокарднинг биоэнергетик етишмовчилигидан далолат беради. ЮРВ кўрсаткичлари $avNN$ ($r = +0,896$), $SDNN$ ($r = +0,929$), VLF ($r = +0,762$) кўрсаткичлари ва ўртача $rMSSD$ ($r = +0,614$), $pNN50$ ($r = +0,685$), LF ($r = +0,312$) ва HF ($r = +0,410$) СДГ фаоллиги билан ўзаро боғлиқ бўлди.

6. L-карнитин ва кортексин қўлланилган комплекс терапия: 2 ой мобайнида Элькар 0,075 г дан кунига 3 маҳалдан 2 ой мобайнида ва Кортексин 0,5 мг дан мушак орасига 10 кун мобайнида буюрилгандаги самарадорлиги аниқланди. Стандарт давога метаболик терапиянинг киритилиши олдин вазнининг, кейин эса бўй узунлигининг ортишига олиб келди. Бу ўзгаришлар ривожланишдан орқада қолишнинг асимметрик шаклида яққол ифодаланди. СДГнинг тана вазни ($r = +0,96$) ва бўй узунлигига

($r=+0,97$) коррелятив боғлиги аниқланди. ЭКГ натижаларига кўра комплекс терапия замирида асосий гуруҳ болаларининг 61,2 фоизида (49) юрак қисқаришлари частотасининг камайиши, юрак ритми реактивлигининг пасайиши, миокард реполяризацияси жараёнларининг яхшиланиши, ритм бузилишлари кузатилиш частотасининг камайиши қайд этилди. Неврологик статусда ижобий ўзгаришлар ҳиссий реакцияларда, мушак тонуси ва тонус-рефлектор реакциянинг тикланишида аниқланди ва бу асосий гуруҳдаги 70 фоиз болада кузатилди. “Сезиларли ижобий ўзгариш” – 56,1 фоиз болада, “ижобий ўзгариш” – 31,1 фоиз болада, “оз миқдорда ижобий ўзгариш” – 13,8 фоиз болада қайд этилди, таққослаш гуруҳида мос равишда – 36,4; 33,2 ва 30,4 фоиз болада қайд этилди. Болаларда ҳаёт сифатининг ортиши (даволанишдан кейин) жисмоний, психологик ва ижтимоий фаровонликнинг субъектив баҳосига асосланган саломатлик ҳолатининг, ҳамда тиббий технологиялар самарадорлигининг интеграл мезони бўлиб хизмат қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тib.18.01 при ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НАСИРОВА УМИДА ФЕРУЗОВНА

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ОЦЕНКОЙ
КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГООБМЕНА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ
ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**

**14.00.09 - Педиатрия
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент – 2015

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.5.Тib397

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Полный текст докторской диссертации размещен на веб-странице научного совета 16.07.2013.Тib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте по адресу www.tashpmi.uz.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz. и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу: www.ziyounet.uz

**Научный
консультант:**

Шарипова Мадина Каримовна
доктор медицинских наук

**Официальные
оппоненты:**

Рюмина Ирина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор,

Сухоруков Владимир Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор,

Шамсиев Фазлитдин Сайфиевич
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр здоровья детей» Российской Федерации, Москва

Защита состоится «___» _____ 2015 г. в ___ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Тib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223 дом. Тел./факс: (+99871)262-33-14, e-mail: tashpmi@gmail.com).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентском педиатрическом медицинском институте за №02, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223 дом. Тел./факс: (+99871)262-33-14.).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2015 года.
(протокол рассылки № ___ от _____ 2015 года).

А.В.Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Э.А.Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Д.И.Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность и востребованность темы диссертации. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) является одной из актуальных проблем педиатрии. По данным всемирной организации здравоохранения у 5-20% новорожденных ЗВУР обуславливает нарушения адаптации в неонатальном периоде и развития детей в последующие годы жизни. С позиций современной медицинской науки задержка внутриутробного развития новорожденных рассматривается как заболевание, сопровождающееся серьезными дизэнергетическими нарушениями.

Нарушения клеточного энергетического обмена наблюдающееся у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, встречающиеся во всем мире и в нашей республике, обуславливает необходимость проведения научных исследований по выявлению адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, а также определению значения факторов риска развития ЗВУР у плода и новорожденных детей. Так, определение соответствующих показателей суточного электрокардиографического мониторинга при диагностике нарушений сердечного ритма и проводимости, синдрома дезадаптации, а также выявление уровня активности ферментов клеточного энергетического метаболизма становятся актуальными исследованиями в области педиатрии.

В условиях синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных, обусловленного повреждением церебральных механизмов регуляции ее деятельности в результате внутриутробной или интранатальной гипоксии, мало изучен риск патологических состояний, выходящих за рамки перинатального периода. Следует отметить, что для установления диагностических критериев дезадаптации сердечно-сосудистой системы и митохондриальной дисфункции, на основании сопоставления результатов функциональных и цитохимических исследований с клинической симптоматикой, требуется разработка научно обоснованных рекомендаций по усовершенствованию диагностических и лечебных стандартов. Кроме того, необходимо обосновать комплекс корригирующих лечебных мероприятий с применением критического анализа существующих подходов и современных научных методов.

Реализация выше перечисленных научных исследований определяет актуальность проводимых работ по исследованию сердечно-сосудистой системы с оценкой клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Также, большое прогностическое значение имеют исследования, направленные на разработку и практическое применение методов оценки сопряженных изменений в центральной нервной и кардиоваскулярной системах, ассоциированных с малой массой тела при рождении. Это является важным критерием актуальности темы диссертации.

Настоящая диссертация направлена на реализацию задач, сформулированных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-1096 от 13 апреля. 2009г. «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребенка,

формированию здорового поколения» и Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-1144 от 01 июля 2009г. «О Программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка, формированию физически и духовно развитого поколения на 2009-2013 гг.», выполнение которых позволили улучшить качество оказываемой медицинской помощи детям и снизить младенческую смертность по республике в целом.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Вопросы клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и их воздействия на сердечно-сосудистую систему изучены ведущими научно-исследовательскими центрами мира. В том числе в научно-исследовательском центре клиники Charite (Германия), The Medical University of Vienna (Австрия), Heart Hospital (Великобритания), American College of Cardiology, American Heart Association, North American Society for Pacing and Electrophysiology (США), The Children's University Hospital (Ирландия) проведены широкомасштабные научные исследования.

В проведенных исследованиях были получены следующие важные результаты: из-за дезадаптивных состояний сердечно-сосудистой системы вследствие гипоксии развивается асинхронизм функции левых и правых отделов сердца, одним из признаков которых является развитие цереброкардиального синдрома с нарушением ритма и проводимости сердца (Charite, Германия); доказано, что малая масса тела при рождении может ассоциироваться с повышенным риском внезапной смерти в раннем возрасте, а также развитием жизнеугрожающих аритмий и кардиоваскулярной патологии в последующие периоды жизни, что требует проведения холтеровского мониторирования (American College of Cardiology – ACC, American Heart Association – АНА и North American Society for Pacing and Electrophysiology); обосновано, что метаболические нарушения пластического и энергетического обеспечения тканей, при задержке развития, вследствие хронической тканевой гипоксии способствуют развитию митохондриальных дисфункций, проявляющихся у новорожденных. Также определено, что относительно высокий процент (не менее 15-20%) составляют дети, имеющие умеренные нарушения клеточной энергетики и низкий адаптационный резерв (The Children's University Hospital (Dublin, Ireland).

На сегодняшний день в области мировой неонатологии оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы и степени активности клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и оптимизация методов лечения, а также получение полноценной информации о компенсаторных возможностях

новорожденных и разработка эффективных лечебных методов выявленных нарушений считаются приоритетными научными направлениями. Кроме того, организованы исследования относительно разработки точных показаний по оптимизации функционального состояния сердечно-сосудистой системы и степени активности клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и методов лечения, по усовершенствованию методов диагностики и терапии адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы у новорожденных на основании применения холтеровского мониторинга в региональных условиях.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными авторами внесен значительный вклад в изучение адаптационных возможностей новорожденных с задержкой развития.

Определенные успехи достигнуты в изучении состояния сердечно-сосудистой системы у данной категории детей. Результаты этих исследований выявили значительное напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов, проявляющихся разнообразными клиническими признаками (Deal B., Joihnsrude Ch., Buck S. 2004). Наряду с ними выявлены и определенные дезадаптивные реакции сердечно-сосудистой системы новорожденного (Goulene K., Stramba-Badiale M., Crotti L. et al. 2005).

Несмотря на значительное число публикаций, имеются единичные работы, посвященные адаптации сердечно-сосудистой системы на фоне перинатального повреждения ЦНС с использованием современных методов исследования – холтеровского мониторинга (Макаров Л.М., Кисилева И.И., Долгих В.В. 2006).

В Республике Узбекистан, проведенные исследования показали, что гипоксия плода приводит к нарушению вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и снижению энергетического потенциала кардиомиоцитов, что нашло свое подтверждение в морфологических изменениях миокарда новорожденных (Хасанова С.С., 2002, Мухамедова Х.Т., 2005).

По данным В.С. Сухорукова (2011) мало изученной остается роль тканевой гипоксии, развивающейся в различных органах и тканях организма в результате недостаточности биологического окисления, нарушения синтеза АТФ, обеспечения энергетических функций и пластических процессов в митохондриях клетки, особенно у новорожденных с задержкой развития.

Повышение эффективности выхаживания детей с задержкой развития определяют необходимость патогенетического обоснования использования препаратов, улучшающих клеточный энергообмен для коррекции метаболических расстройств.

Выше изложенное определило актуальность данного научного исследования.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ отражена в проекте:

Грантового инновационного проекта молодых ученых АЁСС-2 2010-2011гг. «Чақалоқлардаги ҳомила ривожланишининг орқада қолишида юрак-қон томир системасининг дизадаптациyasi ва энергетик етишмовчиликни аниқлаш».

Цель исследования. Изучить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и оценить уровень активности клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой развития с последующей оптимизацией методов лечения.

Для достижения цели работы поставлены следующие **задачи исследования:**

определить вклад факторов риска, приводящих к задержке развития плода и новорожденного;

выявить адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у новорожденных;

определить роль суточного электрокардиографического мониторинга в диагностике синдрома дезадаптации, нарушений ритма и проводимости сердца;

оценить уровень активности ферментов клеточного энергообмена у детей;

сопоставить результаты функциональных и цитохимических исследований с клинической симптоматикой для установления диагностических критериев синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы и митохондриальной дисфункции;

обосновать подходы и оценить эффективность комплексной терапии, корригирующей выявленные нарушения у детей.

Объектом исследования явились 316 новорожденных, родившихся от 316 матерей из выборки 1264 анкет беременных.

Предмет исследования – венозная кровь и сыворотка для определения активности ферментов энергообмена, МВ-креатинкиназы (МВ-КК), неинвазивное определение сердечной гемодинамики, объективная и субъективная оценка состояния сердечно-сосудистой системы, клиническая оценка перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), оценка качества жизни у обследуемых детей.

Методы исследования. Были использованы антропометрические, биохимические, клиничко-функциональные (эхографические, электрокардиографические, холтеровское мониторирование, эхокардиографические, цитохимические методы исследования), специальные методы (исследование качества жизни детей с ЗВУР) и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые на основе проведенного исследования определены биохимические и ультразвуковые маркеры задержки внутриутробного развития плода в зависимости от срока гестации;

определено, что гемодинамические нарушения в системе мать-плацента в сочетании с изменениями биохимических маркеров являются ранними признаками задержки развития плода;

определено влияние перинатальной гипоксии на тяжесть поражения центральной нервной системы в зависимости от формы ЗВУР;

установлено нарушение адаптации сердечно-сосудистой системы, зависящее от степени тяжести перинатального поражения нервной системы. Для оценки адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы использовано суточное холтеровское мониторирование. Определена вариабельность сердечного ритма (ВСР) у новорожденных;

определены особенности нарушения ритма и сердечной проводимости, сопровождающиеся клиническими и электрокардиографическими (ЭКГ) признаками ишемически-гипоксического поражения миокарда;

показана высокая информативность тестов, отражающих митохондриальные функции, позволившие изучить состояние клеточного энергообмена у данной категории новорожденных. Установлены признаки митохондриальной недостаточности у детей с различными формами задержки развития. Выявлено, что изменения цитохимических показателей активности клеточного энергообмена отражают глубину метаболических нарушений у новорожденных с задержкой развития;

дано патогенетическое обоснование необходимости коррекции митохондриальной недостаточности у новорожденных с задержкой развития препаратами, влияющими на разные уровни метаболизма;

оценена эффективность комплексной метаболической терапии с применением препаратов, оказывающих синергичное действие на органы-«мишени». Показано, что на фоне применения метаболической терапии отмечалось усиление активности и количества митохондрий, приводящие к увеличению роста-весовых показателей у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Бальная оценка позволила установить характер и степень воздействия используемых средств на выраженность структурно-функциональных нарушений ЦНС у обследуемых новорожденных;

применение энерготропных препаратов в сочетании с нейрометаболическими средствами, способствовали улучшению двигательной активности и коррекции нейрональных повреждений, положительной динамике в восстановлении сердечного ритма и проводимости, увеличению темпов массо-ростовых показателей, что значительно повышало адаптационные возможности детей с задержкой развития.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

проведенный анализ частоты встречаемости ЗВУР у новорожденных по данным Республиканского перинатального центра определил необходимость выполнения исследований, направленных на оптимизацию выхаживания маловесных детей;

по результатам проведенных исследований получены новые данные об особенностях адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития в зависимости от степени перинатального поражения центральной нервной системы;

определены показатели вариабельности сердечного ритма по результатам холтеровского мониторирования у здоровых новорожденных. Для практического здравоохранения показана высокая информативность суточного мониторирования в ранней диагностике синдромов дезадаптации сердечно-

сосудистой системы. Предложенные методы с использованием программ суточного мониторинга позволили расширить диагностические и клинические возможности ЭКГ, выявить риск развития нарушений ритма и проводимости у новорожденных с задержкой развития. Показана высокая диагностическая значимость цитохимического анализа ферментов в периферической крови для оценки внутриклеточного энергообмена;

результаты исследования обосновали необходимость применения комплексной метаболической терапии с целью коррекции выявленных нарушений;

разработан алгоритм диагностики и лечения, предусматривающий клинико-синдромальные особенности и тяжесть клинических проявлений дезадаптационных процессов;

использование комплексной метаболической терапии, направленной на восстановление внутриклеточных энергетических процессов приводит к улучшению массо-ростовых показателей, коррекции темпов психомоторного развития, повышению толерантности к физической нагрузке, профилактике развития метаболических нарушений;

проведенная оценка качества жизни детей в возрасте 3 и 6 мес. жизни с задержкой развития по специальному вопроснику “QUALIN” показали более выраженную положительную динамику по основным параметрам: поведение и общение, способность оставаться одному, семейное окружение, нервно-психическое развитие и физическое здоровье среди получавших метаболическую терапию по сравнению с детьми, находившимися на (традиционной) стандартной терапии.

Достоверность полученных результатов обосновывается тем, что методы решения рассмотренных в диссертации проблем основываются на современных научно-практических представлениях и подходах диагностики и лечения новорожденных с задержкой развития. Все цифровые данные исследований обработаны с использованием современных компьютерных технологий.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что сформулированные научные положения, выводы и предложения вносят значительный вклад в изучение патогенеза адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития, протекающих в условиях перенесенной церебральной ишемии. Выявленные особенности состояния клеточного энергообмена раскрывают новые аспекты в понимании дизэнергетических состояний и возможности в разработке методов терапевтической коррекции клеточной дисфункции. Определенные результаты работы могут быть использованы с целью совершенствования учебных программ при подготовке студентов, магистров, клинических ординаторов по диагностике и лечению маловесных новорожденных.

Практическая ценность заключается в том, что выявленные ультразвуковые и биохимические маркеры ЗВУР плода указывают на необходимость выбора учреждения родовспоможения. Полученные

результаты исследования позволили разработать алгоритм поэтапной диагностики, постгипоксической кардиопатии у новорожденных с задержкой развития, рекомендуемые к внедрению в практическую деятельность медицинских учреждений различного уровня.

На основании полученных результатов практическому здравоохранению предложены выводы и рекомендации, позволяющие проводить превентивные мероприятия. Разработанная комплексная терапия направлена на раннее лечение дизадаптационных процессов сердечно-сосудистой системы и нарушений клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой развития. Применение комбинированной терапии значительно повышает эффективность лечения, нивелируя возможные осложнения и отсроченный риск развития нарушений ритма и проводимости у детей.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования оформлены в виде методических рекомендаций «Синдромы дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития»; «Эффективность коррекции нарушений клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития» (заключение №8Н-д/32 от 18.12.2014г. Министерства здравоохранения Республики Узбекистан) и внедрены в практическую деятельность Ферганского, Самаркандского и Республиканского перинатального центров, позволившие оптимизировать диагностику и в результате лечения снизить развитие постгипоксической кардиопатии на 27,6% у новорожденных с ЗВУР.

Апробация работы. Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены на научно-практических конференциях, в том числе на 6 международных конгрессах, конференциях, в частности I международном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2011), научно-практической конференции «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2012), XI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2012), на VIII ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2013), на VIII ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2013), международном симпозиуме Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок» (Ташкент, 2011) и 2 республиканских конференциях, в частности, «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам» (2011, Ташкент); «Актуальные вопросы неонатологии, совершенствование медицинской помощи новорожденным в амбулаторных и стационарных условиях» (Ташкент, 2011).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 6 статей в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, содержит 200 страниц компьютерного текста, 13 рисунка и 34 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и степень изученности проблемы; связь исследовательской работы с тематическими планами НИР; обоснованы цель и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту; научная новизна и практическая значимость результатов для здравоохранения; апробация работы; структура и объем диссертации.

В первой главе диссертации приведен анализ современной литературы об адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Показана роль современных функциональных методов исследования в диагностике постгипоксического поражения сердечно-сосудистой системы. Дана оценка особенностям показателей гемодинамики по результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования.

Отражены особенности клеточного энергообмена у новорожденных. Представлены данные по результатам коррекции митохондриальной дисфункции у данной категории больных.

Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе диссертации изложены материалы и методы исследования.

Основу исследования составил результаты обследования 316 беременных и новорожденных.

В основную группу вошло 158 клинических наблюдений рождения детей с задержкой развития, группу сравнения составили 158 новорожденных без признаков ЗВУР. Среди новорожденных основной группы у 131 диагностирована асимметричная форма, у 27 – симметричная форма задержки развития.

Оценку состояния детей при рождении проводили с использованием шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, биологической зрелости – по шкале Ballard. Характер и тяжесть перинатального поражения ЦНС устанавливали в соответствии с классификацией перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста, предложенной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (2000).

Обследованные новорожденные с асимметричной формой соответствовали сроку гестации 36-37 нед, с симметричной формой ЗВУР – 35-36 нед, группа сравнения – 38-40 нед.

Антропометрические данные обследованных новорожденных характеризовались следующими показателями: у детей с симметричной формой ЗВУР средние значения массы тела при рождении составили $2434,9 \pm 73,3$ г, длины — $44,9 \pm 0,78$ см, окружности головы — $32,4 \pm 0,36$ см, окружности груди — $31,0 \pm 0,46$ см; у детей с асимметричной формой соответственно $2372,9 \pm 31,3$ г, $47,1 \pm 0,22$ см, $32,4 \pm 0,16$ см и $30,8 \pm 0,21$ см; у детей группы контроля - соответственно $3909,7 \pm 27,0$ г, $53,2 \pm 0,12$ см, $33,9 \pm 0,08$ см, $32,7 \pm 0,09$ см.

Катамнестическое наблюдение за детьми основной группы осуществлялось в течение 6 мес. жизни.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ «Statgrafic», включающего традиционные методы вариационной статистики и корреляционного анализа. Результаты представлены средними величинами. Степень достоверности различий между группами оценивали по критерию t-Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации приведены результаты оценки перинатальных факторов риска, обуславливающих задержку внутриутробного развития плода у беременных. Выявлено, что наиболее высокий относительный риск по ЗВУР наблюдался при плацентарной недостаточности, который в 5,46 раза был выше, чем в группе с нормально протекающей беременностью. Перинатальные инфекции по силе воздействия были выше в 4,67 раза в сопоставлении с группой сравнения.

Таким образом, частота рождения детей с ЗВУР широко варьировала и во многом зависела от факторов предшествующих их развитию. Сравнительная оценка пренатального ультразвукового обследования плода в сроках 15-20 недели гестации по основным фетометрическим показателям позволили зарегистрировать отставание бипариетальный размер на 3-5 мм, длина бедренной кости 2-6 мм, средний диаметр живота 7-11 мм по сравнению с аналогичными показателями при физиологическом течении беременности.

При симметричной форме ЗВУР плода дисбаланс между состоянием кровотока в правой и левой маточной артерий и артерии пуповины проявлялся во втором триместре беременности, при асимметричной – во втором, третьем триместре. Он расценивался как постепенный переход из первой степени гемодинамических нарушений во вторую, что приводило к отставанию фетометрических показателей с конца второго триместра беременности.

Изучение биохимических показателей альфа-фетопротеин/хорионический гонадотропин человеческий (АФП/ХГЧ) у обследованных беременных показало, что ранними клинически значимыми ЗВУР плода являются уровни ХГЧ, снижение которых были выявлены на протяжении от 15-20 недель гестации, а именно, чем меньше масса плода, тем ниже показатели ХГЧ и выше показатели АФП ($p < 0,05$).

В результате исследования было выявлено, что новорожденные с асимметричной формой ЗВУР имели оценку по шкале Апгар 6-8 баллов, с симметричной формой – 6-7 баллов, в группе сравнения у большинства (131 ребенок - 82,9%) – 6-7 баллов, у 27 детей (17,1%) – 8-10 баллов. В переводе в реанимационное отделение нуждались 53 ребенка с ЗВУР (33,5%), на второй этап выхаживания переведены 105 детей с ЗВУР (66,5%).

Обследованные новорожденные имели признаки гипоксически-ишемического поражения (ГИП) ЦНС разной степени тяжести. У 158 детей

основной группы ГИП ЦНС легкой степени выявлялось у 35 новорожденного (22,2%), среднетяжелая - у 84 (53,2%), тяжелая степень – у 39 (24,6%).

У 13 (48,1%) новорожденных с симметричной и у 3 детей (2,3%) с асимметричной формой ЗВУР выявлено гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС с признаками внутрижелудочкового субэпендимального кровоизлияния, в группе сравнения таких детей не было.

Таким образом, у детей с симметричной формой ЗВУР отмечалось более тяжелое перинатальное поражение ЦНС, чем у новорожденных с асимметричной формой ЗВУР и группы сравнения.

Среди синдромов перинатального поражения ЦНС у новорожденных с ЗВУР преобладал синдром угнетения, выявленный у 88 (55,7%) новорожденных основной группы – у 64 из 131 (48,8%) с асимметричной формой и у 24 из 27 с симметричной формой ЗВУР (88,9%), в группе сравнения – у 22 из 158 (13,9%).

Двигательная активность была снижена у 67 (42,4%) новорожденных с ЗВУР. Мышечный тонус был изменен у всех детей основной группы, причем мышечная гипотония отмечалась у 106 (67%), а мышечная гипертония – у 52 (33%). Следует подчеркнуть, что у всех новорожденных с симметричной формой ЗВУР наблюдалась мышечная гипотония, имевшая место как на фоне гипоксически-ишемического, так и гипоксически-геморрагического поражения ЦНС.

По результатам нейросонографии гипоксически-ишемическое поражение ЦНС характеризовалось локальными гиперэхогенными очагами в перивентрикулярных структурах. При гипоксически-геморрагическом поражении ЦНС на фоне диффузного повышения эхогенности перивентрикулярных структур мозга выявлялись единичные эхопозитивные образования.

У детей с асимметричной формой ЗВУР данный симптом наблюдался у 82 детей (62,6%). У всех новорожденных основной группы и группы сравнения отмечались гипорефлексия и быстрая истощаемость безусловных рефлексов. Среди новорожденных основной группы у 40 детей (25,3%) наблюдалось повышение двигательной активности, в группе сравнения – у 19 (12%).

У 63 (39,9%) новорожденных с ЗВУР (с симметричной формой – у 27, т.е. у всех детей этой подгруппы, с асимметричной формой – у 36 – 27,5%) был выявлен синдром вегето-висцеральных расстройств, который проявлялся нарушениями микроциркуляции, терморегуляции и моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости наблюдался у 40 детей с ЗВУР (25,3%) (с асимметричной формой – у 37 из 131 – 28,2%, с симметричной формой – у 3 из 27 – 9%), в группе сравнения – у 19 детей (12%). Данный синдром в ответ на раздражители (прикосновение, пеленание) проявлялся в виде раздраженного высокого крика, тремора конечностей, крупноразмашистых движений конечностями, общего двигательного беспокойства, вздрагивания, запрокидывания головы назад.

Четвертая глава диссертации посвящена особенностям адаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных с задержкой развития, а также информативности холтеровского мониторирования в изучении сердечного ритма и проводимости детей.

Изучение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у новорожденных с ЗВУР показало, что при средне-тяжелой и тяжелой степени перинатального поражения ЦНС признаки дезадаптации проявлялись в 1-3 дни жизни бледностью кожных покровов или периферическим цианозом при крике и/или кормлении в 48,1%, лабильностью частоты сердечных сокращений со склонностью к тахикардии в 62,0% (эпизоды частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 180 в мин), реже к брадикардии в 38,6% (эпизоды ЧСС в покое менее 90 в мин) в основном у детей с симметричной формой (рис. 1.), глухостью тонов сердца в 22,7%, систолическим шумом различной степени выраженности в 28,4%, непостоянными мелкопузырчатыми хрипами в 34,8% случаев.

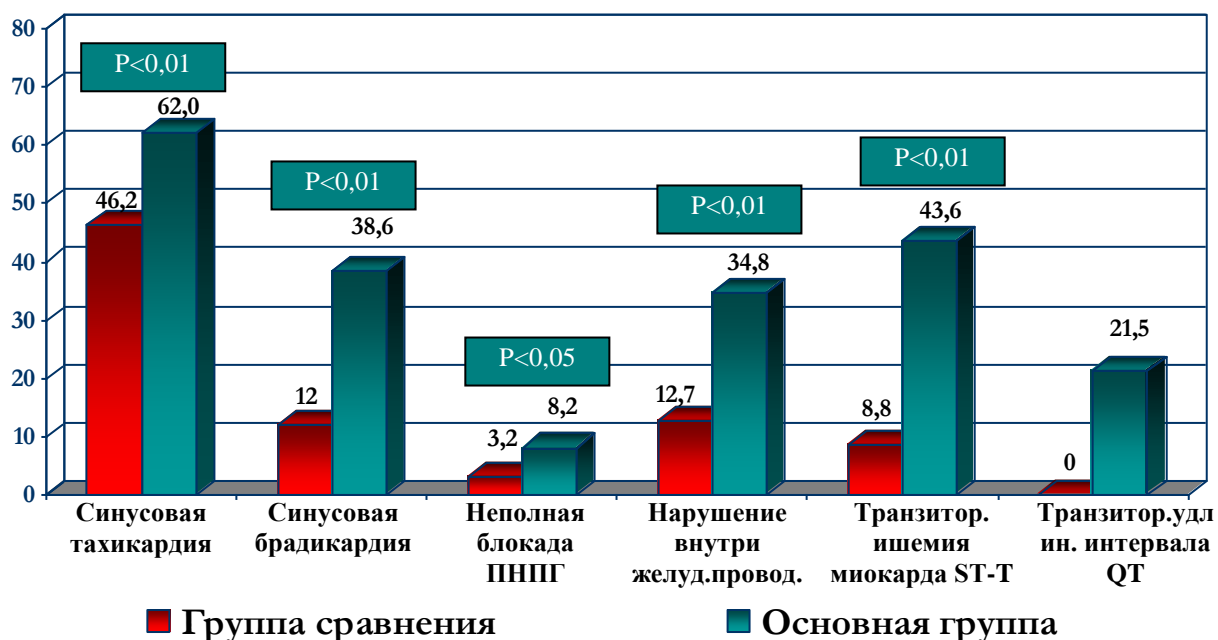


Рис. 1. Синдромы дезадаптации сердечно-сосудистой системы

Согласно представленным данным у детей основной группы достоверно чаще наблюдались нарушения ритма и проводимости, изменения метаболических процессов в миокарде: инверсия зубца Т, дислокация сегмента ST в сопоставлении с группой сравнения.

На 4-5 день на ЭКГ нарушения ритма и проводимости сопровождалось изменениями зубца Т, смещением сегмента ST по отношению к изолинии более чем на 1 мм в стандартных отведениях, изменениями ST-T, реже признаками перегрузки левых и правых отделов сердца. Характерными особенностями его являлись высокие «коронарные», положительные, изоэлектрические или отрицательные зубцы Т. Выявлены патологические изменения желудочкового комплекса QRS в виде различных деформаций и расщеплений его зубцов, которые носили стойкий характер. Частота

обнаружения ишемических изменений сопровождалась ухудшением состояния ребенка.

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее характерными клиническими признаками синдрома дезадаптации, наблюдаемые одновременно с изменениями ЭКГ, являются тахикардия, брадикардия, систолический шум, глухость сердечных тонов, а также симптомы недостаточности кровообращения в виде непостоянных рассеянных хрипов и ослабленного дыхания в паравертебральных и нижних отделах легких.

Исследование содержания МВ-креатинкиназы в сыворотке крови у обследованных выявило повышение ее активности у детей основной группы $154,2 \pm 6,5$ Ед/л по сравнению с контрольной группой $87,2 \pm 3,2$ Ед/л ($p < 0,01$), что свидетельствовало о влиянии перинатальной гипоксии на повышение уровня кардиотропного фермента в крови новорожденных.

Для более углубленного изучения влияния транзиторной ишемии миокарда на состояние ребенка и возможного развития угрожающих жизни аритмических состояний 80 новорожденным проведено холтеровское мониторирование.

Проведенный сравнительный анализ результатов стандартной ЭКГ и 24-часового мониторирования по Холтеру выявили преимущества последнего. Активные гетеротопные нарушения образования импульса зарегистрированы только при холтеровском мониторировании (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика сердечного ритма по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы у новорожденных с задержкой развития

Вид нарушения	I подгруппа (асимметричная форма) (n=67)	II подгруппа (симметричная форма) (n=13)	
<i>Номотопные</i>			
Синусовая тахикардия, средняя ЧСС (уд/мин)	170,57±0,6	168,24±0,8	
Синусовая брадикардия, средняя ЧСС (уд/мин)	-	100,00±1,47	
Миграция суправентрикулярного водителя ритма, эпизодов в сутки	3,1±3,3	3,62±0,89	
<i>Гетеротопные</i>			
Суправентрикулярные экстрасистолы			
Одиночные, частота в сутки	Бодрствование	12,62±1,2	9,15±2,7
	Сон	3,40±0,2	3,69±1,0
Парные, в сутки	Бодрствование	2,36±0,14	-
Желудочковые экстрасистолы			
Одиночные, частота в сутки	Бодрствование	4,27±0,19	-
	Сон	1,54±0,28	1,63±0,68
Парные, в сутки	Сон	1,2±0,04	-

Среди гетеротопных нарушений ритма сердца наиболее часто регистрировались суправентрикулярные экстрасистолы — у 73,1% (49) детей I подгруппы и у 61,5% (8) новорожденных II подгруппы, с дневным типом распределения в обеих группах. Желудочковые экстрасистолы более чем в 2 раза чаще встречались у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в сравнении с детьми, имеющими гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС - 3,0% (3). Номотопные нарушения образования импульса (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, миграция суправентрикулярного водителя ритма) чаще выявлены у детей II подгруппы у 46,1% (6) в сравнении с новорожденными I подгруппы у 28,3% (19).

Нарушения проводимости, выявленные во время 24-часовой регистрации ЭКГ: синоатриальная блокада II степени обнаружена у 5 новорожденных детей из I подгруппы, а синоатриальная блокада III степени в 2 раза чаще отмечена у детей II подгруппы, в то время как на стандартной ЭКГ данный вид нарушения ритма не выявлен ни у одного из обследованных (табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика проводимости по данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы у новорожденных с задержкой развития

Вид нарушения		I подгруппа (асимметричная форма) (n=67)	II подгруппа (симметричная форма) (n=13)
Синоатриальная блокада	II степени во сне	7,46% (5)	-
	III степени	8,9% (6)	15,3% (2)
Атриовентрикулярная блокада I степени		59,7% (40)	38,5% (5)
Продолжительность		1ч 56 мин – 17ч 28 мин	4ч 15 мин – 8ч 57 мин
Паузы ритма, max, мс	Бодрствование	58,2% (39) 631,0±22,5	53,8% (7) 836,8±13,2
	Сон	43,2% (29) 731,20±49,1	61,5% (8) 819,7±72,8

Холтеровское мониторирование позволило не только выявить, но и определить продолжительность АВ-блокады. Так, атриовентрикулярная блокада I степени встречалась у 59,7% (40) детей I подгруппы и у 38,4% (5) новорожденных II подгруппы, причем максимальная продолжительность отмечена у новорожденных I подгруппы (17 ч 28 мин).

С целью установления диагностической ценности ХМ в выявлении нарушений вегетативной регуляции у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, был проведен анализ суточной ВСР в обеих исследуемых группах и в контрольной группе.

При оценке ВСР использовались временной и спектральный анализ. Полученные при сравнении этих показателей результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

**Результаты сравнения показателей спектрального анализа
вариабельности сердечного ритма в обследуемых группах**

Параметры	I подгруппа (n=67)	II подгруппа (n=13)	Контрольная группа (n=27)
avNN, мс	396,2±10,5	376,3±10,2*	430,1±14,8
SDNN, мс	43,5±3,7	37,2±5,9*	54,7±4,4
rMSSD, мс	16,3±1,9	15,6±2,7	18,9±1,8
pNN50, мс	0,67±0,3	0,54±0,2	0,95±0,2
VLF, мс ²	376,1±20,1	373,4±12,2	382,1±8,5
LF, мс ²	91,6±7,9	83,1±6,6	85,7±3,2
HF, мс ²	18,6±1,8*	20,1±3,1*	27,4±1,8
LF/HF	7,5±0,27*	6,4±0,23*^	3,12±0,12

Примечание.* - достоверность данных по сравнению с контролем (P<0,05);

^ - достоверность данных между 1 и 2 группами (P<0,05)

Как следует из приведенных данных у новорожденных с задержкой развития, перенесших перинатальное поражение ЦНС (I и II подгруппы), регистрировались более низкие показатели avNN, SDNN, rMSSD, pNN50 по сравнению с детьми контрольной группы.

В I подгруппе показатель HF был достоверно ниже, чем в контрольной группе (P<0,05). Это привело к повышению в обеих подгруппах индекса вагосимпатического баланса (P<0,05 и P<0,01 соответственно). Согласно классической клинко-физиологической интерпретации, показатель HF отражает выраженность дыхательной синусовой аритмии и уровень парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма. Следовательно, полученные данные согласуются с результатами ряда авторов и свидетельствуют о том, что в обследуемых группах в целом наблюдалось снижение парасимпатических влияний на сердечный ритм при неизменном уровне симпатического звена регуляции. Это нашло свое отражение в повышении индекса LF/HF.

Таким образом, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру позволило выявлять нарушения ритма и проводимости у обследованных детей, прогнозировать риск их развития, что имеет большое значение в профилактике аритмий в последующие месяцы жизни.

Изучение данных эхокардиографического исследования показало, что средние значения гемодинамических показателей в основной группе статистически достоверно различались по основным величинам,

характеризующие СФ – фракция выброса (ФВ), фракция укорочения (ФУ), средней скорости циркулярного укорочения волокон миокарда ЛЖ (MVCF). Гемодинамические нарушения у новорожденных с задержкой развития, перенесших перинатальную гипоксию, проявлялись в виде дисфункции миокарда с уменьшением ударного и минутного объемов и развитием неонатальной легочной гипертензии при сохранении нормальной сократительной способности миокарда, а также диастолической дисфункции левого желудочка, что согласуются с данными ряда исследователей (Харенко А.Б. с соавт., 2006).

На основании совокупного анализа проведенных функциональных исследований нами разработан алгоритм диагностики синдромов дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы с целью предупреждения возможных нарушений ритма и проводимости в последующие периоды жизни.

Пятая глава диссертации отражает состояние клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой развития.

Изучение показателей клеточной энергетики выявило снижение активности исследованных ферментов у новорожденных основной группы по сравнению с контрольной. При этом активность ферментов у новорожденных с симметричной формой задержки внутриутробного развития была достоверно ниже (табл. 4).

Таблица 4.

Показатели активности ферментов энергетического обмена у новорожденных с ЗВУР

Активность ферментов	Формы ЗВУР		Контрольная группа (n=27)
	Асимметричная (n=131)	Симметричная (n=27)	
СДГ, у.е.	18,67±0,46*	18,26±0,54**	22,29±0,14
ГДГ, у.е.	14,20±0,47*	13,70±0,8**	14,90±0,27
ГФДГ, у.е.	13,10±0,93**	14,10±0,36*	15,10±0,25
ЛДГ, у.е.	18,90±0,44*	17,59±0,91**	21,27±0,64
ГФДГ/СДГ (К1)	0,77±0,03*	0,78±0,02**	0,68±0,01
ГДГ/СДГ (К2)	0,79±0,03*	0,70±0,03**	0,67±0,01
ГФДГ/ГДГ (К3)	1,0±0,04	0,98±0,07	1,0±0,02

Примечание. * - достоверность данных по сравнению с контролем (* - P<0,05; ** - P<0,01).

Оценивая полученные результаты, следует отметить, что активность большинства исследованных ферментов в основной группе снижалась по сравнению с контролем значительно у детей с симметричной формой

задержки развития (достоверные отличия определены по показателям активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). В то же время, активность α -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ) у детей с симметричной формой было выше по сравнению с асимметричной формой задержки развития (при которой этот показатель достоверно отличался от контрольного), что согласуется с данными О.Л. Чугуновой с соавт. (2012).

Выявленные нарушения функции митохондрий сопровождались и изменениями сердечно-сосудистой системы, что указывало на биоэнергетическую недостаточность миокарда.

Изучение взаимосвязи показателей ВСП и активности ферментов энергетического обмена у новорожденных с ЗВУР выявило сильную прямую корреляционную взаимосвязь СДГ с показателями $avNN$ ($r=+0,896$), $SDNN$ ($r=+0,929$), VLF ($r=+0,762$) и средняя с $rMSSD$ ($r=+0,614$), $pNN50$ ($r=+0,685$), LF ($r=+0,312$) и HF ($r=+0,410$).

Полученные данные определили необходимость изучения воздействия энерготропных препаратов на процессы энергообмена у детей с различными формами задержки развития и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы.

Шестая глава диссертации посвящена обоснованию и влиянию комплексной терапии на разные уровни патогенеза задержки развития новорожденного. Разработана лечебная тактика, предусматривающая назначение L-карнитина (Элькар) в сочетании с кортексином, обладающим нейропротективным действием.

Для изучения эффективности комплексной метаболической терапии, проведено простое сравнительное проспективное исследование путем рандомизации: в зависимости от формы ЗВУР и степени тяжести перинатального поражения ЦНС обследуемые новорожденные, которые были сопоставимы по весу, гестационному возрасту, оценке по шкале Апгар и признакам транзиторной ишемии миокарда были разделены на две подгруппы – А и В.

В подгруппу А вошли 80 новорожденных (67 новорожденных с асимметричной и 13 детей с симметричной формой), которым помимо Элькар *per os* в течение 2 мес. (по 0,075 г (10 капель) 3 раза в сутки в суточной дозе 0,225 г), назначался Кортексин по 0,5 мг в/м №10.

В подгруппу В вошли 78 новорожденные (64 новорожденных с асимметричной и 14 детей с симметричной формой ЗВУР), которым назначалась стандартная терапия.

Стандартная терапия включала в себя при наличии клинических проявлений постгипоксической кардиопатии (тахикардия, брадикардия, признаки транзиторной ишемии миокарда на ЭКГ, дисфункции левого желудочка на ЭхоКГ) ограничение инфузионной нагрузки на 20-30% от расчетной на данные сутки.

Терапия включала 10% раствор глюкозы, допамин, рибоксин, аскорбиновую кислоту, пентоксифиллин, парацетам, дигоксин.

Для оценки эффективности терапии через 2,5 мес. по ее завершении проводился контрольный анализ ферментов энергообмена (рис. 2) и антропометрических параметров обеих групп (табл. 5).

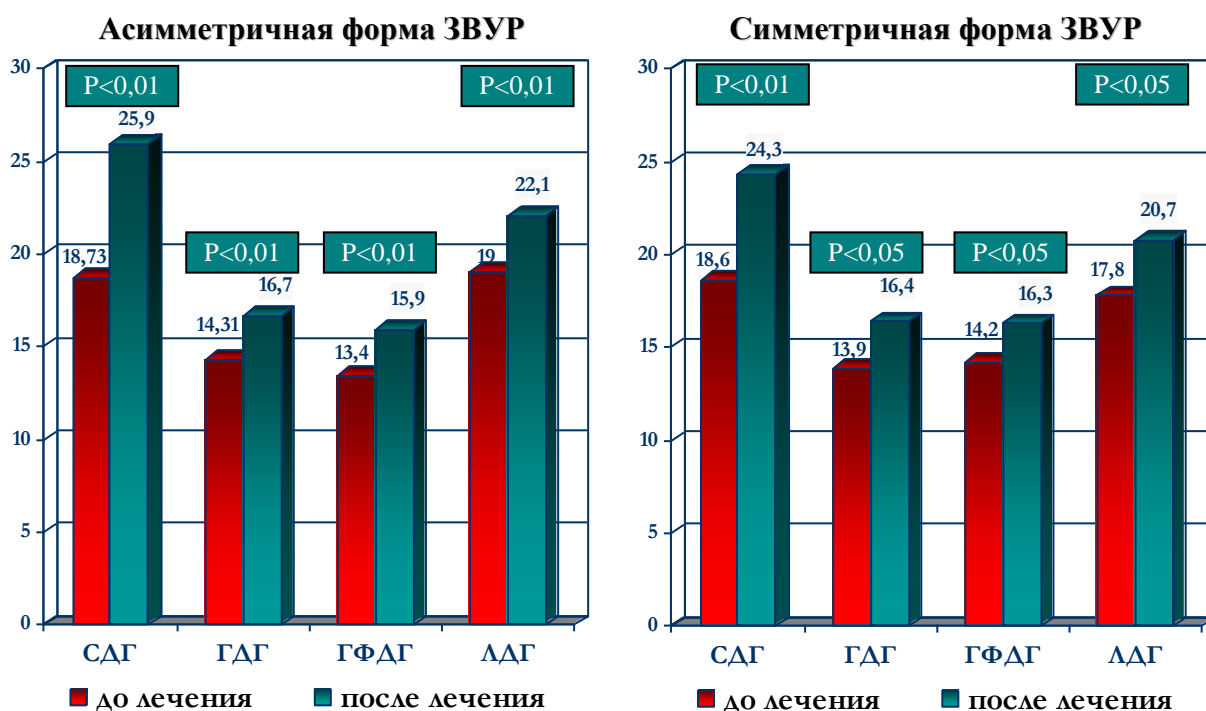


Рис. 2. Динамика цитохимических показателей через 2,5 мес. применения комплексной терапии у детей в зависимости от формы задержки развития

Таблица 5
Динамика антропометрических показателей через 2,5 мес. применения комплексной терапии у детей в зависимости от формы задержки развития, М±m

Показатели	ЗВУР, асимметричная форма (n=67)		ЗВУР, симметричная форма (n=13)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Масса тела, г	2372,9±43,4	4416,0±18,0*	2434,9±99,13	4212,0±98,7*
Длина тела, см	47,1±0,25	54,3±0,4*	44,9±0,70	52,1±0,3*
Окружность головы, см	32,4±0,23	36,5±0,4*	32,4±0,37	35,2±0,4*
Окружность груди, см	30,8±0,29	35,6±0,5*	31,0±0,41	35,1±0,41*

Примечание. * - достоверность данных между показателями до лечения и после лечения (* - P<0,001)

Как видно из представленных данных на фоне лечения улучшались не только показатели клеточной энергетики, но и антропометрические данные, которые после завершения метаболической терапии в возрасте 2,5 мес. соответствовали возрастной норме. Последующая оценка цитохимических показателей показала, что после метаболической терапии активность ферментов клеточного энергообмена достоверно повышалась. При этом показатели СДГ в большей степени увеличивались при асимметричной форме. В результате проведенного корреляционного анализа выявлена прямая зависимость цитохимических показателей и антропометрических данных. Так содержание СДГ имело прямую корреляционную связь с массой тела ($r=+0,96$) и ростом ($r=+0,97$) (рис. 3).

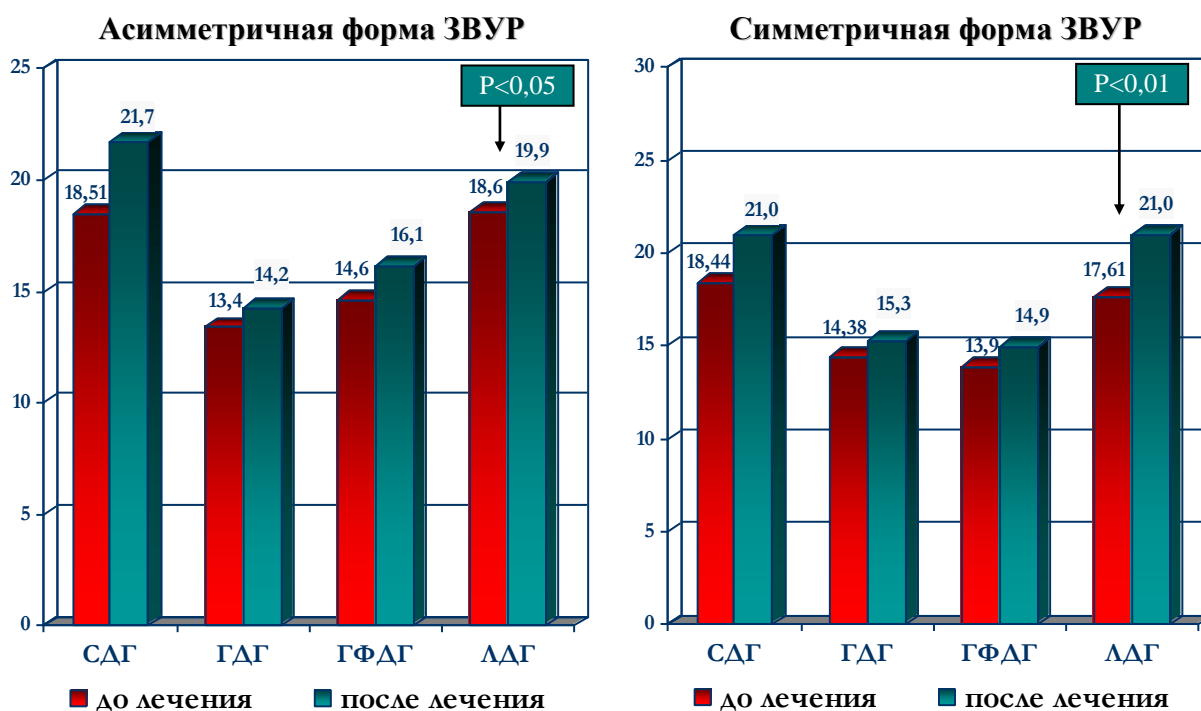


Рис. 3. Динамика цитохимических показателей через 2,5 мес. применения стандартной терапии у детей в зависимости от формы задержки развития

Оценка состояния здоровья детей, входящих в группу В показала, что на фоне стандартной терапии наблюдалось увеличение антропометрических показателей, однако последние не достигали возрастных норм.

По данным ЭКГ у 68,7% (55) новорожденных с ЗВУР на фоне комплексной терапии уменьшились признаки электрической нестабильности миокарда, выраженность внутрижелудочковых блокад, улучшились процессы реполяризации. В группе сравнения данные изменения ЭКГ к концу первого месяца жизни продолжали сохраняться у 76,2% (61) детей.

Отсутствие значительной положительной динамики под влиянием стандартной терапии подтвердили необходимость введения дополнительных методов коррекции (табл. 6).

Таблица 6

Динамика антропометрических показателей через 2,5 мес. применения стандартной терапии у детей в зависимости от формы задержки развития, М±m

Показатели	ЗВУР, асимметричная форма (n=64)		ЗВУР, симметричная форма (n=14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Масса тела, г	2339,0±30,7	3740,0±43,9***	2421,0±38,8	3800,0±39,5***
Длина тела, см	40,0±0,21	50,2±0,26***	44,7±0,56	49,3±0,35***
Окружность головы, см	32,4±0,17	35,5±0,31**	32,1±0,33	34,7±0,33***
Окружность груди, см	30,9±0,23	35,0±0,25*	31,0±0,39	34,0±0,39***

Примечание. * - достоверность данных между показателями до лечения и после лечения (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001)

В обеих группах новорожденных на фоне лечения в конце 2-й – начале 3-й недели отмечена положительная динамика клинических симптомов: уменьшение бледности и цианоза кожи, восстановление звучности сердечных тонов, исчезновение нарушений ритма сердца. У детей, получавших препарат элькар и кортексин (группа А), частота синусовой тахикардии стала в 2 раза меньше, чем в контроле. Частота регистрации других нарушений ритма (брадиаритмии, желудочковые и предсердные экстрасистолы, суправентрикулярные тахикардии) в обеих подгруппах на фоне лечения снижалась одинаково. Отмечено в динамике уменьшение деформаций и снижение комплекса QRS у детей в обеих подгруппах, что свидетельствовало об отсутствии прогрессирования дистрофических изменений миокарда на фоне лечения. У новорожденных, получавших комплексную терапию, обнаружено более существенное уменьшение отклонений амплитуды зубцов Т, более выраженное в правых грудных отведениях.

Сравнительный анализ эффективности методов терапии с целью оценки неврологического статуса показал, что восстановление сухожильных и безусловных рефлексов в большей степени происходило у детей на фоне применения комплексной терапии (p<0,05) по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию. Использование кортексина дало более выраженный эффект в восстановлении двигательной и чувствительных функций, сопровождающихся улучшением мышечного тонуса, что связано со стимуляцией репаративных процессов центральной нервной системы.

Влияние комплексной терапии на состояние ЦНС оценивалось с использованием «Шкала общего клинического впечатления - улучшения» - Clinical glottal impression improvement scall (CG-II)». Унифицированные

критерии состояния больных определялись как «значительное улучшение», «улучшение», «незначительное улучшение» по трех балльной системе.

Оценка в 3 балла расценивалась как «значительное улучшение», 2 балла – «улучшение» и 1 балл – «незначительное улучшение».

В неврологическом статусе отмечалось «значительное улучшение» — у 56,1% детей, «улучшение» — у 31,1% детей, «незначительное улучшение» — у 13,8%, в то время как в группе сравнения — у 36,4%, 33,2% и 30,4% детей соответственно.

Оценка качества жизни у обследованных детей показала отчетливую положительную динамику по основным параметрам в основной группе, в то время как в группе сравнения положительная динамика была незначительной.

Опросник QUALIN I, предназначенный для оценки качества жизни, может быть применен для определения сравнительной эффективности проводимой терапии и различных лекарственных препаратов.

Оптимальный уровень качества жизни, на фоне отсутствия обострения заболевания, является показателем эффективности проводимых лечебных мероприятий. Повышение качества жизни (после лечения) служит интегральным критерием состояния здоровья детей, основанного на субъективной оценке физического, психологического и социального благополучия, а также эффективности медицинских технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ведущими по силе влияния факторами риска развития ЗВУР плода являются плацентарная недостаточность, превышающая в 5,46 раза в сопоставлении с группой сравнения, перинатальные инфекции – 4,67 раза, гестозы – в 3,57 раза, а также признаки ЗВУР по данным УЗИ исследования во II и III триместрах соответственно. Гемодинамические нарушения в фетоплацентарной системе приводят к отставанию основных фетометрических показателей на 2-5 мм, что соответствует разнице в 2-3 недели гестации. Выявлена зависимость массы тела плода от соотношения биохимических маркеров: чем меньше масса тела плода, тем ниже показатели ХГЧ и выше значения АФП ($p < 0,05$).

2. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы зависят от тяжести перинатальной гипоксии. Клинические проявления синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы сопровождались тахикардией в 62%, брадикардией – в 38,6%, глухостью сердечных тонов – в 22,7%, систолическим шумом различной степени выраженности – 28,4%, непостоянными мелкопузырчатыми хрипами – в 34,8% случаев. По данным стандартной ЭКГ транзиторная ишемия миокарда выявлялась у 43,6% новорожденных основной группы и у 8,8% детей группы сравнения, сопровождающиеся достоверным повышением активности кардиоспецифического фермента МВ-КК ($p < 0,01$), зависящей от величины зоны поражения сердечной мышцы.

3. По результатам Холтеровского мониторинга выявлены количественные характеристики аритмии, ее циркадный тип и нарушение ритма в течение суток. В структуре аритмий преобладали гетеротопные нарушения: суправентрикулярные у 73,1% и желудочковые экстрасистолы с дневным типом распределения у 46,2%, а также нарушение проводимости импульса в виде синоатриальной блокады II степени у 7,46%, III степени – у 16,3% и атриовентрикулярной блокады – у 59,7% детей основной группы. Нарушения вегетативной регуляции у новорожденных, перенесших церебральную ишемию, отражают снижение парасимпатических влияний на сердечный ритм с преобладанием уровня симпатического звена регуляции, сопровождающиеся повышением индекса LF/AF. По результатам эхокардиографии гемодинамические нарушения выявлены в виде дисфункции миокарда с уменьшением ударного и минутного объемов, развитием неонатальной легочной гипертензии, а также диастолической дисфункции левого желудочка.

4. Нарушения тканевого энергообмена у новорожденных зависят от формы ЗВУР. Показатели активности ферментов при асимметричной форме свидетельствовали о компенсаторном напряжении анаэробных процессов клеточного энергообмена. При симметричной форме задержки развития наблюдается глубокая митохондриальная дисфункция. Выявленные изменения активности ферментов клеточной энергетики сопровождаются снижением активности СДГ, ГДГ и ЛДГ ($p < 0,05$). При симметричной форме ЗВУР их снижение наиболее выражено, в то же время активность ГФДГ повышается по сравнению с асимметричной формой ЗВУР плода, что отражает компенсаторное напряжение анаэробных процессов.

5. Нарушения клеточного энергообмена протекают на фоне функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, что указывает на биоэнергетическую недостаточность миокарда, сопровождающиеся характерными клиническими проявлениями. Показатели вариабельности сердечного ритма $avNN$ ($r = +0,896$), $SDNN$ ($r = +0,929$), VLF ($r = +0,762$) и средняя с $rMSSD$ ($r = +0,614$), $pNN50$ ($r = +0,685$), LF ($r = +0,312$) и HF ($r = +0,410$) коррелировали с активностью фермента СДГ.

6. Комплексная терапия с использованием L-карнитина и кортексина: элькар по 0,075 3 раза в сутки в течение 2 мес. и кортексина в дозе 0,5 мг в/м в течение 10 дней приводит первоначально к увеличению массы, а затем длины тела. Наиболее демонстративными эти изменения наблюдаются при асимметричной форме задержки развития. Выявлена корреляционная зависимость СДГ с массой ($r = +0,96$) и ростом ($r = +0,97$). По данным ЭКГ у 61,2% (49) детей основной группы уменьшалась частота сердечных сокращений, снижалась реактивность сердечного ритма, улучшались процессы реполяризации миокарда, снижались нарушения ритма и проводимости. В неврологическом статусе «значительное улучшение» отмечалось у 56,1%, «улучшение» - 31,1%, незначительное – у 13,8% детей в сопоставлении с группой сравнения – у 36,4%, 33,2% и 30,4% детей соответственно. Повышение качества жизни детей служит интегральным

критерием состояния здоровья, основанного на субъективной оценке физического, психологического и социального благополучия, а также эффективности медицинских технологий.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.TIB.18.01
UNDER THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

NASIROVA UMIDA FERUZOVNA

**STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM WITH EVALUATION OF
CELLULAR ENERGY EXCHANGE IN THE NEONATE WITH
INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION**

**14.00.09 - Paediatrics
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2015

The subject of the doctoral dissertation is registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number 30.09.2014/Б2014.5.Tib397.

The doctoral dissertation is carried out in the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The full text of the doctoral dissertation is located on the web page of the Scientific Council 16.07.2013.Tib.18.01 under the Tashkent Pediatric Medical Institute at the address: www.tashpmi.uz.

Abstract of the doctoral dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) is located on the web page at the address: www.tashpmi.uz and on the information-educational portal "ZiyoNet" at the address: www.ziynet.uz.

**Scientific
consultant:**

Sharipova Madina Karimovna
Doctor of Medical Science

**Official
opponents:**

Rumina Irina Ivanovna
Doctor of Medical Science, professor

Sukhorukov Vladimir Sergeevich
Doctor of Medical Science, professor,

Shamsiev Fazlitdin Sayfieвич
Doctor of Medical Science, professor

**Leading
organization:**

Federal State Budget Institution "Scientific Center of Children's Health" of the Russian Federation, Moscow

Defense will take place on _____ «__», 2015 at _____ at the meeting of the scientific council number 16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad region, Bogishamol str. 223. Phone/fax: (+ 99871)262-33-14; e-mail: tashpmi@gmail.com).

Doctoral dissertation is registered by the Information-resource Center under the Tashkent Pediatric Medical Institute №02; it is possible to review it at the IRC (100140, Tashkent, Yunusabad region, Bogishamol str. 223. Phone/fax: (+ 99871)262-33-14).

Abstract of dissertation sent out on _____, 2015
(mailing report № _____ from _____ 2015)

A.V.Alimov

Chairman of the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

E.A.Shomansurova

Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

D.I.Ahmedova

Chairman of the scientific seminar under the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

ANNOTATION OF DISSERTATION

Topicality and demand for the subject of the dissertation. The intrauterine growth retardation (IUGR) is one of the significant problems of pediatrics. According to the data of the World health organization in 5-20% of newborns IUGR is a reason for adaptation disorder in the neonatal period and development of children in the further life. From a position of the modern medical science the retardation of intrauterine neonate development is considered as disease accompanying by serious disenergetic disorders.

The state of cellular energy metabolism in the newborns with retardation of intrauterine development found all over the world, region and our republic provides promotes to performance of the researches on identification of adaptability of the cardio-vascular system as well as assessment of the value of risk factors for occurrence of retardation of intrauterine fetal and neonate development. Thus determination of the definitive characteristics of the day electrocardiographic monitoring in diagnosis of the cardiac rhythm and conductivity disorders, syndrome of disadaptation as well as identification of the enzymes of cellular energy metabolism has become actual investigations in the area of pediatrics.

Under the conditions of the syndrome of desadaptation of the cardio-vascular system of newborns due to damage of the cerebral mechanisms regulating its activity in intrauterine or intranatal hypoxia, and about the risk of pathological states being out of frames of perinatal period is known considerably less. It should be noted that for determination of diagnostic criteria for desadaptation of the cardio-vascular system and mitochondrial dysfunction on the basis of comparison of the results of functional and cytochemical investigations with clinical symptoms there is required development of the scientifically grounded recommendations for improvement of diagnostic and therapeutic standards. Besides, it is necessary to background the complex of correcting therapeutic measures with use of critical analysis of the present approaches and the current scientific methods.

Realization of the above mentioned scientific investigations shows significance of the works performed for investigation of the cardio-vascular system with assessment of the cellular energy exchange in the neonates with retardation of the intrauterine development. The investigations directed to the development and practical usage of the methods of assessment of the associated changes in the central nervous and cardio-vascular system associated with small body mass in birth. This is important criteria of the significance of the dissertation work theme.

This dissertation directed to the realization of the tasks presented in the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan № DP-1096 «About additional measures for Maternal and Child Health protection, formation of the healthy generation» from 13 of April 2009 and Decree of the President of the Republic of Uzbekistan № DP-1144 «About Program of measures for further strengthening and increase efficacy of the work performed for improvement of

the reproductive health of the population, birth of the healthy child, formation of physically and mentally development generation for 2009-2013» from 1st of July 2009, implementation of which will improve the quality of the medical care rendered to children and to low infant mortality in the republic as whole.

Conformity of research with priority directions of the development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan. This work was performed according to the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan SSTP-9 "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases".

Review of international scientific researches on the dissertation theme.

The problems of the cellular energy exchange in the newborns with intrauterine growth retardation and their effect on the cardio-vascular system have been studied by the leading scientific-research centers all over the world. In such scientific-research center as the Clinic Charite (Germany), the Medical University of Vienna (Austria), Heart Hospital (Great Britain), American College of cardiology, American heart Association, North American Society for Pacing and Electrophysiology (USA), The Children's University Hospital (Ireland) there have been carried out large-scaled research investigations.

In the researches performed there were received the following results: because of desadaptive states of the cardio-vascular system due to hypoxia the asynchronism of the function of the left and right heart departments developed, one of the signs of which was development of the cerebrocardial syndrome with disturbance of the rhythm and cardiac conductivity (Charite, Germany); It has been proved that small body mass at birth may be associated with increased risk of the sudden death at the young age as well as development of the life threatening arrhythmia and cardiovascular pathology in the further life that requires performance of Holter monitoring (American College of Cardiology – ACC, American Heart Association – AHA and North American Society for Pacing and Electrophysiology); It has been grounded that metabolic disorders of plastic and energetic supplying of the tissues in retardation of the development due to chronic tissue hypoxia provided development of the mitochondrial dysfunctions expressed in the neonates. It has been also determined that children having moderate disorders of the cellular energetics and low adaptation reserve (The Children's University Hospital, Dublin, Ireland).

Today in the field of world neonatology the assessment of the functional state of the cardiovascular system and stage of the activity of the cellular energy exchange in the neonates with retardation of the intrauterine development and optimization of the methods of treatment as well as receiving of the full valuable information about compensatory abilities of newborns and development of effective therapeutic methods, disorders revealed are considered priority scientific directions. Besides, there have been organized researches for the development of precise parameters for the optimization of the functional state of the cardiovascular system and stage of the activity of cellular energy exchange in the newborn with retardation of the intrauterine development and methods of treatment, for improvement of the methods of diagnosis and therapy

of the adaptive possibilities of the cardio-vascular system in the newborns on the basis of use of the Holter monitoring in the regional conditions.

Degree problem study. Foreign and domestic authors made a significant contribution to the study of the adaptive capabilities of infants with developmental delay.

Certain success was achieved in the study of the cardiovascular system in this category of children. The results of these studies reveal a significant tension in compensatory-adaptive mechanisms, manifested a variety of clinical signs (Deal B., Joihnsrude Ch., Buck S. 2004). Along with them there are identified some maladaptive response of the cardiovascular system of the newborn (Goulene K., Stramba-Badiale M., Crotti L. et al. 2005).

Despite the large number of publications there are few works devoted to the adaptation of the cardiovascular system on the background of perinatal damage of the central nervous system using modern research methods - Holter monitoring (LM Makarov, Kisileva II, Long VV 2006).

In the Republic of Uzbekistan the investigations performed showed that the fetal hypoxia resulted in disturbance of the vegetative regulation of the cardiovascular system and reduction of the energy potential of the cardiomyocytes that was confirmed in the morphological changes of the neonatal myocardium (Khasanova S.S., 2002; Mukhamedova Kh.T., 2005).

According to V.S.Suhorukova (2011) the role of tissue hypoxia that develops in various organs and tissues of the body as a result of failure of biological oxidation, violations of ATP synthesis, providing energy functions and plastic processes in the mitochondria of cells especially in infants with retardation of development.

Improving the efficiency of the care for children with retardation of development make it necessary to justify the use of pathogenic agents that enhance cell energy exchange for correction of metabolic disorders.

Foregoing identified the relevance of this research.

Connection of the dissertational research with the thematic plan of scientific-research works is reflected in following projects:

The grant innovative project of young scientists AYoSS-2 «State of cardiovascular system with evaluation of cellular energy exchange in the neonate with intrauterine growth retardation».

The purpose of the research is to explore functional state of the cardiovascular system and to evaluate the level of activity of cellular energy exchange in infants with intrauterine growth retardation with subsequent optimization of therapies.

To achieve this goal, the following **research tasks** are assigned:

to determine the contribution of risk factors that lead to fetal and newborn growth retardation;

to identify the adaptive capacity of the cardiovascular system in newborns;

to define the role of the daily electrocardiographic monitoring in the diagnosis of maladjustment syndrome and disorders of rhythm and conduction of the heart;

to assess the level of enzyme activity of cellular energy exchange in children;

to compare the results of the functional studies and cytochemical symptomatic diagnostic criteria for establishing syndrome of maladaptation of the cardiovascular system and mitochondrial dysfunction;

to background an approaches and evaluate the effectiveness of adjuvant therapy, correcting the violations found in children.

The object of the research were 316 infants born of 316 mothers from the 1264 pregnant sample profiles.

The subject of the research - venous blood and serum to determine the activity of energy exchange enzymes, MB-creatinkinase, (MB-CK), non-invasive determination of cardiac hemodynamics, objective and subjective assessment of the cardiovascular system, clinical evaluation of perinatal lesions of the central nervous system (CNS), evaluation of the quality of life of the examined children.

Methods of research. The study applied anthropometric, biochemical, clinical-functional (echographic, cardiographic, Holter monitoring, echocardiography, cytochemical methods of research), special methods (the study of quality of life of children with IUGR) and statistical methods.

The scientific novelty of the dissertational research consists of the following:

for the first time on the basis of a comprehensive analysis there have been defined biochemical and ultrasound markers of intrauterine growth retardation, depending on the length of gestation;

determined that the hemodynamic disturbances in the mother-placenta system combined with changes of biochemical markers are early signs of fetal growth retardation;

determined the effect of perinatal hypoxia on the severity of the central nervous system, depending on the form of IUGR;

found a disturbance of the adaptation of the cardiovascular system, depending on the severity of perinatal lesions of the nervous system. To evaluate the adaptive capacity of the cardiovascular system there was used daily Holter monitoring. There was determined the heart rate variability in newborns;

shown the features of arrhythmias and cardiac conduction, accompanied by clinical and electrocardiographic evidence of ischemia-hypoxia myocardial damage;

shown high information content of the test reports that reflect the mitochondrial function, allowing study the state of cellular energy exchange in this category of newborns. Established signs of mitochondrial insufficiency in children with various forms of growth retardation. It was revealed that changes in the activity of cellular cytochemical indicators of energy exchange reflect the depth of metabolic disorders in infants with growth retardation;

given pathogenetic rationale for the correction of mitochondrial failure in infants with growth retardation with drugs affecting different levels of metabolism;

evaluated the effectiveness of complex metabolic therapy with drugs that have a synergistic effect on the «target» organs. It is shown that on the

background of metabolic therapy there was noted increased activity and the number of mitochondria, leading to increased growth-weights in newborns with intrauterine growth retardation. Score is possible to establish the nature and extent of the impact on the severity of the means of structural and functional disorders of the central nervous system in newborns surveyed;

use of energotropic drugs in combination with neurometabolic means, contributed to the improvement of motor activity and correction of neuronal damage, the positive dynamics in the restoration of cardiac rhythm and conduction, the rate of increase in weight and growth indicators, which greatly increases the adaptive capacity of children with growth retardation.

Practical results of the research are the following:

performed analysis of frequency of occurrence of IUGR in neonates according to the data of the National Perinatal Center has identified the need for carrying out research aimed at optimizing the care for LBW infants;

by the results of studies we obtain new data on the features of adaptation of the cardiovascular system in infants with growth retardation depending on the degree of perinatal lesions of the central nervous system;

defined indicators of heart rate variability, the results of Holter monitoring in healthy newborns. For practical health care there is shown high information of daily monitoring in the early diagnosis of syndromes of disadaptation of cardiovascular system. The proposed methods using daily monitoring programs have enhanced diagnostic capabilities and clinical ECG to identify the risk of transient myocardial ischemia and rhythm and conduction disorders in infants with growth retardation. There is showed high diagnostic value of cytochemical analysis of enzymes in the peripheral blood to assess intracellular energy exchange.

results of the study substantiated the need for a complex metabolic therapy to correct the disorders revealed.

developed an algorithm for the diagnosis and treatment, providing clinical and syndromic features and clinical severity of the disadaptation processes.

the use of complex metabolic therapy aimed at restoring intracellular energy processes leads to improved weight and growth indicators, correction rates of psychomotor development, improve exercise tolerance, preventing the development of metabolic disorders.

evaluation of the quality of life by «QUALIN» special questionnaire had been held. Children aged 3 and 6 months with growth retardation showed a marked improvement in the basic parameters: the behavior and communication, the ability to be alone, family environment, psychological development and physical health of those who received the metabolic therapy compared with children who underwent (traditional) standard therapy.

Reliability of obtained results based on the fact that the methods of solving the problems discussed in the dissertation are based on the current scientific and practical ideas and approaches, diagnosis and treatment of infants with growth retardation. All digital research data processed using modern computer technology.

Theoretical and practical value of research results. The theoretical significance of the results of the study is that formulated scientific positions, conclusions and proposals make a significant contribution to the study of adaptive mechanisms of the pathogenesis of the cardiovascular system in infants with growth retardation occurring in a transferred cerebral ischemia. Identified features of the state of cellular energy exchange reveals new aspects in understanding disenergy conditions and opportunities in the development of methods for therapeutic correction of cellular dysfunction. Certain results can be used to improve curriculum in preparing students, masters, clinical residents on the diagnosis and treatment of low birth weight infants.

The practical value is that the detected ultrasound and biochemical markers of IUGR of fetal indicate the need to select the maternity hospitals. The results obtained allowed the study to develop an algorithm phased diagnostic posthypoxic cardiomyopathy in infants with developmental delay, recommended for implementation in practice of medical institutions at various levels.

Based on the results of practical health care there are offered conclusions and recommendations that allow prevention activities. The comprehensive therapy is aimed at early treatment processes of disadaptation of cardiovascular disorders and cellular energy exchange in newborns with growth retardation. The use of combination therapy significantly increases the effectiveness of treatment, leveling the possible complications and the risk of delayed rhythm and conduction disorders in children.

Realization of study results. Results of the study presented in the form of guidelines «Maladjustment syndromes of the cardiovascular system in neonates with intrauterine growth retardation»; «The effectiveness of correction of disorders of cellular energy exchange in newborns with intrauterine growth retardation», (conclusion number 8Н-д/32 of 18.12.2014 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan) and introduced into the clinical practice of Fergana, Samarkand and Republican perinatal centers allowing optimization of the diagnosis and as a result of treatment to reduce development of posthypoxia cardiomyopathy by 27.6% in the newborns with intrauterine growth retardation.

Approbation of work. The main provisions contained in the dissertation presented and reported at scientific conferences, including 6 international congresses, conferences, in particular I International Congress of Perinatal Medicine (Moscow, 2011), scientific-practical conference «Integration of knowledge in cardiology» (Moscow, 2012), XI Russian Congress «Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery» (Moscow, 2012), at the VIII Annual Congress Perinatal Medicine (Moscow, 2013), at the VIII Annual Congress of Perinatal Medicine (Moscow, 2013), an international symposium national model of maternal and child health in Uzbekistan: «Healthy mother - healthy child» (Tashkent, 2011) and two national conferences In particular, «Medical and organizational aspects of assistance to children and adolescents» (2011, Tashkent); «Actual problems of neonatology, improving newborn care in outpatient and inpatient settings» (Tashkent, 2011).

Publication of results. On the topic of the dissertation there have been published 27 scientific publications, including 6 articles in the international scientific journals.

Dissertation structure and volume. The dissertation consists of an introduction, six chapters of own researches, conclusions and practical recommendations, list of literature references, 200 pages of computed text, 34 tables and 13 figures.

MAIN CONTENT OF DISSERTATION

In the introduction, Defined topicality and level of knowledge of the problem; communication research with the thematic research plans; justify the purpose and objectives of the study; basic provisions for the defense; scientific novelty and practical significance of the results for health; approbation of the work; structure and scope of the thesis.

The first chapter of the dissertation, an analysis of modern literature on the adaptation of cardiovascular system in neonates with intrauterine growth retardation. The role of modern functional studies in the diagnosis of posthypoxic defeat of cardiovascular system. The estimation of hemodynamic characteristics on the results of echocardiography (EchoCG).

The features of cellular energy exchange in the newborn. THERE RAE Presents data on the results of the correction of mitochondrial dysfunction in these patients.

Given debated issue requires further research.

The second chapter of the dissertation presented the material and methods.

The basis of the research results of examination was 316 pregnant women and newborns.

The study group included 158 clinical observations birth of children with developmental delays, the group consisted of 158 infants without evidence of IUGR. Among the main group of newborns diagnosed in 131 asymmetrical shape, 27 symmetric form of developmental delay.

Assessment of children at birth was performed using the Apgar scale on the 1st and the 5th minute of life, biological maturity - on a Ballard scale. The nature and severity of perinatal disturbance of CNS was established in accordance with the classification of perinatal lesions of the nervous system in infants proposed by Russian association of the specialists of perinatal medicine (2000).

Examined infants were matched for gestational age: children with asymmetric form - 36-37 weeks, with a symmetrical shape IUGR matched gestational age 35-36 weeks, the comparison group - 38-40 weeks.

Anthropometric data of examined newborns characterized by the following indicators: children with IUGR symmetrical form averages birth weight amounted $2434,9 \pm 73,3$ g, length - $44,9 \pm 0,78$ cm, head circumference - $32,4 \pm 0,36$ cm, chest circumference - $31,0 \pm 0,46$ cm; children with asymmetric shape respectively $2372,9 \pm 31,3$ g, $47,1 \pm 0,22$ cm, $32,4 \pm 0,16$ cm and $30,8 \pm 0,21$ cm; the children

of the control group - respectively $3909,7 \pm 27,0$ g, $53,2 \pm 0,12$ cm, $33,9 \pm 0,08$ cm, $32,7 \pm 0,09$ cm.

Follow-up of children of the main group carried out within 6 months of life.

Statistical processing of the data was performed using the software package «Statgrafic», including traditional methods of variation statistics and correlation analysis. The results presented average values. The degree of significance of differences between groups was assessed by Student's t-criterion. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The third chapter of the dissertation presents the results of evaluation of perinatal risk factors causing intrauterine fetal development in pregnant women. Revealed that the highest relative risk for IUGR observed in FPI, which was 5.46 times higher than in the group with normal pregnancy. TORCH-infection complex impact strength was higher than 4.67 in comparisons with the control. Risk ratio at manifestations of preeclampsia, proteinuria and hypertension ranged from 3.21 to 3.57, indicating a direct relationship between these conditions and the severity of their impact. The risk of IUGR due to malnutrition, anemia and syndrome "steal" one of the twins fetus was higher by 1.6; 1.93 and 1.33 times, respectively, compared with the control group.

Thus, the frequency of children born with IUGR varied widely and depended on factors preceding to their development. Comparative evaluation of prenatal ultrasound examination of the fetus in terms of 15-20 weeks' gestation by major fetometrics allowed to register lag biparietal diameter of 3-5 mm, the length of the femur 2-6 mm, the average diameter of 7-11 mm abdomen compared with those with physiological pregnancy.

At the symmetric form of IUGR of fetal imbalance between the state of blood flow in the right and left uterine arteries and umbilical artery was manifested in the second trimester of pregnancy, when the asymmetric - in the second, third trimester. He was regarded as a gradual transition from the first degree of hemodynamic disturbances in the second, which led to delays fetometrical indicators since the end of the second trimester of pregnancy.

The study of biochemical parameters AFP / hCG in the examined pregnant women showed that early clinically significant IUGR fetus are the levels of hCG decrease have been identified for between 15-20 weeks of gestation, namely, the smaller the mass of the fetus, the lower rates of hCG and higher rates of AFP ($p < 0,05$).

Result of research found that infants with IUGR have an asymmetric shape Apgar score of 6-8 points, with a symmetrical shape - 6-7, in the comparison group, the majority (131 children - 82.9%) - 6-7 (in 27 children - 17.1%) - 8-10 points. Translated in the intensive care unit needed 53 children with IUGR (33.5%), the second stage of nursing translated 105 children with IUGR (66.5%).

Examined infants had evidence of hypoxic-ischemic lesion (HIL) of CNS varying degrees of severity. In 158 children of core group mild form of HIL CNS was detected in 35 neonates (22.2%), mid - 84 (53.2%), severe degree in 39 (24.6%).

In 13 (48.1%) neonates with symmetric and 3 children (2.3%) with an asymmetric form of IUGR detected hypoxic-hemorrhagic lesions of the central nervous system with symptoms of intraventricular subependymal hemorrhage, in the comparison group of children was not.

Thus, in children with IUGR noted symmetrical form heavier perinatal CNS lesions than in neonates with asymmetrical form of IUGR and the comparison group.

Among the perinatal CNS syndromes in newborns with IUGR prevailed depression syndrome, identified in 88 (55.7%) neonates main group - 64 of 131 (48.8%) with an asymmetric shape and in 24 out of 27 with a symmetrical shape IUGR (88, 9%) in the control group - in 22 of 158 (13.9%).

Motor activity was reduced in 67 (42.4%) neonates with IUGR. Muscle tone was changed for all the children of the main group, and muscular hypotonia was present in 106 (67%), and muscle hypertension - in 52 (33%). It should be emphasized that all newborns with IUGR symmetrical shape was observed muscular hypotonia, which took place against the background of hypoxic-ischemic and hypoxic-hemorrhagic CNS.

According to the results of neurosonography hypoxic-ischemic CNS disease characterized by hyperechoic foci localized in periventricular structures. When hypoxic-hemorrhagic CNS disease on a background of diffuse periventricular echogenicity increase brain structures revealed the individual echo-positive education.

In children with an asymmetric form of IUGR this symptom was observed in 82 children (62.6%). All newborns in a core group and comparison group were noted hyporeflexia and quick exhaustion of unconditioned reflexes. Among neonates in the main group of 40 children (25,3%) increase in locomotor activity was observed in the control group - 19 (12%).

In 63 (39.9%) neonates with IUGR (symmetric shape - at 27, that all the children of this subgroup, with asymmetric shape - 36 - 27.5%) were identified syndrome of vegetative-visceral disorders that manifest violation of microcirculation, thermoregulation and motility of the gastrointestinal tract (GIT).

Increased neuro-reflex excitability syndrome was observed in 40 children with IUGR (25.3%) (asymmetric shape - 37 of 131 - 28.2%, with a symmetrical shape - 3 of 27 - 9%) in the comparison group - in 19 children (12%). This syndrome in response to stimuli (touch, swaddling) is manifested in the form of irritable high cry, tremor of limbs, large-sweeping movements of the limbs, general restlessness, tremors, tilting the head back.

The fourth chapter of the dissertation devoted to the peculiarities of adaptation of the cardiovascular system of newborns with intrauterine growth retardation, and the awareness of Holter monitoring in the study of cardiac rhythm and conduction of children.

Study of adaptive capacities of the cardiovascular system in neonates with IUGR showed that in the medium-heavy and severe perinatal CNS signs of maladjustment manifested in 1-3 days of life, pale skin or peripheral cyanosis during crying and / or feeding in 48.1% lability of heart rate with a tendency to tachycardia in 62.0%

(episodes of heart rate (HR) at rest more than 180 per minute), rarely bradycardia in 38.6% (episodes resting heart rate less than 90 min), mainly in children with a symmetrical shape (Fig. 1), voiceless heart tones at 22.7%, systolic murmur of varying severity in 28.4%, fickle finely wheezing in 34.8% of cases.

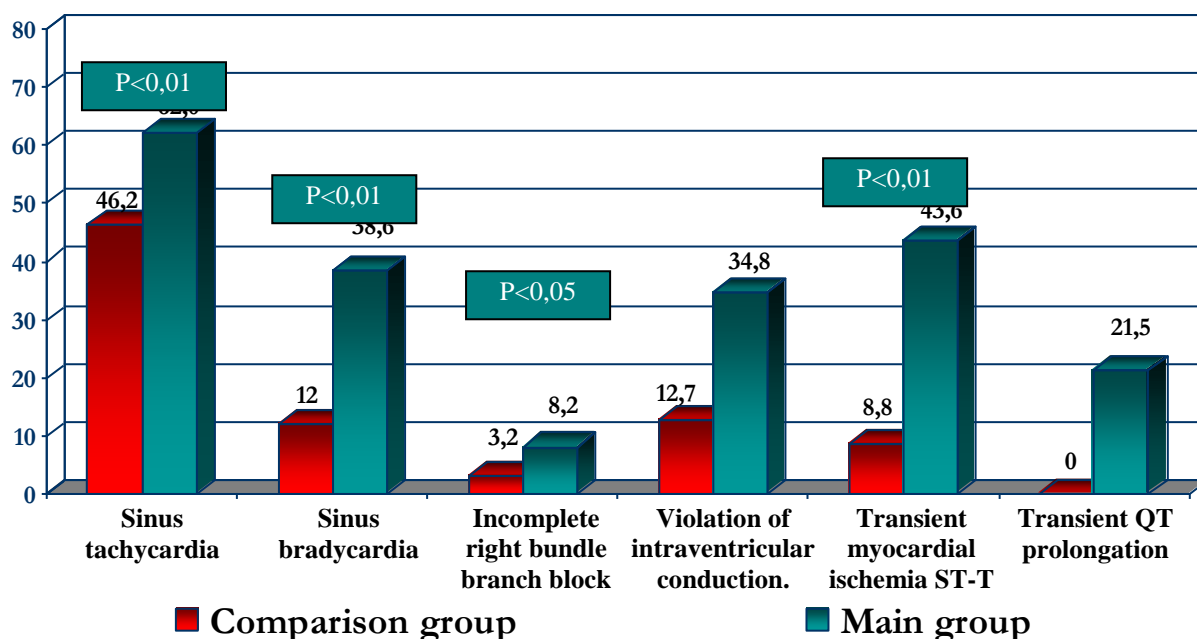


Fig. 1. Maladjustment syndromes of the cardiovascular system

According to the data from the children of the main group was significantly more frequently observed rhythm and conduction disturbances, changes in metabolic processes in the myocardium: T wave inversion, dislocation of ST segment compared with the comparison group.

For 4-5 days on the ECG rhythm and conduction disturbances were accompanied by changes of the T wave, mixing ST-segment relative to the contours of more than 1 mm in the standard leads, ST-T changes, rarely signs of overload of the left and right heart. The characteristic feature of it is high "coronary" positive isoelectric or negative T wave abnormalities revealed ventricular QRS complex in a variety of strains and splitting his teeth, which were persistent. The frequency of detection of ischemic changes were accompanied by deterioration of the child.

Thus, the results of the study showed that the most characteristic clinical signs of the syndrome of disadaptation observed simultaneously with ECG changes are tachycardia, bradycardia, systolic murmur, voiceless heart tones and symptoms of circulatory failure as a non-permanent scattered wheezing and respiratory depression in the paravertebral and lower of the lungs

Investigation of MB-creatine kinase content in examined patients serum showed enhancement of its activity in core group of children $154,2 \pm 6,5$ U/L, compared with the control group $87,2 \pm 3,2$ U/L ($p < 0,01$), indicating that the effect of perinatal hypoxia on improving cardiotropic enzyme in the blood of newborns.

For more in-depth study of the impact of transient myocardial ischemia in the child's condition and the possible development of life-threatening arrhythmic conditions 80 newborn held Holter monitoring.

The comparative analysis of standard ECG and 24-hour Holter monitoring revealed the advantages of the latter. Active heterotopic violation education pulse recorded only Holter. (tab. 1)

Table 1

Characterization of heart rate on Holter electrocardiogram monitoring in infants with developmental delay

Type of violation		I subgroup (the asymmetric shape) (n = 67)	II subgroup (symmetrical shape) (n = 13)
<i>Nomotopic</i>			
Sinus tachycardia, the average heart rate (beats/min)		170,57±0,6	168,24±0,8
Sinus bradycardia, mean heart rate (beats/min)		-	100,00±1,47
Migration of supraventricular pacemaker, episodes per day		3,1±3,3	3,62±0,89
<i>Heterotopic</i>			
Supraventricular extrasystoles			
Single frequency per day	Wake	12,62±1,2	9,15±2,7
	Dream	3,40±0,2	3,69±1,0
Man, per night	Wake	2,36±0,14	-
Ventricular extrasystoles			
Single frequency per day	Wake	4,27±0,19	-
	Dream	1,54±0,28	1,63±0,68
Man, per night	Dream	1,2±0,04	-

Among heterotopic cardiac arrhythmias most frequently detected supraventricular extrasystoles - at 73.1% (49) children subgroup I and 61.5% (8) newborn subgroup II, with day type distribution in both groups. PVCs more than 2 times more common in infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system as compared with children with hypoxic-hemorrhagic lesions of the central nervous system (23.0% (3)). Nomotopical disturbance formation pulse (sinus tachycardia, sinus bradycardia, supraventricular pacemaker migration) often found in children subgroup II in 46.1% (6) compared with newborn subgroup I in 28.3% (19).

Conduction abnormalities identified during the 24-hour ECG recording: sinoatrial block II degree was found in 5 babies from subgroup I and III degree sinoatrial block 2 times more often observed in children subgroup II, while on a

standard ECG this type of violation rhythm was not detected in any of the patients (tab. 2).

Table 2

Feature conductivity according to Holter electrocardiogram in infants with intrauterine growth retardation

Type of disturbance		I subgroup (the asymmetric shape) (n = 67)	II subgroup (symmetrical shape) (n = 13)
Sinoatrial block	II degree in sleep	7,46% (5)	-
	III degree	8,9% (6)	15,3% (2)
I degree of atrioventricular block		59,7% (40)	38,5% (5)
Duration		1 h 56 min – 17 h 28 min	4 h 15 min – 8 h 57 min
Rhythm pause, max, ms	Wake	58,2% (39) 631,0±22,5	53,8% (7) 836,8±13,2
	Dream	43,2% (29) 731,20±49,1	61,5% (8) 819,7±72,8

Holter monitoring allowed not only to detect the presence of AV block, but also to determine its duration. So, I degree atrioventricular block met in 59.7% (40) children subgroup I and 38.4% (5) neonatal subgroup II, the maximum duration was observed in infants subgroup I (17 hours 28 minutes).

In order to establish the diagnostic value of QM in identifying violations of vegetative regulation in newborns with perinatal hypoxia were analyzed daily HRV in both treatment groups and the control group.

In evaluating the use of temporary and HRV spectral analysis. Obtained by comparing the performance results are summarized in Table 3.

Table 3

Results of comparisons of spectral analysis of heart rate variability in the target groups

Parameters	I subgroup (n=67)	II subgroup (n=13)	Comparison group (n=27)
avNN, ms	396,2±10,5	376,3±10,2*	430,1±14,8
SDNN, ms	43,5±3,7	37,2±5,9*	54,7±4,4
rMSSD, ms	16,3±1,9	15,6±2,7	18,9±1,8
pNN50, ms	0,67±0,3	0,54±0,2	0,95±0,2
VLF, ms ²	376,1±20,1	373,4±12,2	382,1±8,5
LF, ms ²	91,6±7,9	83,1±6,6	85,7±3,2
HF, ms ²	18,6±1,8*	20,1±3,1*	27,4±1,8
LF/HF	7,5±0,27*	6,4±0,23*^	3,12±0,12

Note: * - significance of data compared with the control (P <0.05);

^ - The accuracy of the data between groups 1 and 2 (P <0.05)

As follows from the data in infants with developmental delay, perinatal CNS disease (I and II subgroups), recorded lower rates avNN, SDNN, rMSSD, pNN50 compared to the control group.

In subgroup I figure HF was significantly lower than in the control group ($P < 0.05$). This has led to an increase in both subgroups vagosympathetic balance index ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively). According to the classical clinical and physiological interpretation, HF ratio reflects the severity of respiratory sinus arrhythmia and the level of parasympathetic influences in the regulation of heart rate. Hence, these data are consistent with the results of a number of authors and suggest that the focus group as a whole there was a decrease of parasympathetic effects on heart rate at a constant level of the sympathetic component of regulation. This is reflected in the increase in the index LF/HF.

Thus, the daily monitoring of Holter helped identify arrhythmias and conduction of the surveyed children, to predict the risk of their development, which is of great importance in the prevention of life-threatening arrhythmias in the next few months of life.

The study of these echocardiographic examination showed that the mean values of hemodynamic parameters in the intervention group significantly differed in the basic quantities characterizing SF - ejection fraction (EF), fractional shortening (FS), the average velocity of circulatory contraction of the fibers of the LV myocardium (MVCF). Hemodynamic abnormalities in infants with developmental delay, perinatal hypoxia, manifested as myocardial dysfunction with a decrease in stroke and minute volumes and the development of neonatal pulmonary hypertension, while maintaining normal myocardial contractility and left ventricular diastolic dysfunction, which is consistent with a number of researchers (Kharenko AB et al., 2006).

Based on the pooled analysis for functional studies, we developed an algorithm for the diagnosis of syndromes of disadaptation of the cardiovascular system in infants with developmental delay, perinatal lesions of the central nervous system in order to prevent possible violations of rhythm and conduction in the subsequent periods of life.

The fifth chapter of the dissertation reflects the state of cellular energy exchange in infants with developmental delay.

The study of cellular energy revealed a decrease in the activity of the enzymes studied in neonates main group compared with the control. In this case, the activity of enzymes in infants with symmetrical form of intrauterine growth retardation was significantly lower (tab. 4).

Evaluating the results, it should be noted that the activity of enzymes in the majority of the investigated main group decreased in comparison with the greater control in children with growth retardation symmetrical shape (significant differences are defined in terms of the activity of succinate dehydrogenase (SDH), glutamate dehydrogenase (GDH) and lactate dehydrogenase (LDH)). At the same time, the activity of α -glycerophosphate dehydrogenase (GPDH) in children with symmetrical form was higher as compared with the asymmetrical form of the delay (where this index significantly different from the control), which is consistent with OL Chugunova et al. (2012).

Table 4.

**Indicators of activity of enzymes of energy metabolism
in newborns with IUGR**

Enzyme activity	Forms of IUGR		Comparison group (n=27)
	Asymmetrical (n=131)	Symmetrical (n=27)	
SDH, cu	18,67±0,46*	18,26±0,54**	22,29±0,14
GDH, cu	14,20±0,47*	13,70±0,8**	14,90±0,27
GPDH, cu	13,10±0,93**	14,10±0,36*	15,10±0,25
LDH, cu	18,90±0,44*	17,59±0,91**	21,27±0,64
GPDH / SDH (K1)	0,77±0,03*	0,78±0,02**	0,68±0,01
GDH / SDH (K2)	0,79±0,03*	0,70±0,03**	0,67±0,01
GPDH / GDH (K3)	1,0±0,04	0,98±0,07	1,0±0,02

Note: * - significance of data compared with the control (* - P <0.05; ** - P <0.01).

Identified mitochondrial dysfunction also accompanied by changes in cardiovascular system, indicating that bioenergy myocardial insufficiency.

The study of the association between HRV and the activity of enzymes of energy metabolism in newborns with IUGR showed a strong direct correlation relationship with SDH indicators avNN (r = + 0,896), SDNN (r = + 0,929), VLF (r = + 0,762) and average with rMSSD (r = + 0,614), pNN50 (r = + 0,685), LF (r = + 0,312) and HF (r = + 0,410).

Obtained data have defined the need to study the impact of drugs on energotropic energy exchange processes in children with various forms of developmental delay and functional changes in the cardiovascular system.

The sixth chapter of the dissertattion devoted to the justification and impact of adjuvant therapy on different levels of the pathogenesis of delayed development of the newborn. Taking into account the exceptional importance of the use of drugs with synergistic effect on improving the processes of tissue respiration and oxidative phosphorylation for energy release organic compounds and ATP production in the body, developed therapeutic strategy, provides for the appointment of L-carnitine (Elkar) in combination with cortexin having neuroprotective.

To study the efficiency of complex metabolic therapy, conducted a simple comparative prospective study randomized: depending on the form and severity of IUGR perinatal CNS involvement surveyed newborns who were matched for weight, gestational age, Apgar scores and signs of transient myocardial ischemia were divided into two subgroups A and B.

Subgroup A included 80 neonates (67 neonates with asymmetrical and 13 children with symmetrical form), which in addition to Elkar per os for 2 months. (0,075 g (10 drops) 3 times a day at a daily dose of 0.225 g) was administered Cortexin 0.5 mg im №10.

In subgroup B included 78 neonates (64 neonates with asymmetrical and 14 children with symmetrical form IUGR), which is assigned the standard therapy.

Standard therapy included the presence of clinical manifestations of posthypoxic cardiomyopathy (tachycardia, bradycardia, signs of transient myocardial ischemia on ECG, left ventricular dysfunction on echocardiography) limit the load on the infusion of 20-30% of the estimated on a given day.

Therapy consisted of 10% glucose solution, dopamine, riboxinum, ascorbic acid, pentoxifylline, piracetam, digoxin.

To evaluate the effectiveness of therapy in 2.5 months. upon its completion was held control analysis of enzymes energy exchange (Fig. 2) and anthropometric parameters of both groups (tab. 5).

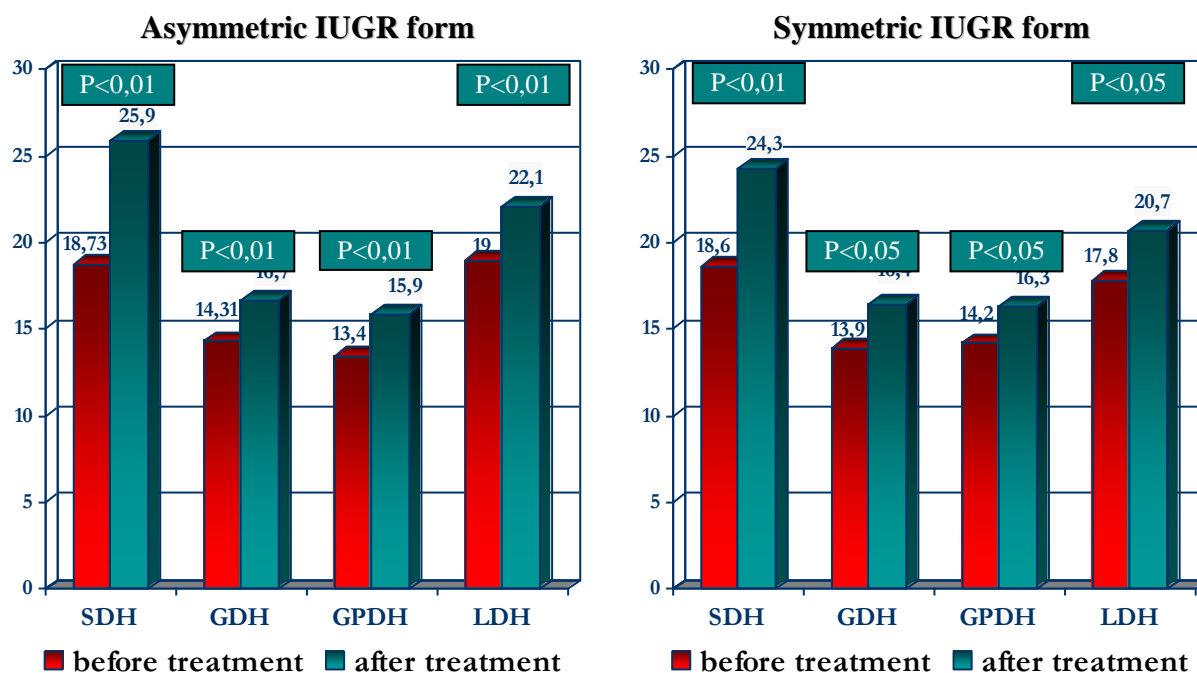


Fig. 2. Dynamics of cytochemical indicators after 2.5 months using the complex therapy in children depending on the form of developmental delay

**Table 5
Dynamics of anthropometric parameters 2.5 months of application of complex therapy in children depending on the form of developmental delay**

Indicators	IUGR, asymmetrical form M±m (n = 67)		IUGR, symmetrical form M±m (n=13)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Body weight, g	2372,9±43,4	4416,0±18,0*	2434,9±99,13	4212,0±98,7*
Body length, cm	47,1±0,25	54,3±0,4*	44,9±0,70	52,1±0,3*
Head circumference, cm	32,4±0,23	36,5±0,4*	32,4±0,37	35,2±0,4*
Bosom, cm	30,8±0,29	35,6±0,5*	31,0±0,41	35,1±0,41*

Note: * - the accuracy of the data between the parameters before and after treatment (* - p < 0.001)

As can be seen from the presented data during the treatment improves not only the performance of cellular energy, and anthropometric data, which after the completion of metabolic therapy at the age of 2.5 months of age-adequate. Subsequent measurement cytochemical indicators showed that after treatment of metabolic enzyme activity of cellular energy exchange significantly increased. At the same time indicators LDH largely increased when asymmetric form. As a result of the correlation analysis revealed a direct relationship cytochemical indicators and anthropometric data. So the content of LDH had a direct correlation with body weight ($r = + 0,96$) and growth ($r = + 0,97$). (fig. 3).

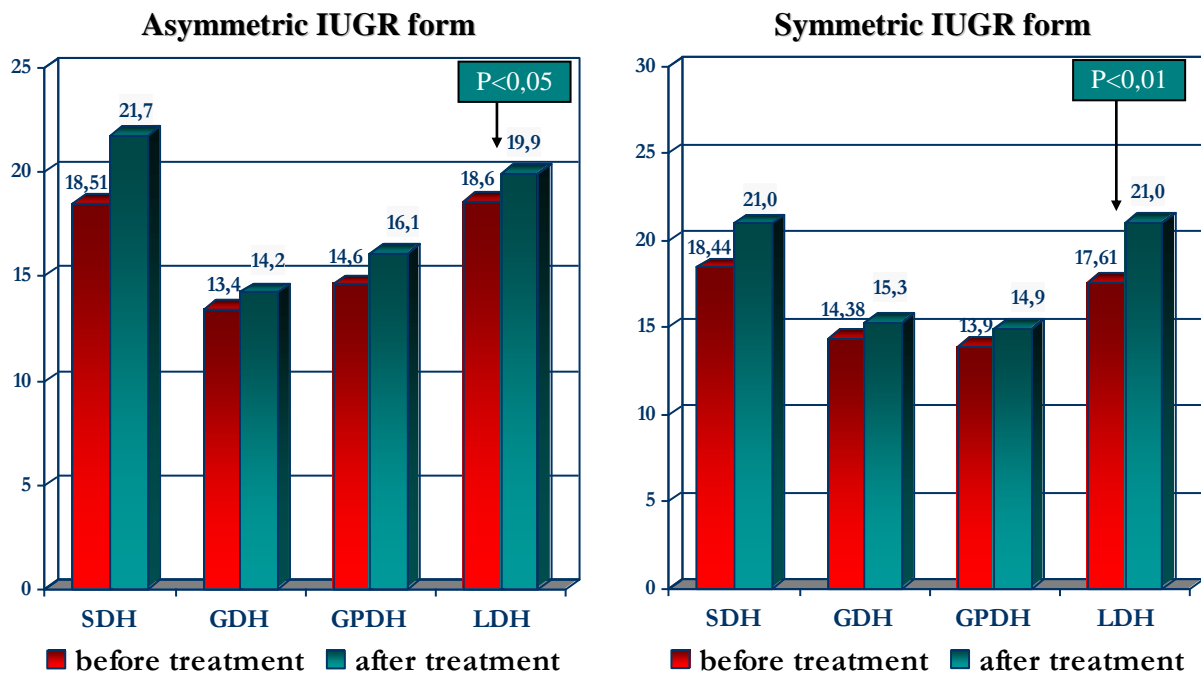


Fig. 3. Dynamics of cytochemical indicators after 2.5 months using the standard therapy in children depending on the form of developmental delay

Evaluation of the health status of children in the group B showed that standard therapy, an increase in anthropometric parameters, but the latter did not reach the age data.

According to the ECG in 68.7% (55) of newborns with IUGR complex therapy reduce the signs of electrical instability of the myocardium, the severity of intraventricular blocks, to improve the process of repolarization. In the comparison group ECG data changes by the end of the first month of life persisted in 76.2% (61) children.

The absence of significant positive dynamics under the influence of standard therapy confirmed the need for additional methods of correction. (tab. 6)

In both groups of infants with treatment in the late 2nd - early 3rd week noted the positive dynamics of clinical symptoms: pallor and cyanosis decrease in skin, restoring the sonority of heart sounds, the disappearance of cardiac arrhythmias. In children receiving the elkar and cortexin drug (group A), the frequency of sinus tachycardia was the 2 times less than in the control.

Table 6

The dynamics of anthropometric indices in 2.5 months. application of standard therapy in children depending on the form of developmental delay, M±m

Indicators	IUGR, asymmetrical form M±m (n = 64)		IUGR, symmetrical form M±m (n=14)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Body weight, g	2339,0±30,7	3740,0±43,9***	2421,0±38,8	2421,0±38,8
Body length, cm	40,0±0,21	50,2±0,26***	44,7±0,56	44,7±0,56
Head circumference, cm	32,4±0,17	35,5±0,31**	32,1±0,33	32,1±0,33
Bosom, cm	30,9±0,23	35,0±0,25*	31,0±0,39	31,0±0,39

Note. * - Accuracy of the information between the parameters before and after treatment (* - P <0,05; ** - P <0,01; *** - P <0,001)

The frequency of registration of other arrhythmias (bradyarrhythmias, ventricular and atrial arrhythmia, supraventricular tachycardia) in both groups during treatment decreased equally. Observed decrease in the dynamics of deformation and reduction of the QRS complex in children in both groups, indicating an absence of progression of degenerative changes in the myocardium during treatment. In infants treated with combined therapy, revealed a significant decrease in the amplitude of the T wave abnormalities, more pronounced in the right precordial leads.

Comparative analysis of the effectiveness of therapies to assess the neurological status showed that the recovery of the tendon and unconditioned reflexes mostly occurred in children during treatment with combined therapy (p <0,05) compared with children who received standard therapy. Using cortexin gave a more pronounced effect in the restoration of motor and sensory functions, accompanied by an improvement in muscle tone, which is associated with stimulation of reparative processes of the central nervous system.

Effect of combined therapy on the condition of the central nervous system was evaluated using the "Scale Clinical Global Impression - Improvement» - Clinical glottal impression improvement scall (CG-II) ». Unified criteria of patients were defined as "significant improvement", "improvement", "slight improvement" in three point system.

Evaluation of 3 points was regarded as a "significant improvement", 2 points - "improvement" and 1 point - "slight improvement".

In the neurological status was noted "significant improvements" - in 56.1% of the children, "improvement" - in 31.1% of children, "a slight improvement -

13.8%, while in the comparison group - 36.4%, 33.2% and 30.4% of children respectively.

Assessment of the quality of life of children surveyed showed a clear positive trend on the basic parameters in the study group, while in the comparison group positive trend was not significant.

QUALIN I questionnaire, designed to evaluate the quality of life, may be employed to determine the comparative effectiveness of various therapies and medications.

Optimal level of quality of life in patients without disease exacerbation is a measure of the effectiveness of therapeutic interventions. Improving the quality of life (after treatment) is the integral criterion of children's health based on subjective evaluation of physical, psychological and social well-being and effectiveness of medical technologies.

CONCLUSION

1. Leading the strength of influence of risk factors for IUGR fetus are placental insufficiency, in excess of 5.46 times compared with the comparison group, perinatal infection - 4.67 times, gestosis - in 3.57 times, as well as signs of IUGR according to US research in the II and III trimester, respectively. Hemodynamic disturbances in fetoplacental system lead to lagging behind the main indicators fetometrical 2-5 mm, which corresponds to the difference in 2-3 weeks gestation. The dependence of the fetal body weight on the ratio of biochemical markers: the smaller the weight of the fetus, the lower the rates of hCG and AFP higher values ($p < 0,05$).

2. Adaptation opportunities of the cardiovascular system depended on the severity of hypoxia. Clinical manifestations of maladjustment syndrome of cardiovascular system accompanied by tachycardia in 62%, bradycardia in 38.6%, voiceless heart tones in 22.7%, systolic murmur of varying severity, 28.4%, fickle finely wheezing in 34.8% of cases. According to the standard ECG transient myocardial ischemia was detected in 43.6% of newborns main group and in 8.8% of children of the comparison group, accompanied by a significant increase in the activity of the enzyme cardiospecific MB-CK ($p < 0.01$), depending on the size of the affected area of the heart muscle .

3. According to the results of Holter monitoring are revealed the quantitative characteristics of the arrhythmia and its circadian rhythm disturbance type and during the day. In the structure of arrhythmias prevailed heterotopic disorders: supraventricular at 73.1% and the PVCs with day type distribution in 46.2%, and conduction disturbances in the form of pulse sinoatrial blockade II degree from 7,46%, III degree - 16.3 and atrioventricular block% - 59.7% of the children of the main group. Autonomic imbalance in newborns undergoing cerebral ischemia, reflecting a decrease of parasympathetic influences on heart rate level with a predominance of the sympathetic component of regulation, accompanied by an increase in the index LF / AF. According to the results of echocardiography

hemodynamic abnormalities identified in the form of myocardial dysfunction with a decrease in stroke and minute volumes, the development of neonatal pulmonary hypertension and left ventricular diastolic dysfunction.

4. Disturbances of the energy exchange in the newborn tissue depended on the form of IUGR. Indicators of enzyme activity with an asymmetric form showed a compensatory voltage of anaerobic processes of cellular energy exchange. At the symmetric form of developmental delay was observed deep mitochondrial dysfunction. Identified changes in the activity of enzymes of cellular energy, accompanied by a decrease in the activity SDH, LDH and GDH, ($p < 0,05$). In symmetrical form IUGR their decline was more pronounced at the same time GPDH activity was higher as compared with the asymmetric shape of IUGR fetus, reflecting compensatory voltage anaerobic processes.

5. Disorders of the cellular energy exchange take place against the background of functional changes in the cardiovascular system, which indicates an insufficiency of the bioenergy of myocardium accompanied by characteristic clinical manifestations. Heart rate variability avNN ($r = + 0,896$), SDNN ($r = + 0,929$), VLF ($r = + 0,762$) and average with rMSSD ($r = + 0,614$), pNN50 ($r = + 0,685$), LF ($r = 0,312$) and HF ($r = + 0,410$) correlated with the activity of the enzyme LDH.

7. Complex therapy with L-carnitine and cortexin: Elkar 0,075 3 times a day for 2 months and cortexin 0.5 mg intramuscularly for 10 days initially leads to weight gain, and then the length of the body. The most demonstrative these changes are observed in the asymmetric form of growth retardation. There has been established correlation between SDH and the body mass ($r = +0,96$) and growth ($r = +0,97$). According to the ECG in 61.2% (49) of the main group of children decreased heart rate, decreased heart rate reactivity, improved myocardial repolarization processes, reduce arrhythmias and conduction were noted. In the neurological status "significant improvement" was observed in 56.1% "improvement" - 31.1%, slight - 13.8% of children in relation to the comparison group - 36.4%, 33.2% and 30.4% of children, respectively. Improving quality of life of children is integral criterion of health status, based on the subjective evaluation of physical, psychological and social well-being and effectiveness of medical technologies.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Камалитдинова Ш.М., Исамухамедова М.А., Насирова У.Ф. Оценка изменений фетометрических и доплерометрических показателей при задержке внутриутробного развития плода //Педиатрия. – Ташкент, 2010. - №1-2. – С. 86-89.

2. Насирова У.Ф. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей с задержкой внутриутробного развития. //Педиатрия. – Ташкент, 2010. № 3-4. – С. 118-124.

3. Шарипова М.К., Насирова У.Ф., Камалидинова Ш.М. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития. //Педиатрия. – Ташкент, 2010. №3-4. – С. 31-35.

4. Насирова У.Ф. Митохондриальная недостаточность и подходы к ее коррекции у детей с задержкой внутриутробного развития //Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2011. №1. – С. 90-94.

5. Насирова У.Ф. Оценка состояния новорожденных с задержкой внутриутробного развития //Педиатрия. Ташкент, 2011; 1-2. 95-99.

6. Насирова У.Ф. Состояние клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития. //Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. №8. – С. 90-94.

7. Насирова У.Ф., Кеворкова Ю.Г. Анализ показателей ЭКГ и вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторинговании у здоровых новорожденных. Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2012. №1-2 (23-24). – С. 37-40.

8. Насирова У.Ф. Комплексная оценка состояния плода при задержке развития //Врач аспирант. Воронеж, 2012. №4(53). – С. 96-102.

9. Nasirova U.F. The small-for-date newborns' energy metabolism enzymes activity //European Union of Natural History. 2012. – V.3. – P. 8-12.

10. Насирова У.Ф., Шарипова М.К., Абдурахманова В.Р. Нарушение тканевого энергообмена у новорожденных с различными формами задержки внутриутробного развития //Российский вестник перинатологии и педиатрии. Москва, 2012. №4 (2). – С. 33-35.

11. Nasirova U.F. Diagnostic criteria for transient myocardial ischemia in newborn infants with intrauterine growth retardation //International journal of biomedicini. USA, 2012. - V 2. - Issue 2. – P. 113-116.

12. Насирова У.Ф. Постгипоксическая адаптация центральной нервной системы у новорожденных с ЗВУР //Педиатрия. – Ташкент, 2012. №1-2. – С. 16-20.

13. Насирова У.Ф., Шарипова М.К., Кеворкова Ю.Г. Клинико-функциональная характеристика синдрома дизадаптации сердечно-

сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития. //Вопросы практической педиатрии. – Москва, 2014. №6(9). – С. 7-10.

14. Насирова У.Ф., Шарипова М.К. Влияние метаболической терапии на массо-ростовые показатели у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. //Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. №3. – С. 34-37.

15. Шарипова М.К., Насирова У.Ф. Современные представления о энерготропной терапии новорожденных с задержкой развития. //Педиатрия. – Ташкент, 2012. №1-2. – С. 115-118.

16. Насирова У.Ф., Шарипова М.К., Абдурахманова В.Р. Состояние клеточного энергетического обмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и перинатальным поражением ЦНС. //Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. – Москва, 2014. №3(93). – С. 146-148.

17. Насирова У.Ф., Шарипова М.К. Эффективность нейропротективных препаратов при перинатальных поражениях центральной нервной системы у новорожденных с задержкой развития. //Журнал теоретической и клинической медицины. –Ташкент, 2014. №4. – С. 78-81.

Патентлар ва методик қўлланмалар (патенты и методические рекомендации; patents and guidelines)

18. Насирова У.Ф., Шарипова М.К. Синдромы дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Методические рекомендации. Ташкент, 2012. – 29 с.

19. Насирова У.Ф., Шарипова М.К. Эффективность коррекции нарушений клеточного энергетического обмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Методические рекомендации. Ташкент, 2012. – 26 с.

II бўлим (II часть; II part)

20. Насирова У.Ф. Особенности ранней адаптации новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Материалы I международного конгресса по перинатальной медицине. 16-18 июня 2011. – Москва. – С. 122.

21. Насирова У.Ф., Камалитдинова Ш.М. Состояния здоровья новорожденных с задержкой внутриутробного развития. //«Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам». Материалы республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2011. – С. 206-207.

22. Насирова У.Ф. Роль внутриутробных инфекций как фактора риска задержки внутриутробного развития новорожденных. //«Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам». Материалы республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2011. – С. 208-209.

23. Насирова У.Ф. К оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с задержкой внутриутробного развития //Актуальные вопросы неонатологии, совершенствование медицинской помощи новорожденным в амбулаторных и стационарных условиях. Материалы республиканской научно-практической конференции. 8-10 ноября 2011. – Ташкент. – С.71-73.

24. Насирова У.Ф. Холтеровское мониторирование в оценке variability сердечного ритма у новорожденных. //Актуальные вопросы неонатологии, совершенствование медицинской помощи новорожденным в амбулаторных и стационарных условиях. Материалы республиканской научно-практической конференции. 18 октября 2011. – Ташкент. – С. 73-74.

25. Насирова У.Ф. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. //Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок». Материалы международного симпозиума. – Ташкент, 2011. – С.94.

26. Кеворкова Ю.Г., Насирова У.Ф. Временные параметры variability ритма сердца у здоровых новорожденных. //Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии. 3-5 октября 2012. - Москва. – С. 208.

27. Насирова У.Ф. Коррекция метаболических нарушений при синдроме дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития. //XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - Москва, 2012. – С. 185-186.

28. Насирова У.Ф., Шарипова М.К. Особенности энергообмена у новорожденных с задержкой развития. //VIII ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии. качество». 23-24 сентября 2013. – Москва. –С. 27.

29. Насирова У.Ф., Шарипова М.К. Опыт применения комплексной терапии при поражении центральной нервной системы у новорожденных с задержкой развития /VIII ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». 23-24 сентября 2013. - Москва. – С. 26-27.

Автореферат «Педиатрия» тахририятида тахрирдан ўтказилди
(27.02.2015 й.).

Босишга рухсат этилди: 02.03.2015
Ҳажми: 4,5. Адади: 100. Буюртма: № 11
“Top Image Media” босмахонасида босилди.
Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй.

