

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСINI  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019Тib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВА ЗИЁДА ШАХАБИДДИНОВНА**

**ГЕМОСТАЗ БУЗИЛИШЛАРИ БИЛАН МУДДАТДАН ОЛДИН  
ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА МНТ ПЕРИНАТАЛ  
ШИКАСТЛАНИШЛАРНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

**Ахмедова Зиёда Шахабиддиновна**

Гемостаз бузилишлари билан муддатдан олдин туғилган  
чақалоқларда МНТ перинатал шикастланишларнинг  
клиник-неврологик хусусиятлари .....

3

**Ахмедова Зиёда Шахабиддиновна**

Клинико-неврологические особенности перинатальных  
поражений ЦНС у недоношенных детей  
с нарушением гемостаза .....

23

**Akhmedova Ziyoda Shakhabiddinovna**

Clinical and neurological features of perinatal CNS  
injuries in preterm infants with impaired hemostasis .....

42

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works .....

46

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСINI  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019Тib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВА ЗИЁДА ШАХАБИДДИНОВНА**

**ГЕМОСТАЗ БУЗИЛИШЛАРИ БИЛАН МУДДАТДАН ОЛДИН  
ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА МНТ ПЕРИНАТАЛ  
ШИКАСТЛАНИШЛАРНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib916 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Маджидова Якутхон Набиевна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шамансуров Шоанвар Шамуратович,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44; e-mail:info@timpe.uz).

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44.

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Х.А.Акилов,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.Н.Убайдуллаева,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б.Г.Гафуров,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
қошидаги Илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда муддатдан аввал туғилган чақалоқларнинг ҳаёти ва соғлиғини сақлаш пери- ва неонатологияда асосий вазифа сифатида катта аҳамият касб этмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра «...муддатдан аввал туғилган чақалоқлар барча янги туғилган чақалоқлар орасида 5,8–6% ни ташкил этади. Ҳар йили 1 миллионга яқин болалар эрта туғилиш асоратлари туфайли вафот этади, бу 5 ёшгача бўлган болалар орасидаги ўлимнинг асосий сабабларидан биридир...»<sup>1</sup>. Янги туғилган чақалоқларда эрта неонатал ўлим, перинатал касалликлар, неврологик асоратлар, марказий асаб тизимида структуравий нуқсонлар шаклланиши, гемодинамик патологияларнинг олдини олиш, муддатдан аввал туғилган болаларнинг ижтимоий мослашувини шакллантириш муҳим муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда муддатдан аввал туғилган чақалоқларда гемостаз бузилишлари, марказий нерв тизими перинатал шикастланишларининг клиник-неврологик хусусиятлари, асоратлари ва эрта неонатал ўлимнинг олдини олишга йўналтириган кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, муддатдан аввал туғилган чақалоқларда доплерография ёрдамида бош миёда қон айланиши бузилишини аниқлаш, гемостаз бузилишлари билан муддатдан олдин туғилган чақалоқларда неврологик асоратларнинг олдини олиш, эрта неонатал даврда қоннинг реологик хусусиятларини баҳолаш, перинатал давр хавф омилларини аниқлаш, даво мезонларини оптималлаштириш, муддатдан аввал туғилган болаларнинг ижтимоий мослашуви ва ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Гемостаз бузилишлари билан муддатдан олдин туғилган чақалоқлар марказий асаб тизимида структуравий нуқсонлар шаклланишининг прогностик мезонларини аниқлаш, гемостаз тизими ҳолати, церебрал бузилишлар механизмларини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш хизматини такомиллаштириш, жумладан, ҳомиладорлик даврида она организмида юзага келадиган турли ўткир ва сурункали касалликларнинг олдини олиш, болалар ўлими ва ногиронлигини камайтириш, чақалоқлар саломатлигини яхшилашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини кўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Шу муносабат билан гемостаз бузилишлари билан муддатдан аввал туғилган чақалоқлар марказий асаб тизимида структуравий нуқсонлар шаклланишининг олдини олиш, гемостаз тизими ҳолати ва церебрал бузилишлар механизмларини баҳолаш

<sup>1</sup> World Health Organisation. 2018. Preterm birth. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

ҳамда чақалоқлар ўлим кўрсаткичини камайтириш бўйича профилактика чораларини такомиллаштириш долзарб илмий йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 30 августдаги ПҚ–3925-сон «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бутун дунёда муддатдан аввал туғилган чақалоқларда марказий нерв тизими перинатал шикастланишлари, неврологик асоратлар ва гемостазнинг хусусиятлари баҳоланган. Муддатдан аввал туғилган чақалоқлар неонатал даврида қон кетиш туфайли содир бўладиган ўлим тахминан 84,9% га тўғри келиши аниқланган (Suzan O.M., 2021). «АФА-мусбат» оналардан туғилган чақалоқларда тромбоз ва қон кетиш ҳолатлари мавжуд бўлиб, неонатал тромбоз ривожланишида антикардиолипин антижисмларнинг роли исботланган (Davenport P., Sola-Visner M., 2021). Янги туғилган чақалоқларда антифосфолипид синдроми ривожланишига қадар (Avcin T. et al., 2002; Saxena R. et al., 2003) аутоантижисмлар пайдо бўлиши баҳоланган (Zurgil N. et al., 2013; Arousseau M.H. et al., 2015; Soares A.M. et al., 2016). Гемостатик бузилишларни тўғри баҳолаш учун муддатига етиб ва вақтидан олдин туғилган чақалоқлар учун белгиланадиган эрта неонатал давр динамикасидаги қоннинг реологик хусусиятлари асосланган (Кузьменко Г.Н., Черкасова С.В., Чупрова А.В., 2020). Янги туғилган даврда диссеминирланган томир ичи қон ивиши синдроми ривожланиш частотаси 10% дан 70% гача ўзгариб туриши ва яққол пасайиш тенденцияси бўлмаслиги исботланган (Красноружских Е.А. и др., 2006; Таболин В.А. и др., 2006; Tanjung M.T. et al., 2005). Ўзбекистонда ҳомиладор онанинг қон таркибидаги цитомегаловирус ва герпетик инфекцияларнинг янги туғилган чақалоқлар гемостаз тизимига таъсири аниқланган (Султонова З.О., 2011). Муддатдан аввал туғилган чақалоқларда гемостаз ўзгаришининг неврологик белгилари баҳоланган (Азимова Н.М., Маджидова Ё.Н.)

Ҳамроҳ неонатал патологияга боғлиқ патологик жараён динамикасида МНТ ПШнинг турлича кечишида коагуляция бузилишларнинг аниқ механизм-

лари, башорат қилиш мезонлари борасида қатор илмий ишлар олиб борилмоқда. Жумладан, гемостаз бузилишлари билан муддатдан олдин туғилган чақалоқларда марказий асаб тизимида структуравий нуқсонлар шаклланишининг прогностик мезонларини аниқлаш, гемостаз тизими ҳолати, церебрал бузилишлар механизмларини баҳолаш, МНТ ПШ билан оғриган болаларда гемостатик бузилишларнинг прогностик мезонларини аниқлаш ва эрта ташхис қўйиш муҳим амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Асаб касалликларида қон-томир, яллиғланиш, дегенератив ва наслий нерв мушак касалликларининг патогенетик хусусиятлари» мавзусидаги илмий йўналиш доирасида бажарилган (2018–2020 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** марказий асаб тизимида структуравий нуқсонлар шаклланишининг прогностик мезонларини аниқлаш билан гемостаз тизими ҳолати ва церебрал бузилишлар механизмларининг олдини олиш ва баҳолаш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари** қуйидагилардан иборат:

муддатдан аввал туғилган чақалоқларнинг ҳомила ёшини ҳисобга олган ҳолда гемостаз кўрсаткичларини баҳолаш;

МНТ ПШнинг клиник кечиши ва босқичига қараб муддатдан аввал туғилган чақалоқлар гомеостаз ҳолатини таҳлил қилиш;

МНТ ПШ ривожланганда муддатдан аввал туғилган чақалоқларда бош мия томирларининг доплерография маълумотлари бўйича церебрал қон оқими хусусиятларини аниқлаш;

МНТ ПШнинг клиник кечиши ва босқичига қараб муддатдан аввал туғилган чақалоқларда церебрал бузилишлар ривожланишида гемостаз тизим кўрсаткичларидаги ўзгаришлар ролини баҳолаш;

гемостаз кўрсаткичларининг патогенетик аҳамияти ва ахборот мазмунини ҳисобга олган ҳолда муддатдан аввал туғилган чақалоқларда МНТ ПШни ташхислаш ва башорат қилиш мезонларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2018–2022 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказида муддатдан аввал туғилган 107 нафар, назорат гуруҳига 27 нафар муддатида туғилган чақалоқлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни клиник-неврологик текширув натижалари, гемостазни баҳолаш учун периферик қон, электроэнцефалограмма текширув маълумотлари ташкил қилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишида клиник-неврологик текширувлар, лаборатория гемостаз кўрсаткичлари (тромбин, протромбин индекси), нейрофизиологик (НСГ) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

гипокоагуляцияга мойил фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти параметрларини характерловчи гемостаз бузилишлари билан гестация даври муддати орасида боғлиқлик аниқланган;

муддатдан аввал туғилган чақалоқларда жигар морфо-функционал етишмовчилиги сабабли ривожланган гипокоагуляцияга мойил фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти параметрлари узайишининг марказий нерв тизими перинатал шикастланиш клиник кўринишларининг оғирлик даражасига таъсири аниқланган;

муддатдан аввал туғилган чақалоқлар ҳаётининг биринчи кунидан олд мия ва орқа мия артериялари бассейнида қон оқими секинлашиши ҳамда Гален венаси бўйлаб қон айланиши бузилишининг ҳисобига неврологик асоратлар ривожланиши аниқланган;

муддатдан аввал туғилган чақалоқларда марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишларини эрта аниқлашга ёндашув гемостаз бузилишларига боғлиқ ҳолда такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

олд мия артерияси, орқа мия артерияси ва Гален венасида қон оқими тезлиги бўйича перивентрикуляр соҳадаги гемодинамик кўрсаткичлар аниқланган;

илк неонатал даврда қон тромбоцитларининг аниқланган камаювчи агрегацион фаоллиги марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишлари ривожланишининг кўшимча патогенетик мезонлари сифатида ишлатилиши аниқланган;

марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишлари ривожланиши нисбий хавфининг кўплаб омилларини прогностик баҳолаш тузилмаси ва ташхис ҳамда профилактикада ёрдам берадиган патогенетик модель ишлаб чиқилган;

гестация даври 32 ҳафтадан кам бўлган барча болалар илк ҳаётининг 1- ва 3-кунларида НСГ ва ДГ ёрдамида мия қон оқимининг мониторинги такомиллаштирилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, инструментал, лаборатория ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, вақтидан олдин туғилган чақалоқларда МНТ ПШни эрта ташхислаш механизми такомиллаштирилганлиги, шунингдек, объектив ва субъектив текширувлар, уларнинг маҳаллий ва халқаро тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли органлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Олинган тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, неврологик патологиянинг шаклланишида перинатал хавф омилларининг роли зарурий эҳтиёж бўлиб, илмий ва амалий аҳамиятга эга. Ҳамроҳ неонатал патологияга боғлиқ патологик жараён динамикасида МНТ ПШнинг турлича кечишига оид аниқ коагуляцион механизмлар белгиланган. Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гемостаз бузилишлари билан вақтидан илгари туғилган чақалоқларда МНТ ПШ ривожланишини башорат қилиш мезони ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Марказий асаб тизимида структуравий нуқсонлар шаклланишининг прогностик мезонларини аниқлаш билан гемостаз тизими ҳолати ва церебрал бузилишлар механизмларининг олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

марказий нерв тизими перинатал шикастланиши ривожланишини эрта ташхислаш усуллари оптималлаштириш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Нейросонография ва доплерография маълумотлари асосида МНТ ПШ ривожланишининг дастлабки белгиларини ташхислаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 26 февралдаги 8н-р/210-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома муддатдан аввал туғилган болаларда ташхисот, дифференциал ташхисот ва адекват даволаш сифатини ошириш имконини берган;

муддатдан аввал туғилган болаларда МНТ ПШ ривожланишининг дастлабки белгиларини ташхислаш бўйича тадқиқот натижалари Республика перинатал маркази ва Самарқанд давлат тиббиёт институти 1-клиникаси амалиётларида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 июлдаги 08-20533-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижаларини амалга ошириш вақтидан илгари туғилган чақалоқларда марказий нерв тизими перинатал шикастланишини эрта ташхислаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, шунингдек, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, апробацияси, эълон қилиниши, диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Муддатдан олдин туғилган чақалоқларнинг илк постнатал мослашуви муаммосининг ҳозирги ҳолати: марказий асаб тизимининг роли (адабиёт шарҳи)» деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг аналитик шарҳи келтирилган бўлиб, ушбу патология этиологияси, пато-

генези, клиник кўринишлари, ташхисоти, дифференциал ташхисоти тамойиллари ва уни даволаш тактикаси ҳақидаги ҳозирги тушунчалар таҳлил қилинган. Муддатдан олдин туғилган чақалоқларда гемостаз шаклланиши ва унинг МНТ ПШ ривожланишига таъсирига алоҳида эътибор берилган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асослаб берилган.

Диссертациянинг «Гемостаз бузилишлари билан муддатдан олдин туғилган чақалоқларда МНТ перинатал шикастланишларнинг клиник-неврологик хусусиятларини аниқлаш бўйича тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида муаммонинг ечимини топишга имкон берувчи методологик ёндашувлар ва усуллар келтирилган. Ушбу ишнинг асосини антенатал босқич ва ҳаётининг илк неонатал давридаги 134 нафар чақалоқни клиник-анамнестик кузатиш ва лаборатория-инструментал текшириш таҳлили ташкил қилди.

Болани тадқиқотга *киритиш мезонлари*: муддатдан олдин туғилиш (янги туғилган чақалоқнинг гестация ёши 37 тўлиқ ҳафтагача).

*Истисно қилиш мезонлари*: бачадон ичи пневмонияси, сепсис, менингит, диафрагма чурраси, ўпка ва юрак пороки, транзитор тахипноэ, меконий ва амниотик суюқлик аспирацияси, асаб тизимининг травматик шикастланишлари, полицитемия, ўпкадан ташқари метаболик бузилишлар.

*Янги туғилган чақалоқларни назорат гуруҳига киритиш мезонлари*: муддатдан олдин туғилиш ва касалликларнинг йўқлиги.

Барча тадқиқотлар болаларда ЖССТ халқаро ахлоқий талаблари (Женева, 1993)га мувофиқ ота-оналарнинг розилиги билан ўтказилди. Даволаш муддатдан олдин туғилган чақалоқни парваришланишнинг умумий қабул қилинган стандартига мувофиқ амалга оширилди.

Белгиланган вазифаларга мувофиқ, янги туғилган чақалоқларнинг саломатлик ҳолати ва гемостаз муддатдан олдин туғилиш даражаси, НТ ПШ оғирлиги ва геморрагик касалликларнинг табиатини ҳисобга олган ҳолда ўрганилди (1-жадвал).

## 1-жадвал

### Тадқиқот дизайни

<i>Гестация ёшига қараб</i>				
Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи
1-кичик гуруҳ	2-кичик гуруҳ	3-кичик гуруҳ	4-кичик гуруҳ	
ГЁ 35–37 нотўлиқ ҳафталик янги туғилган чақалоқлар	ГЁ 32–34 ҳафталик янги туғилган чақалоқлар	ГЁ 29–31 ҳафталик янги туғилган чақалоқлар	ГЁ 24–28 ҳафталик янги туғилган чақалоқлар	ГЁ 38–40 ҳафталик янги туғилган чақалоқлар
n=33	n=25	n=20	n=29	n=27
<i>Геморрагик кўринишларнинг ифодалилиги ва локализациясига қараб</i>				
Геморрагик шакллари МНТ ПШли янги туғилган чақалоқлар	МНТ ПШнинг геморрагик-ишемик шикастланиши бўлган болалар		Диссеминирланган томир ичи қон ивиши (ДТИҚИ) клиникаси мавжуд болалар (ўпка, ошқозон-ичакдан қон кетиш ва ички органларда қон кетиш)	
n=21	n=60		n=26	

<i>Қоринча ичи қон кетиши (ҚИҚК) оғирлигига қараб</i>			
ҚИҚКсиз янги туғилган чақалоқлар	ҚИҚК билан янги туғилган чақалоқлар (n=51)		
	ҚИҚК I	ҚИҚК II	ҚИҚК III
n=56	n=21	n=17	n=13
<i>Оғир геморрагик қон кетиш мавжудлиги ёки йўқлигига қараб</i>			

Ҳомиладор аёллар саломатлиги ҳолати, ҳомиладорлик давридаги асоратлар таҳлил қилинди.

Болаларнинг неврологик текшируви улар ҳаётининг 3- ва 5-кунларида ўтказилди. НТ ПШни баҳолаш учун «Янги туғилган чақалоқларда перинатал асаб тизимининг шикастланишлари таснифи» (2000)дан фойдаланилди.

Янги туғилган чақалоқларнинг ҳолатини баҳолаш учун қуйидагича текширувлар ўтказилди: умумий қон таҳлилида лейкоцитлар формуласини аниқлаш; қоннинг биокимёвий текшируви (билирубин ва унинг фракциялари, трансаминазалар, умумий оксил, қондаги қанд миқдори, мочевино), шунингдек, инструментал усуллар – нейросонография, ички органларнинг ультратовуш текшируви (УТТ), эхокардиография, кўкрак қафаси ва қорин бўшлиғининг оддий рентгенографияси.

Текширувдан ўтказилган янги туғилган чақалоқларда гемостазнинг тромбоцитар, коагуляцион ва фибринолитик бўғинлари тизимининг хусусиятларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказиш учун веноз қон ишлатилган.

Қуйидаги параметрлар баҳоланди:

1. Горяев камерасидаги тромбоцитлар сонини Н.И.Тарасова (1979) усулида фаза-контрастли микроскоп ёрдамида ҳисоблаш.

2. Saen et al. (1968) бўйича фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ).

3. Quick (1935) бўйича протромбин вақти (ПТВ).

4. Clauss (1957) бўйича хронометрик усулда фибриноген концентрациясини аниқлаш.

5. В.А. Елыкомов ва А.П. Момот (1987) бўйича орто-фенантролин тести (ОФТ) ёрдамида плазмадаги эрувчан фибрин-мономер комплекслар (ЭФМК) концентрациясини аниқлаш.

Усулларни амалга оширишда биз «Технология-Стандард» (Россия) ва «Human» (Германия) фирмаларининг реагент тўпламларидан фойдаландик.

Олинган маълумотларга Pentium-4 шахсий компьютерида статистик функциялар кутубхонасидан фойдаланган ҳолда EXCEL пакетида ишлаб чиқилган дастурлар ёрдамида статистик ишлов берилди. Ўртача қийматлардаги фарқлар  $p < 0,05$  аҳамиятлилик даражасида ишончли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Муддатдан олдин туғилган чақалоқларда неврологик бузилишлар ривожланишини ташхис қилишнинг клиник ва лаборатория тадқиқи хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида 107 нафар муддатдан олдин туғилган ва 27 нафар вақт-соатида туғилган чақалоқларда антинатал даврнинг кечиши таҳлил қилинган. Болаларнинг аксарияти 20 ёшдан 30 ёшгача бўлган оналардан туғилган – 24,2%. 18 ёшгача бўлган оналардан туғилган болалар сони 4,9% ни ташкил этди. Биринчи марта тукқан аёллар – 43,8%;

анамнезда учдан ортиқ туққанлар – 28% (мос равишда назорат гуруҳида – 19,5%). Кўп ҳомилалик ҳомиладорлик натижасида 9,5% чақалоқлар туғилган.

Асосий гуруҳдаги болаларнинг оналарида тез-тез тиббий аборт (38,8%) ва беихтиёр бола ташлаш (17,9%) ҳамда ОАГА – оғирлашган акушерлик-гинекологик анамнез (73,3%) қайд этилган. Экстрагенитал патологиялар орасида сийдик чиқариш тизими касалликлари (33,3%) ва вегето-томир дистонияси (19,8%) устунлик қилиб, улар назорат гуруҳига қараганда тез-тез, асосий гуруҳда бир хил частотада учраб турган. Нафас олиш ва ошқозон-ичак тракти касалликлари асосий гуруҳдаги оналарда (18,4%) назорат гуруҳига қараганда бир хилда тез-тез учраган. Ҳомиладор аёлларда эндокринопатия 23,5%, назорат гуруҳида – 10,3% ҳолатларда аниқланган ( $p < 0,05$ ); қалқонсимон без патологиясининг учраш частотаси – 8,55%, семириш – 10,2%, қандли диабет – 3,1% ни ташкил этган.

Умуман олганда, 77,3% асосий гуруҳ ва 41,4% назорат гуруҳи аёлларида экстрагенитал патология аниқланган, бунда сийдик чиқариш тизими, эндокринопатия ва вегето-томир дистония касалликлари яққол устунлик қилган.

Ушбу аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ жараёни кечиши таҳлил қилинганда назорат гуруҳи (39,1% ва 24,1%)га нисбатан ишончли фарқ билан камқонлик (51,8%)нинг учраши ва ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи (46,0%) юқори эканлиги маълум бўлди. Шунини таъкидлаш керакки, 41,6% асосий гуруҳ чақалоқларида антенатал давр ҳомиладор аёлларда гестоз ривожланиши, 11,6% да – оғир гестоз фониди кечган. Асосий гуруҳдаги болалар оналарида ҳомиладорлик даврида преэклампсия 3 марта кўпроқ қайд этилган.

Асосий гуруҳнинг барча янги туғилган чақалоқларида ривожланишнинг антенатал даври ҳомила гипоксияси, болаларнинг ярмида бу давр ФПЕ – фетоплацентар етишмовчилик билан асоратланган. Асосий гуруҳнинг ҳар учинчи боласига она қорнида ҳомила ўсишининг ортда қолиши – ОКХЎОҚ ташхиси қўйилган.

Асосий гуруҳдаги 78,4% оналарда перинатал патология хавфининг юқори даражаси (ППХЮД), 73,3% оналарда эса ОАГА қайд этилган. Шунингдек, ҳомиладорлик даврида юқумли патологиянинг юқори частотаси, шу жумладан, кольпит, плацентит ва полигидрамнион (60,0%) кузатилган. Турли этиологияли кольпитлар назорат гуруҳига қараганда (60,0% ва 11,5%) анча тез-тез аниқланган. Муддатидан олдин туққан оналарда полигидрамнион 2,7 марта, плацентит 2 марта ва хориоамнионит 6 марта тез-тез аниқланган.

Янги туғилган чақалоқларда инфекция ривожланиши хавф омиллари (ҳомиладорлик даврида оналарда ўткир респиратор касалликлари (ЎРК), ЛОР аъзоларининг сурункали касалликлари, бронхит, пиелонефрит, цистит, кольпит, бактериал вагиноз, плацентит, хориоамнионит, полигидрамнион, ПЗР ва ИФА усулида аниқланган инфекциялар) асосий гуруҳдаги 80,7% болалар оналарида қайд этилган.

ЎРК ва гестацион пиелонефрит частота бўйича етакчи ўринни эгаллаган (19,7% ва 14,6%). Ҳомиладорлик даврида асосий гуруҳ болаларининг 16,2% оналарида ИФА ва ПЗР усуллари ёрдамида инфекциялар (*Gardnerella vaginalis*,

*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hom.*, *Chlamidia trach.*, цитомегаловирус инфекцияси) аниқланган.

МНТ ПШ ривожланишининг энг аҳамиятли интранатал хавф омиллари оператив туғруқ (38,5%), ҳомила пардаларининг муддатидан олдин ёрилиши (36,0%), НЖЙБК – нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши (16,9%), йўлдошнинг бачадон пастки қисмида жойлашиши (14,2%), оғир асфиксия (22,9%) бўлган.

МНТ ПШ ва ГЁ (Спирмен коэффициентини  $R = -0,56$ ) оғирлиги ва болаларнинг тана вазни ( $R = 0,45$ ) ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланди, бу тўлалигича етилмаган болаларда оғир неврологик бузилишлар ривожланишининг юқори частотаси ҳақидаги маълумотларни тасдиқлайди. Спирмен коэффициентини – МНТ ПШ оғирлиги ва Апгар шкаласи бўйича баҳолаш ўртасидаги боғлиқлик  $R = -0,55$  ни ташкил этди.

Асосий гуруҳ янги туғилган чақалоқларининг аксарияти ўртача оғирликда эди. Асосий гуруҳ болаларининг аҳволи оғирлигининг клиник белгилари нафас олиш ва юрак-қон томир тизимларининг бузилиши ва неврологик касалликлар аломатлари билан характерланади. Янги туғилган чақалоқларда тез-тез учрайдиган патологик шакллар сифатида постгипоксик кардиопатия (36,5%) ва ОҚХЎОҚ (39,2%) қайд этилган. 68,9% болаларда шиш синдроми, 15,6% болаларда умумий шиш синдроми аниқланган. Болалар аҳолинини оғирлиги РДС ( $R = 0,78$ ), ОИ ( $R = 0,62$ ), ЦИ ( $r = 0,56$ ) ва ҚИҚК ( $r = 0,54$ ), ГАФК ( $R = 0,41$ ) ва шиш пайдо бўлиши синдроми ( $R = 0,40$ ) оғирлиги билан боғлиқ. Янги туғилган чақалоқларда нафас олиш бузилиши бошқа турдаги неонатал патологиялар билан бирга келган. Асосий гуруҳдаги 52% болаларда ҚИҚК ривожланган: I даража – 24,0%, II даража – 14,4%, III даража – 12,7%, орқа бош суяк чуқурчасига қон оқиб тушиши билан оғир ҚИҚК – 13,3%, ЦИ III – 25%, ПВЛ – 3,6% болаларда қайд этилган.

Неврологик асоратларнинг клиникаси (баллик баҳо кўринишида) нафас олиш бузилиши – 80,2%, юрак-қон томир касалликлари – 58,8%, геморрагик синдромнинг оғирлиги – 33,3% билан кечди.

Асосий гуруҳдаги 35 нафар болада сунъий ўпка вентиляцияси (СЎВ)нинг ўртача давомийлиги 5–6 кунни ташкил этди.

Ўлимга олиб келадиган натижалар 17,8% (19) болаларда қайд этилган. Бу гуруҳ болаларининг 83,1% да пневмония, 76,3% да диссеминирланган томир ичи қон ивиши (ДТИҚИ) клиникаси, 74,0% да оғир калла суяги ичи қон қуйилишлари, 75,3% да айрисимон безнинг акцидентал инволюцияси, 12,2% да юқори ковак венагача тарқалган ўмров ости вена тромбозлари, 1 нафар болада киндик веналари тромбози, қолганларида ички органлар томирларида кўплаб тромблар, 42,1% да ўпка, 24,0% да ошқозон-ичакдан қон кетиш, 44% да ички органларда қон қуйилиши, 75,3% да шиш-геморрагик синдром қайд этилган.

Ўлимдан олдинги даврда болалар аҳолинини оғирлиги ва ўлимга олиб келувчи натижалар ДТИҚИ ва оғир калла суяги ичи қон қуйилишлари кўринишидаги геморрагик синдромнинг ифодалилиги билан аниқланди. Ўлган болаларнинг 36,0 фоизи сурфактант билан даволанган. Ўлим сабаби: 5,2%

болаларда – жигар гематомаси ёрилиши; 18,2% да – мияга қон қуйилиши; 5,2% да – пневмония; қолган болаларда – омилларнинг биргаликда келиши.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида турли ҳомиладорлик даврларида туғилган болаларда гемостаз хусусиятлари аниқланди. Тадқиқотлар натижалари 1-даражали муддатдан олдин туғилган чақалоқларга (1-гуруҳ) нисбатан тўлалигича етилмаган болаларда (4-гуруҳ) коагуляцион потенциалнинг сезиларли даражада пасайишини аниқлаш имконини берди. Аниқланган хусусиятлар ҳаётнинг 5–8-кунларида динамикада сақланиб қолиши 1-даражали муддатдан олдин туғилган чақалоқларга нисбатан тўлалигича етилмаган болаларда коагуляцион потенциалнинг ишончли пасайишидан дарак беради. Қон ивишининг асосий механизмлари ва босқичларини тавсифловчи барча учта тест қон ивиш тизими шаклланишидаги онтогенетик фарқларни акс эттиради, бунда кўрсаткичларнинг гипокоагуляцион йўналганлиги ҳомиладорлик даврининг 32-ҳафтасидан кейин ишончли камаяди. ГЁ 35–36 ҳафта бўлган болалар (1-гуруҳ)да олдинги ГЁ (2-гуруҳ)га нисбатан ФҚТВ давомийлиги, ТВ ва ПВ – 32–34-ҳафтадан камайиши аниқланди (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Муддатдан аввал туғилган чақалоқларда гестацион ёшига қараб эрта неонатал давр динамикасидаги асосий коагуляцион тестлар кўрсаткичлари

ГЁ (ҳафталар)	ФҚТВ (с.)		Тромбин вақти (с)		Протромбин индекси (%)	
	1–3-кун	5–8-кун	1–3-кун	5–8-кун	1–3-кун	5–8-кун
28 гача 4-гуруҳ	80,0±6,92 65,9-94,1	79,0±10,14 57,4-100,6	60,0±8,02 43,4-76,5	50,4±8,20 32,8-67,9	52,4±4,12 43,9-60,8	53,1±6,81 38,6-67,6
29–31 3-гуруҳ	67,5±4,09 59,3-75,8	61,5±6,21 48,7-74,38	41,3±6,20 28,7-53,9	33,4±7,36 17,5-49,3	61,4±3,15 55,0-67,7	75,2±3,0** 68,9-81,4
32–34 2-гуруҳ	60,3±2,08 56,2-64,4	58,6±2,54 53,6-63,7 79	30,7±2,17 26,4-35,0	29,5±2,08 25,3-33,6	70,9±1,63 67,7-74,2	78,5±2,0** 74,6-82,4
35–36 1-гуруҳ	54,4±1,86 50,8-58,1	50,1±1,86 46,4-53,7	24,9±1,54 22,6-25,1	23,8±0,63 22,6-25,1	71,8±1,57 68,7-74,9	78,7±1,7* 75,4-82,0 95
Р – фарқлар ишончлиги кўрсаткичи	P4-P1=0,001 P4-P2=0,043 P3-P1=0,001 P2-P1=0,036	P4-P1=0,001 P4-P2=0,06 P3-P1=0,019 P2-P1=0,006	P4-P1=0,0001 P4-P2=0,0001 P3-P1=0,0004 P3-P2=0,045 P2-P1=0,02	P4-P1=0,001 P4- P2=0,0001 P2-P1=0,01	P4-P1=0,01 P4-P2=0,01 P3-P2=0,034 P3-P1=0,013	P4-P3=0,002 P4- P2=0,001 P4- P1=0,001

4- ва 3-гуруҳ болаларида ПИ кўрсаткичлари 2- ва 1-гуруҳларга нисбатан камайган ва биринчи кунларда 3-, 2- ва 1-гуруҳ болаларида ишончли даражадаги паст кўрсаткичларга эга бўлиб, улар 5–8-кунга келиб кўтарилган. Гестация ёшининг 4- ва 1-гуруҳ янги туғилган чақалоқларининг кўрсаткичларига таъсири ҳаётнинг 1–3-кунларида барча антикоагулянтлар ва ҳаётнинг 5–8-кунларида барча антикоагулянтлар учун кузатилди. Барча янги туғилган чақалоқларда катталарнинг меъерий кўрсаткичларидан ошиб кетадиган концентрацияларда эрувчан фибринмономер комплекслар (ЭФМК) мавжудлиги қайд этилди; камроқ етилган болаларда ЭФМК ҳомиладорликнинг 35–36-ҳафталигида туғилганларга қараганда ишончли даражада юқори бўлди. Фақат охириги гуруҳларда

олдинги гуруҳларга нисбатан кўрсаткичларнинг пасайиши кузатилиб, бу, афтидан, мослашиш механизмларининг яхшиланганлиги билан боғлиқдир.

4-гуруҳ янги туғилган чақалоқлари 1-гуруҳ янги туғилган чақалоқлари билан солиштирилганда улар ҳаётининг 1–3-кунларида фибриноген (ФГ) ишончли даражада пасаяди. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, ҳомиладорликнинг 29-ҳафтасида туғилган чақалоқлар ҳаётининг 5–8-кунларида ФГ даражасининг ошиши қон ивишининг кучайишига олиб келади. Эрта неонатал давр динамикасида ушбу гуруҳлардаги кўрсаткичлар солиштирилганда кўпроқ етилган болаларда фибринолизнинг камайиши ГЁ 24–28 ҳафталик бўлган янги туғилган чақалоқларга нисбатан ФГнинг ошиши билан бирга келади (3-жадвал).

МНТ ПШ билан оғриган муддатдан олдин туғилган чақалоқларда гемостаз ҳолати таҳлили ушбу ҳолатлар ривожланишини башорат қилиш ва ташхислашнинг лаборатория маркерларини аниқлаш учун МНТ ишемик шикастланишлари (А гуруҳ), геморрагик МНТ ПШ (Б гуруҳ) ва ДТИҚИ-синдром (В гуруҳ) билан биргаликда амалга оширилди.

### 3-жадвал

#### Эрта неонатал давр динамикасида ҳомиладорликнинг 24–28 ва 35–36 ҳафталигида туғилган чақалоқларда гемостаз кўрсаткичлари

ГЁ (ҳафталар)	ЭФМК (мг/дл)		Фибриноген (г/л)	
	1–3-кун	5–8-кун	1–3-кун	5–8-кун
28 гача 4-гуруҳ	7,88±0,66 6,49-9,25	6,07±0,72 4,52-7,62	1,9±0,21 1,46-2,34	1,72±0,25 1,19-2,26
29–31 3-гуруҳ	7,10±0,70 5,65-8,55	7,29±0,68 5,81-8,76	2,29±0,20 1,90-2,70	2,45±0,14 2,17-2,74
32–34 2-гуруҳ	7,70±0,45 6,79-8,60	7,22±0,51 6,18-8,25	2,52±0,12 2,28-2,77	2,32±0,11 2,10-2,53
35–36 1-гуруҳ	6,30±0,40 5,50-7,09	6,54±0,45 5,63-7,47	2,32±0,07 2,18-2,45	2,43±0,08 2,26-2,59
Р – фарқлар ишончилиги кўрсаткичи	P4-P1<0,05 P2-P1<0,05	P4-P3<0,05	P4-P1=0,01 P4-P2=0,01	P4-P1=0,003 P4-P3=0,01 P4-P2=0,02

Янги туғилган чақалоқларда ДТИҚИ-синдром намоён бўлишининг антенатал хавф омиллари ҳомила гипоксияси (97,0%), инфекция (97,1%), ППХЮД (89,7%), ФПЕ (63,2%), ОҚХЎОҚ (35,3%), презклампсия (7,5%), интранатал хавф омиллари эса НЖЙБК (26,5%), оғир асфиксия (57,4%) бўлган. Неонатал омиллар орасида аҳамияти бўйича ҚИҚК (27,6%), ОИ (12,4%), РДС (13,1%) ва пневмония (13,1%) оғирлиги биринчи ўринда туради. ДТИҚИ-синдром кўпинча оғир ЦИ (66,2%) фонида ривожланган.

А гуруҳдаги болалар гемостазидаги ўзгаришлар назорат гуруҳига нисбатан гематокрит ва гемоглобин даражасининг пасайиши, ФҚТВ ва ЭФМК даражасининг ошиши билан характерланади. Б гуруҳда гематокрит, гемоглобин ва ПВнинг пасайиши фонида ФҚТВ, ТВ, ЭФМК ва ФГнинг ортиши аниқланди, бу марказий асаб тизимининг гипоксик геморрагик шикастланишларида патологик жараён локаллигини истисно қилади. В гуруҳдаги болаларда барча асосий тест-

лар ўзгариб, Б гуруҳга нисбатан коагуляцион омиллар, ФГ ва ФҚТВ истеъмоли, фибринолизнинг кучайиши кузатилди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

### МНТ ПШ ва ДТИҚИ-синдромига қараб муддатдан аввал туғилган чақалоқларда гемостаз кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи	МНТ перинатал шикастланишлари		ДТИҚИ-синдром
		А гуруҳ	Б гуруҳ	В гуруҳ
Гематокрит (%)	59,9±0,02	55,1±0,01*	53,4 ±0,01*	51,6±0,01*
Гемоглобин (г/л)	209,07±2,91	190,24±2,09*	184,37±1,72*	177,19±3,97*
ФҚТВ (с.)	48,17 ±2,52	54,87±1,70	64,20±2,31*	78,69±5,86*
ТВ (с.)	21,95±0,65	24,41±0,78	35,41±2,67*	57,26±7,44*
ПВ (%)	71,8±3,17	71,86±1,21	67,27±1,77*	55,65±3,46*
ЭФМК (мг/дл)	4,57±0,54	7,13±0,45*	7,65 ±0,42*	7,20±0,60*
ФГ (г/л)	2,14±0,13	2,47±0,09	2,50 ±0,12	1,67±0,16*

Изоҳ: \* – фарқлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли ( $p < 0,05$  да);

# – фарқлар олдинги гуруҳга нисбатан ишончли ( $p < 0,05$ )

Ушбу патологияда гемостаз тизими ҳам жиддий ўзгаради. ҚИҚК оғирлиги ҳақида энг кўп ахборот берувчи мезонлар ТВ кўрсаткичлари бўлиб, фибриноген даражаси фақат ҚИҚК III да ишончли ўзгарган.

ҚИҚК III билан оғриган болаларда гемостазиологик ўзгаришлар декомпенсирланган гемостаз бузилишларига хосдир (5-жадвал).

#### 5-жадвал

### ҚИҚК оғирлигига қараб эрта неонатал давр динамикасида муддатдан олдин туғилган чақалоқларнинг гемостаз кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Ёш	ҚИҚКсиз	ҚИҚК I	ҚИҚК II	ҚИҚК III
ФҚТВ (с.)	1–3	53,4±1,46	57,8±2,52	70,3±5,69*	83,0±5,59*#
ТВ (с.)	1–3	23,9±0,63	29,3 ±2,70*	44,9±6,47*#	63,2±8,00*#
ПВ (%)	1–3	72,0±1,41	68,3±2,57	64,4±3,61*	54,3±3,55*#
ЭФМК (мг/дл)	1–3	6,73±0,3	7,17±0,65	7,69±0,71	7,34±0,61
	5–8	6,56±0,42	6,64±0,49	7,61±0,66	6,0 ±0,80
Фибриноген (г/л)	1–3	2,41±0,08	2,26±0,18	2,30±0,16	1,84±0,18*
	5–8	2,31±0,06	2,28±0,20	2,36±0,18	2,34±0,36

Изоҳ: \* – ҚИҚК билан оғриган болалар гуруҳига нисбатан фарқлар ишончли ( $p < 0,05$ );

# – фарқлар олдинги гуруҳга нисбатан ишончли ( $p < 0,05$ )

Шундай қилиб, турли оғирликдаги неврологик бузилишларга чалинган болаларга анча хос бўлган асосий гемостазиологик профиллар ишлаб чиқилган бўлиб, улар тестларнинг турли йўналишли ўзгаришлари билан характерланади: нормо- ва гиперкоагуляцион ўзгаришлар геморрагик шаклларсиз МНТ ПШда муддатдан олдин туғилган чақалоқларда тромбинемия белгилари ва камайган ёки кучайган фибринолиз билан, гипокоагуляцион ўзгаришлар эса асосий қон ивиш субстратлари, антикоагулянтлар, тромбинемиянинг юқори даражаси, ДТИҚИ-синдром ривожланганда фибринолизнинг кучайиши билан кечади.

Янги туғилган чақалоқларда гемостазнинг бузилиши ташқи фаоллашув йўли билан (зарарланган ўпкадан тромбопластиннинг кириб бориши), кучайиш-

нинг бошланиши босқичида (антикоагулянтлар дисбаланси фонида) ривожланиб, гемостаз бузилишларининг умумлашиши, коагуляция ва унинг ортидан адекват бўлмаган фибринолиз тарқалишига олиб келади.

Диссертациянинг тўртинчи бобида «МНТ ПШ билан муддатдан олдин туғилган чақалоқларда мия томирларининг НСДГ маълумотлари бўйича гемодинамик параметрлари» тақдим этилган. ҚИҚК патогенезини аниқлаш учун ҳаётининг 1- ва 3-кунларида кузатилган болаларда церебрал гемодинамиканинг доплерографик параметрлари тадқиқи ўтказилди. Аҳволни клиник барқарорлаштириш баённомасига мувофиқ бирламчи реанимация ёрдами кўрсатиб, кейин, агар керак бўлса, вазопрессор ёрдамни ўз ичига олган инфузион терапия ўтказиш орқали ҳаётнинг 3–5-соатида (систолик АД –  $46 \pm 2,5$  мм сим.уст., диастолик АД –  $34 \pm 2,2$  мм.сим.уст.) тизимли гемодинамиканинг барқарор кўрсаткичларига эришилди.

Тадқиқот давомида текширилган муддатдан олдин туғилган чақалоқлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – МНТ ПШ билан оғриган 73 нафар бола ва 2-гуруҳ – ДТИҚИ билан оғриган 34 нафар бола.

6-жадвалда келтирилган маълумотлар мия томирларининг НСДГ маълумотлари бўйича гемодинамик кўрсаткичлар қийматларини ўз ичига олади.

#### 6-жадвал

### Иккита кузатув гуруҳидаги болалар ҳаётининг 1- ва 3-кунларида мия томирларининг УТДГ маълумотлари ( $M \pm m$ ) бўйича гемодинамика кўрсаткичлари

Гуруҳлар, ёши	1-гуруҳ				2-гуруҳ			
	1-кун	3-кун	дельта	p*	1-кун	3-кун	дельта	p*
Кўрсаткич								
олд МА (Ri)	$0,60 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,02$	$-0,040 \pm 0,016$	0,009	$0,67 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,01$	$0,042 \pm 0,017$	0,064
ўрта МА (Ri)	$0,64 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,01$	$0,007 \pm 0,017$	0,886	$0,66 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,01$	$0,014 \pm 0,017$	0,557
орқа МА (Ri)	$0,63 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,01$	$-0,029 \pm 0,015$	0,011	$0,67 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,02$	$0,015 \pm 0,017$	0,974
Гален ҳажми, см/сек	$10,82 \pm 0,2$	$14,85 \pm 0,7$	$-4,03 \pm 0,45$	<0,001	$15,24 \pm 0,61$	$18,43 \pm 0,56$	$-3,19 \pm 0,65$	<0,001
олд МА (қон оқими ҳажми) см/сек	$30,48 \pm 1,6$	$36,23 \pm 1,5$	$-5,75 \pm 0,99$	<0,001	$39,95 \pm 1,34$	$44,07 \pm 1,26$	$-4,11 \pm 1,43$	<0,001
ўрта МА (қон оқими ҳажми) см/сек	$30,41 \pm 1,2$	$36,62 \pm 0,9$	$-6,21 \pm 1,04$	<0,001	$33,31 \pm 1,38$	$39,84 \pm 1,42$	$-6,53 \pm 1,44$	<0,001
орқа МА (қон оқими ҳажми) см/сек	$28,91 \pm 1,5$	$34,79 \pm 1,1$	$-5,88 \pm 1,09$	<0,001	$36,55 \pm 1,22$	$40,88 \pm 1,36$	$-4,33 \pm 1,15$	<0,001

1-гуруҳ болаларида олд МА ( $p < 0,001$ ) ва орқа МА ( $p < 0,001$ ) қон оқими тезлиги, шунингдек, Гален венаси бўйича чиқиш тезлиги ( $p < 0,001$ )нинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада секинлашиши шаклида ягона патогенетик жараён мавжудлигидан дарак беради. Ҳаётнинг учинчи кунда бу кўрсаткичлар ортиши билан ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), олд МА ( $p < 0,001$ ) ва орқа МА

( $p=0,003$ ) бўйлаб қон оқими тезлиги ва Гален венаси бўйлаб чиқиш тезлиги ( $p<0,001$ ) кўрсаткичларида ишончли фарқлар сақланиб қолганлиги қайд этилди.

Шундай қилиб, муддатдан олдин туғилган чақалоқларда ДТИҚИ ривожланиши  $R_i$  қийматлари камайиши ва олд МА ҳамда орқа МА бассейниларида қон оқимининг секинлашиши фонида (биринчи гуруҳ болаларига нисбатан) содир бўлиб, у Гален венаси бўйлаб қон чиқиши тезлигининг пасайиши билан уйғун. Шубҳасиз, бундай гемодинамик ўзгаришлар шароитида герминал матрикснинг етилмаган томирлари ва қоринча эпендимасининг томирлар боғлами қон билан тўлиши содир бўлади.

Шундай қилиб, иккита гуруҳ болаларининг мия қон оқими параметрларини таққослаш орқали церебрал қон оқимидаги иккита гемодинамик вазиятнинг эҳтимолий ривожланишига далиллар топилиб, улардан бири ортидан ДТИҚИ ривожланиши аниқланди. Оналар томонидан хавф омилларининг бир ўлчовли таҳлили натижалари 7-жадвалда келтирилган. Бу антенатал даражада қўлланиладиган башорат моделидир.

#### 7-жадвал

### Бир ўлчовли логистик регрессия усули билан баҳоланган клиник-анамнестик маълумотларга кўра МНТ ПШ ривожланишининг хавф омиллари

Хавф омили	ИН (95% ИО)	p
Ижтимоий мақом (уй бекаларига нисбатан ишловчилар)	0,50 (0,21–1,17)	0,110
Никоҳ	0,94 (0,61–1,45)	0,777
Паритет (томонлар тенглиги)	0,63 (0,27–1,46)	0,279
Оғир акушерлик анамнези (ОАА)	0,83 (0,32–2,19)	0,711
ИЦЕ	5,33 (1,62–17,59)	<b>0,006</b>
Сурункали ФПЕ	0,78 (0,31–1,92)	0,581
Тухумдон кистаси	0,95 (0,13–7,09)	0,964
Lues	1,17 (0,33–4,15)	0,808
Сурункали УГИ	0,62 (0,25–1,52)	0,294
Кольпит	5,12 (2,06–12,69)	<b>&lt;0,001</b>
Бачадон бўйни эрозияси	4,42 (1,77–11,03)	<b>0,001</b>
Сурункали пиелонефрит	0,58 (0,25–1,36)	0,214
Гестоз 1	4,84 (1,46–16,04)	<b>0,010</b>
Гестоз 2	1,56 (0,67–3,61)	0,302
Ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи 1	1,32 (0,57–3,05)	0,510
Ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи 2	1,18 (0,50–2,78)	0,705
Артериал гипертензия (АГ)	1,35 (0,58–3,14)	0,491
Гипотоник вариантга кўра ВТД	3,94 (1,17–13,23)	<b>0,027</b>
Гастродуоденит	3,71 (1,30–10,60)	<b>0,015</b>
Жигар касалликлари	1,79 (0,49–6,62)	0,380
Ярали касаллик	0,95 (0,13–7,09)	0,964
Семириш	1,09 (0,38–3,15)	0,867
Қалқонсимон безнинг катталлашиши	1,30 (0,27–6,18)	0,740
Камқонлик	0,97 (0,41–2,31)	0,945
Яллиғланиш синдроми	0,32 (0,13–0,76)	<b>0,010</b>

Экстрагенитал касалликлар (вегето-томир дистонияси (ВТД), гастродуоденит), гинекологик касалликлар (кольпит, бачадон бўйни эрозияси) ҳамда ҳомиладорлик патологияси (истмико-цервикал этишмовчилик (ИЦЕ), гестоз 1, яллиғланиш синдроми) МНТ ПШга мойил бўлиши аниқланган.

Анамнез маълумотларининг кўп қисми МНТ ПШ ривожланиши учун аҳамиятга эга бўлмаган ( $p > 0,05$ ), ўзининг 95% ИОда ИН биттасини ўз ичига олган бўлсада, у бўйича асоратлар эҳтимоли ортиши ёки камайиши ҳақида хулоса чиқариб бўлмайди. Шундай қилиб, хусусан, ижтимоий мақом, никоҳ мавжудлиги, олдинги туғруқлар, ОАА кабилар МНТ ПШ ривожланиш хавфини ўзгартирмаган, лекин вақтидан илгари туғруқларнинг бошланиши учун аҳамиятга эга бўлган.

Янги туғилган чақалоқ томонидан хавф омилларининг бир ўлчовли таҳлили 8-жадвалда келтирилган. Ҳимоя ролини ўйнайди: УИА, олд МА (Ri), орқа МА (Ri), Гален ҳажми, орқа МА (қон оқими ҳажми). Ўзгариши мумкин бўлган хавф омиллари орасида боланинг СЎВда бўлишини қайд этиш лозим.

### 8-жадвал

#### Бола ҳаётининг биринчи кундаги инструментал-лаборатория маълумотларига кўра, бир ўлчовли логистик регрессия усули билан баҳоланган МНТ ПШ ривожланишининг хавф омиллари

Хавф омили	ИН (95% ИО)	p
Фибриноген	1,00 (1,00–1,01)	0,435
ПТИ	1,01 (0,98–1,04)	0,739
ФҚТВ	1,01 (0,98–1,04)	0,518
Тромбоцитларнинг АДФ билан агрегацион фаоллиги	1,05 (1,01–1,10)	<b>0,012</b>
Тромбоцитларнинг коллаген билан агрегацион фаоллиги	1,08 (1,04–1,13)	<b>&lt;0,001</b>
Олд МА (Ri)	0,00 (0,00–0,17)	<b>0,004</b>
Ўрта МА (Ri)	0,15 (0,00–8,94)	0,364
Орқа МА (Ri)	0,01 (0,00–0,92)	<b>0,046</b>
Гален ҳажми	0,80 (0,72–0,90)	<b>&lt;0,001</b>
Олд МА (қон оқими ҳажми)	0,91 (0,86–0,95)	<b>&lt;0,001</b>
Ўрта МА (қон оқими ҳажми)	0,96 (0,91–1,01)	0,122
Орқа МА (қон оқими ҳажми)	0,91 (0,86–0,96)	<b>0,001</b>
СЎВ	2,91 (1,18–7,14)	<b>0,020</b>

Биринчи кўп ўлчовли модель клиник-анамнестик маълумотларга асосланган. Моделдаги босқичли алгоритмнинг ишлаши натижасида 28 та потенциал предикторлардан 6 таси қолган (9-жадвал).

Уларнинг барчасида ИН биттадан кўпроқ бўлиб, бу уларни хавф омиллари сифатида характерлаш имконини беради. Бунда, энг катта кўрсаткич ҳомиладорликнинг биринчи ярмидаги гестозда бўлган: ИН=11,62 (95% ИО: 1,99–67,90), энг кичик кўрсаткич эса гастродуоденитда кузатилган: ИН=4,00 (95% ИО: 1,07–15,01). Умуман олганда, модель статистик аҳамиятга эга:  $\chi^2=46,4$ ,  $p < 0,001$ .

**Кўп ўлчовли логистик регрессия усули билан баҳоланган клиник-анамнестик маълумотларга кўра МНТ ПШ ривожланиши прогностик моделининг хусусиятлари**

Моделдаги предиктор	Регрессия коэффиценти, b	Экспоненциал регрессия коэффиценти (ИН) ва унинг 95% ИО	P
Чекиш	1,74	5,71 (1,47–22,21)	<b>0,012</b>
ИЦЕ	1,79	5,99 (1,34–26,73)	<b>0,019</b>
Кольпит	1,75	5,73 (1,79–18,38)	<b>0,003</b>
Гестоз 1	2,45	11,62 (1,99–67,90)	<b>0,006</b>
ВТД	1,73	5,64 (1,25–25,50)	<b>0,025</b>
Гастродуоденит	1,39	4,00 (1,07–15,01)	<b>0,040</b>
Константа	-3,42	0,03	<b>&lt;0,001</b>

Қуйидаги кўп ўлчовли (патогенетик) модель янги туғилган чақалоқ текширувидан олинган лаборатория ва инструментал маълумотларга асосланади (10-жадвал).

**Кўп ўлчовли логистик регрессия усули билан баҳоланган янги туғилган чақалоқ текширувидан олинган маълумотлар бўйича МНТ ПШ ривожланишининг патогенетик модели характеристикаси**

Моделдаги предиктор	Коррекцияловчи босқич	Регрессия коэффиценти, b	Экспоненциал регрессия коэффиценти (ИН) ва унинг 95% ИО	P
ЭФМК	5 мг/дл га камайиш	-0,079	1,49(1,15–1,93)	0,003
Фибриноген	5 г/л га ошиш	0,008	1,04 (0,00–1,09)	0,059
ФҚТВ	5 с га узайиш	0,069	1,41 (1,10–1,82)	0,008
Гален ҳажми	5 см/с га камайиш	-0,224	3,07(1,56–6,03)	0,001
Олд МА (қон оқими ҳажми)	5 см/с га камайиш	-0,079	1,49(1,08–2,03)	0,014
Константа	-	4,726		0,016

Қулайлик ва хавф омилларини баҳолаш ҳамда таққослаш учун жадвалда 5 га коррекцияланган имкониятлар нисбати (ИН) келтирилган. МНТ ПШ ривожланишининг асосий предикторлари Гален венаси ва олд МАда қон оқимининг пасайиши бўлиб, улар учун коррекцияланган ИН – мос равишда ИН=1,49 (95% ИО: 1,15–1,93); ИН=3,07 (95% ИО: 1,56–6,03); ИН=1,49 (95% ИО: 1,08–2,03). Гемостазнинг гипокоагуляция томон силжиши МНТ ПШ хавфини оширади: фибриноген концентрацияси учун коррекцияланган ИН=1,04 (95% ИО: 0,00–1,09) ва тромбоцитларнинг коллаген билан агрегацион фаоллиги учун ИН=1,41 (95% ИО: 1,10–1,82).

Шуни таъкидлаш керакки, бир ўлчовли моделларда МНТ ПШ ривожланиш хавфини баҳолашда қон оқими томонидан ҳам, қон ивиш тизими томонидан ҳам статистик аҳамиятга эга бўлган кўрсаткичлар миқдори анча кўп бўлиб, улардан фақат 5 тасигина моделга киритилган. Бу бола организмнинг барча

физиологик параметрлари бир-бири билан боғлиқлиги туфайли бўлиб, моделга фақат энг муҳимлари кирган.

Умуман олганда, моделнинг статик аҳамияти: хи-квадрат = 54,2,  $p < 0,001$ . Моделнинг сезгирлиги 85%, ўзига хослиги 82% ни ташкил этади.

Кўп ўлчовли учинчи моделда пре- ва постнатал хавф омиллари умумлаштирилди (11-жадвал) ва умумлаштирилган кўп ўлчовли логистик регрессияда МНТ ПШни аниқлаш сифати баҳоланди.

### 11-жадвал

#### Умумлаштирилган кўп ўлчовли логистик регрессия бўйича МНТ ПШ ривожланишининг хавф омиллари

Моделдаги предиктор	Коррекцияловчи босқич	Регрессия коэффициенти, b	Экспоненциал регрессия коэффициенти (ИН) ва унинг 95% ИО	P
Кольпит	Йўқлик билан таққослаганда мавжудлик	1,51	4,53 (1,19–17,20)	<b>0,026</b>
Гестоз I	Йўқлик билан таққослаганда мавжудлик	2,07	7,96 (1,49–42,58)	<b>0,015</b>
Гастродуоденит	Йўқлик билан таққослаганда мавжудлик	1,89	6,63 (1,11–39,63)	<b>0,038</b>
ЭФМК	5 мг/дл га камайиш	-0,08	1,49 (1,13–1,97)	<b>0,004</b>
Фибриноген	5 г/л га ошиш	0,08	1,49 (1,14–1,94)	<b>0,004</b>
Гален ҳажми	5 см/с га камайиш	-0,22	3,00 (1,42–6,36)	<b>0,004</b>
Константа		1,88	6,57	0,225

Умуман олганда, логистик регрессиянинг статик аҳамияти: хи-квадрат = 62,7,  $p < 0,001$ . Моделнинг сезгирлиги – 85%, ўзига хослиги – 82%, яъни бу характеристикаларга кўра учинчи модель иккинчисига яқин.

Бу, бизнинг фикримизча, табиий, чунки бу иккала модель ҳам бола туғилганидан кейинги биринчи кунда унинг текширув маълумотларини ўз ичига олади. Пренатал хавф омиллари касалликни аниқлаш сифатига сезиларли даражада ҳисса қўшмаганлиги муддатидан олдин туғруқ механизми ва вақтидан илгари туғилган чақалоқ организмнинг функционал ва метаболик параметрлари ўзгаришларида улар (пренатал хавф омиллари) ўз ифодасини топганлигини акс эттиради.

## ХУЛОСА

1. Барча муддатдан олдин туғилган чақалоқларда меъёрий кўрсаткичлардан ошиб кетган концентрацияларда ЭФМКнинг мавжудлиги қайд этилган; камроқ этилган болаларда ЭФМК гестациянинг 35–36-ҳафтасида туғилганларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлди. Фақат охириларида олдинги гуруҳларга нисбатан кўрсаткичларнинг пасайиши қайд этилди, бу, афтидан, мослашиш механизмларининг яхшиланиши билан боғлиқдир. Шунини ҳам

таъкидлаш керакки, гестациянинг 29-хафтасида туғилганлар ҳаётининг 5–8-кунларида ФГ даражасининг ошиши қон ивишининг кучайишига олиб келади.

2. Церебрал ишемия билан оғриган болалар гемостазидаги ўзгаришлар назорат гуруҳига нисбатан гематокрит ва гемоглобин даражасининг пасайиши, ФҚТВ ва ЭФМК даражасининг ошишида қайд этилди. МНТ ПШнинг гипоксик генезли калла суяги ичи қон қуйилишлари билан оғриган вақтидан илгари туғилган чақалоқлар гуруҳида гематокрит, гемоглобин ва ПВнинг пасайиши фониди ФҚТВ, ТВ, ЭФМК ва ФГларнинг ошганлиги аниқланди, бу МНТнинг гипоксик геморрагик шикастланишларида патологик жараённинг локаллигини истисно қилади. ДТИҚИ билан оғриган болаларда барча асосий тестлар ўзгарди, коагуляцион омиллар, ФГ ва ФҚТВ истеъмоли, МНТ ПШнинг гипоксик генезли калла суяги ичи қон қуйилишлари билан оғриган болалар гуруҳига нисбатан фибринолиз кучайганлиги кузатилди.

3. Мия НСДГ маълумотларига кўра, МНТ ПШ билан оғриган вақтидан олдин туғилган чақалоқлар церебрал қон оқимининг гестацион хусусиятларига резистентлик индекси ва олд МА ҳамда орқа МАда қон оқими тезлиги кўрсаткичларининг ошиши кабилар киради.

4. Гален венаси ва олд МАдаги қон оқими ва гемостазнинг гипокоагуляция томон силжиши МНТ ПШ ривожланишининг асосий предикторлари ҳисобланади.

5. Болаларда ДТИҚИ ривожланиши нисбий хавф омилларини аниқлаш учун логистик регрессия усули билан МНТ ПШ ривожланишининг патогенетик модели ишлаб чиқилган. Ушбу моделни муддатидан илгари туғилган чақалоқларнинг эрта неонатал даври динамикасида қўллаш МНТ ПШ оғир кечиши ривожланишини профилактика қилиш учун вазопрессор ва гемостатик терапия курсининг индивидуал давомийлигини асослашга ёрдам бериши мумкин.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019Тйб.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ  
РАБОТНИКОВ**

---

**ТАШКЕНЕТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АХМЕДОВА ЗИЁДА ШАХАБИДДИНОВНА**

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ  
С НАРУШЕНИЕМ ГЕМОСТАЗА**

**14.00.13 – Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ–2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.2.PhD/Tib916.**

Диссертация выполнена в Ташкентский педиатрический медицинский институт.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский(резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.timpe.uz](http://www.timpe.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** **Маджидова Якутхон Набиевна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Шамансуров Шоанвар Шамуратович,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44, e-mail: [info@timpe.uz](mailto:info@timpe.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул.Паркентская, 51. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.

(Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2022 года).

**Х.А.Акилов,**  
председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.м.н., профессор

**Н.Н.Убайдуллаева,**  
ученый секретарь Научного совета по  
присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

**Б.Г.Гафуров,**  
председатель Научного семинара при Научном  
совете по присуждению ученых степеней,  
д.м.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Сохранение жизни и здоровья недоношенных новорожденных в мире как важнейшая задача имеет большое значение в пери- и неонатологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, «... недоношенные новорожденные составляют 5,8–6% среди всех новорожденных. Ежегодно около 1 млн детей умирают от осложнений преждевременных родов, что является одной из основных причин смерти детей в возрасте до 5 лет...»<sup>1</sup>. Ранняя неонатальная смертность, перинатальные заболевания, неврологические осложнения, формирование структурных дефектов центральной нервной системы у новорожденных, профилактика гемодинамических патологий, формирование социальной адаптации недоношенных детей являются одними из важных проблем.

Во всем мире проводятся широкомасштабные исследования по профилактике нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных, клинико-неврологических особенностей и осложнений перинатальных поражений центральной нервной системы, а также ранней неонатальной смерти. В связи с этим проводится ряд научных исследований по: выявлению нарушений кровообращения в головном мозге с помощью доплерографии у недоношенных детей; профилактике неврологических последствий у недоношенных новорожденных с нарушениями гемостаза; оценке реологических свойств крови в раннем неонатальном периоде; выявлению факторов риска для перинатального периода; оптимизации критериев лечения; улучшению социальной адаптации и качества жизни недоношенных детей. Особое значение имеет определение прогностических критериев формирования структурных дефектов центральной нервной системы у недоношенных новорожденных с нарушениями гемостаза, а также оценка состояния системы гемостаза и механизмов церебральных нарушений.

В нашей стране особое внимание уделяется совершенствованию здравоохранения, в том числе профилактике различных острых и хронических заболеваний, возникающих в организме матери во время беременности, снижению детской смертности и инвалидности, улучшению здоровья новорожденных. В связи с этим определены такие задачи, как «...повышение качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания патронажной службы...»<sup>2</sup>. В этом отношении одним из актуальных научных направлений является профилактика формирования структурных дефектов центральной нервной системы у недоношенных новорожденных с нарушениями гемостаза, оценка состояния системы гемостаза и механизмов церебральных нарушений, а также совершенствование профилактических мер по снижению младенческой смертности.

---

<sup>1</sup> World Health Organisation. 2018. Preterm birth. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит осуществлению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», в Постановлениях №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», №ПП-3925 от 30 августа 2018 года «О мерах по совершенствованию неврологической помощи населению», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной области.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Во всем мире оценены особенности перинатальных поражений центральной нервной системы (ПП ЦНС), неврологических последствий и нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных. Установлено, что на долю недоношенных приходится примерно 84,9% случаев смертности от неонатальных геморрагий (Suzan O.M., 2021). Имеются случаи развития тромбозов и кровоизлияний у новорожденных, рожденных от «АФА-позитивных» матерей, доказана роль антикардиолипиновых антител в развитии неонатальных тромбозов (Davenport P., Sola-Visner M., 2021). Оценено образование аутоантител у новорожденных (Zurgil N. et al., 2013; Aurousseau M.H. et al., 2015; Soares A.M. et al., 2016), вплоть до развития у них антифосфолипидного синдрома (Avcin T. et al., 2002; Saxena R. et al., 2003). Для правильной оценки гемостатических расстройств обоснованы реологические свойства крови в динамике раннего неонатального периода, которые определены для доношенных и недоношенных новорожденных (Кузьменко Г.Н., Черкасова С.В., Чупрова А.В., 2020). Обосновано, что частота развития ДВС-синдрома в период новорожденности варьирует от 10 до 70% и не имеет отчетливой тенденции к снижению (Красноружских Е.А. и др., 2006; Таболин В.А. и др., 2006; Tanjung M.T. et al., 2005). В Узбекистане выявлено влияние цитомегаловирусной и герпетической инфекций в крови беременных матерей на систему гемостаза новорожденных (Султонова З.О., 2011). Оценены неврологические признаки изменения гемостаза у недоношенных новорожденных (Азимова Н.М. Маджидова Ё.Н.).

Проводится ряд научных исследований по критериям прогнозирования и установлению конкретных механизмов коагуляционных нарушений при различном течении ПП ЦНС в динамике патологического процесса в зависимости от сопутствующей неонатальной патологии. В частности, имеет большое практическое значение определение прогностических критериев формирования структурных дефектов ЦНС у недоношенных новорожденных с нарушением гемостаза, оценка состояния системы гемостаза и механизмов

церебральных расстройств, а также определение прогностических критериев и ранняя диагностика гемостатических нарушений у детей с ПП ЦНС.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках научного направления по теме «Патогенетические особенности сосудистых, воспалительных, дегенеративных и наследственных нервно-мышечных заболеваний при неврологических заболеваниях» (2018–2020 гг.).

**Цель исследования:** разработка предложений и рекомендаций по профилактике и оценке состояния системы гемостаза и механизмов церебральных расстройств с определением прогностических критериев формирования структурных дефектов центральной нервной системы.

**Задачи исследования:**

оценить показатели гемостаза у недоношенных новорожденных с учётом их гестационного возраста;

проанализировать состояние гомеостаза у недоношенных новорожденных в зависимости от клинического течения и стадии ПП ЦНС;

установить особенности церебрального кровотока у недоношенных новорожденных при развитии ПП ЦНС по данным доплерографии сосудов головного мозга;

оценить роль изменений показателей системы гемостаза в развитии церебральных нарушений у недоношенных новорожденных в зависимости от клинического течения и стадии ПП ЦНС;

разработать критерии диагностики и прогнозирования ПП ЦНС у недоношенных новорожденных с учетом патогенетической значимости и информативности показателей гемостаза.

**Объектом исследования** явились 107 недоношенных новорожденных, пролеченных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии в 2018–2022 гг., и 27 доношенных новорожденных контрольной группы.

**Предмет исследования:** результаты клинико-неврологического обследования, периферическая кровь для оценки гемостаза, данные электроэнцефалограммы.

**Методы исследования.** В работе использованы клинико-неврологические обследования, лабораторные анализы (показатели гемостаза – тромбин, протромбиновый индекс), нейрофизиологические исследования (НСГ) и статистические данные.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлена взаимосвязь между сроком гестации и нарушениями гемостаза, характеризующими параметры активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), склонными к гипокоагуляции;

установлено, что пролонгация параметров АЧТВ, склонных к гипокоагуляции у недоношенных детей вследствие морфофункциональной

недостаточности печени, влияет на выраженность клинических проявлений ПП ЦНС;

выявлено развитие неврологических осложнений у недоношенных новорожденных в первые сутки жизни вследствие замедления кровотока в бассейне ПМА, ЗМА и нарушения кровообращения по вене Галена;

усовершенствован подход к нарушениям гемостаза, направленный на раннее выявление ПП ЦНС у недоношенных новорожденных.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

определены гемодинамические показатели в перивентрикулярной области по скорости кровотока в ПМА, ЗМА и вене Галена;

установлено, что сниженная агрегационная активность тромбоцитов крови в раннем неонатальном периоде могут быть использованы в качестве дополнительных патогенетических критериев развития ПП ЦНС;

разработана структура прогностических оценок множества факторов относительного риска развития ПП ЦНС и патогенетическая модель, помогающая в диагностике и профилактике;

усовершенствован мониторинг церебрального кровотока с применением НСГ и ДГ в 1-е и 3-и сутки жизни всем детям менее 32 недель гестации.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается применением теоретических подходов и методов в научной работе, использованием в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов, достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием механизма ранней диагностики ПП ЦНС у недоношенных новорожденных, а также сопоставлением их с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что роль перинатальных факторов риска в формировании неврологической патологии являются насущной потребностью и имеют научно-практическое значение. Установлены конкретные механизмы коагуляционных нарушений при различном течении ПП ЦНС в динамике патологического процесса в зависимости от сопутствующей неонатальной патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке критерий прогнозирования развития ПП ЦНС у недоношенных детей с нарушениями гемостаза.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по оценке состояния системы гемостаза и профилактики механизмов церебральных нарушений с определением прогностических критериев формирования структурных дефектов ЦНС:

утверждена методическая рекомендация «Способ диагностики ранних признаков развития ПП ЦНС по данным нейросонографии и доплерографии», разработанная на основе результатов научного исследования по оптимизации методов ранней диагностики развития ПП ЦНС (Справка № 8н-р/210 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 февраля 2022 г.).

Данные методические рекомендации позволили повысить качество диагностики, дифференциальной диагностики и адекватного лечения у недоношенных новорожденных;

результаты исследований по диагностике ранних признаков развития ПП ЦНС у недоношенных детей внедрены в практическую деятельность Республиканского перинатального центра и 1-клинике Самаркандского государственного медицинского института (Справка № 08-20533 Министерства здравоохранения от 18 июля 2022 г.). Результаты исследования позволили провести раннюю диагностику перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных.

**Апробация результатов исследования.** Результаты этого исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 2 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 11 научных работ, из них 4 журнальных статей, в том числе 2 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 115 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов. Также приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, апробации и публикации результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы ранней постнатальной адаптации недоношенных детей при рождении: роль ЦНС (обзор литературы)»** приведен аналитический обзор литературы, где проанализировано современное представление о этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, принципах диагностики, дифференциальной диагностики и тактики лечения данной патологии. Особое внимание уделено становлению гемостаза у недоношенных новорожденных и его влиянию на развитие ПП ЦНС. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** диссертации представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение проблемы. Основу данной работы составил анализ клиничко-анамнестического наблюдения и лабораторно-инструментального

обследования 134 новорожденных, начиная с антенатального этапа и в раннем неонатальном периоде жизни.

*Критериями включения* ребенка в исследование были: недоношенность (ГВ новорожденного до 37 полных недель)

*Критерии исключения:* внутриутробная пневмония, сепсис, менингит, диафрагмальная грыжа, пороки развития легких и сердца, транзиторное тахипноэ, аспирация мекония и околоплодных вод, травматические поражения нервной системы, полицитемии, внелёгочные метаболические нарушения.

*Критерии включения новорожденных в контрольную группу* - недоношенность и отсутствие заболеваний.

Все исследования проведены детям при наличии информированного согласия родителей в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Лечение осуществлялось по общепринятому стандарту ведения недоношенного новорожденного.

В соответствии с поставленными задачами состояние здоровья и гемостаз новорожденных изучены с учетом степени недоношенности, тяжести ППНС, характера геморрагических расстройств (табл. 1).

**Таблица 1**

**Дизайн исследования**

<i><b>В зависимости от гестационного возраста</b></i>				
Основная группа				Контрольная группа
1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа	4 подгруппа	
Новорожденные с ГВ 35-37 неполных недель	Новорожденные с ГВ 32-34 недели	Новорожденные с ГВ 29-31 неделя	Новорожденные с ГВ 24 - 28 недель	Новорожденные с ГВ 38-40 недель
n=33	n=25	n=20	n=29	n=27
<i><b>В зависимости от выраженности и локализации геморрагических проявлений</b></i>				
Новорожденные с ПП ЦНС без геморрагических форм	Дети с геморрагическими ишемическими поражениями ППЦНС		Дети с клиникой ДВС (легочные, желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния во внутренние органы)	
n=21	n=60		n=26	
<i><b>В зависимости от тяжести ВЖК</b></i>				
Новорожденные без ВЖК	Новорожденные с ВЖК (n = 51)			
	ВЖК I	ВЖК II	ВЖК III	
n=56	n=21	n=17	n=13	
<i><b>В зависимости от наличия или отсутствия тяжелых геморрагий</b></i>				

Анализировалось состояние здоровья беременных, осложнения в течении беременности.

Неврологическое обследование детей проводили на 3-и и 5-е сутки жизни. Для оценки ППНС использовали «Классификацию перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (2000).

Для оценки состояния новорожденных проводилось следующее обследование: общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы;

биохимическое исследование крови (билирубин и его фракции, трансаминазы, общий белок, сахар крови, мочевины), а также инструментальные методы - нейросонография, ультразвуковое исследование внутренних органов (УЗИ), эхокардиография, обзорная рентгенография грудной клетки и брюшной полости).

Для проведения исследований по определению особенностей системы тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза у обследованных новорожденных использовали венозную кровь.

Проводилась оценка следующих параметров:

1. Подсчет количества тромбоцитов в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии по Н.И.Тарасовой (1979).
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по Caen et al. (1968).
3. Протромбиновое время (ПТВ) по Quick (1935)
4. Определение концентрации фибриногена хронометрическим методом по Clauss (1957).
5. Определение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме с помощью орто-фенантролинового теста (ОФТ) по В. А. Елыкомову и А. П. Момоту (1987).

При проведении методик нами использовались наборы реагентов фирмы "Технология-Стандарт" (Россия) и «Human» (Германия).

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ .

В третьей главе диссертации приводится **«Характеристика клинических, и лабораторных исследований диагностики развития неврологических нарушений у недоношенных детей».**

Выполнен анализ течения антинатального периода у 107 недоношенных новорожденных и 27 доношенных новорожденных. Большинство детей родилось от матерей с возрастом от 20 до 30 лет – 24,2%. Число детей, рожденных от матерей в возрасте до 18 лет, составило 4,9%. Первородящих женщин - 43,8%; имеющих больше трех родов в анамнезе - 28% соответственно (в контрольной группе-19,5%). От много плодной беременности родилось 9,5% новорожденных.

У матерей детей основной группы часто отмечались медицинские аборт (38,8%) и самопроизвольные выкидыши (17,9%), ОАГА (73,3%). Среди экстрагенитальной патологии преобладали заболевания мочевыводящей системы (33,3%) и вегето-сосудистая дистония (19,8%), которые встречались чаще, чем в контрольной группе, и с одинаковой частотой в основной группе. Заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта встречались одинаково часто у матерей в основной группе (18,4%) чем в контрольной группе. Эндокринопатии у беременных выявлены в 23,5%, в контрольной группе - в 10,3% случаев ( $p < 0,05$ ); частота встречаемости патологии щитовидной железы составила 8,55%, ожирения - 10,2%, сахарного диабета - 3,1%.

В целом экстрагенитальная патология установлена у 77,3% женщин в основной группе и в контрольной группе - у (41,4%) с отчетливым преобладанием заболеваний мочевыводящей системы, эндокринопатий и вегето-сосудистой дистонии.

Анализ течения беременности и родов у этих женщин показал высокую частоту анемии (51,8%) и угрозы прерывания беременности (46,0%) с достоверной разницей в сравнении с контрольной группой (39,1% и 24,1%). Следует отметить, что у 41,6% новорожденных основной группы антенатальный период протекал на фоне развития гестоза у беременных, у 11,6% - тяжелого гестоза. У детей основной группы в 3 раза чаще отмечена преэклампсия у матерей во время беременности.

У всех новорожденных основной группы антенатальный период развития осложнился гипоксией плода, у половины детей - ФПН. У каждого третьего ребенка основной группы был диагностирован ЗВРП.

У 78,4% матерей в основной группе была высокая степень риска перинатальной патологии (ВСРПП), и у 73,3% - ОАГА. Отмечена также высокая частота инфекционной патологии во время беременности в том числе кольпитов, плацентитов и многоводия (60,0%). Кольпиты различной этиологии выявлялись значительно чаще, чем в контрольной группе (60,0% и 11,5%). Многоводие в 2,7 раза, плацентит в 2 и хориоамнионит в 6 раз чаще выявлялись у матерей, родивших недоношенных детей.

Факторы риска по развитию инфекции у новорожденного (ОРЗ у матерей во время беременности, хронические заболевания ЛОР органов, бронхиты, пиелонефриты, циститы, кольпиты, бактериальные вагинозы, плацентиты, хориоамниониты, многоводие, инфекции, выявленные методом ПЦР и ИФА) отмечены у 80,7% матерей детей основной группы.

ОРЗ и гестационный пиелонефрит лидировали по частоте (19,7% и 14,6%). Во время беременности у 16,2% матерей детей основной группы методами ИФА и ПЦР выявлены инфекции (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia trachomatis*, цитомегаловирусная инфекция).

Наиболее значимыми интранатальными факторами риска развития ПП ЦНС явились оперативные роды (38,5%), преждевременный разрыв плодных оболочек (36,0%), ПОНРП (16,9%), предлежание плаценты (14,2%), тяжелая асфиксия (22,9%).

Выявлены взаимосвязи между тяжестью ПП ЦНС и ГВ (коэффициент Спирмена  $R = -0,56$ ) и массой тела детей ( $R = 0,45$ ), что подтверждает сведения о высокой частоте развития тяжелых неврологических нарушений у незрелых детей. Коэффициент Спирмена-взаимосвязь между тяжестью ПП ЦНС и оценкой по шкале Апгар - составил  $R = -0,55$ .

Большинство новорожденных основной группы находились в среднетяжелом состоянии. Клиническими признаками тяжести состояния детей основной группы характеризовалась симптомами нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем и неврологические расстройства. Частыми формами патологии у новорожденных отмечены постгипоксическая кардиопатия (36,5%), и ЗВРП (39,2%). Отечный синдром выявлен у 68,9%

детей, общий отечный синдром - у 15,6%. Тяжесть состояния детей коррелировала с тяжестью РДС ( $R=0,78$ ), ИО ( $R=0,62$ ), тяжестью ЦИ ( $r=0,56$ ) и ВЖК ( $r=0,54$ ), ГЗФК ( $R=0,41$ ) и отечным синдромом ( $R=0,40$ ). У новорожденных дыхательные нарушения сочетались с другими видами неонатальной патологии. У 52% детей основной группы развились ВЖК: I степени - у 24,0%, II степени - у 14,4%, III степени у 12,7%, у 13,3% - тяжелые ВЖК с прорывом крови в заднюю черепную ямку, у 25% детей - ЦИ III, у 3,6% детей - ПВЛ.

Клиническое течение неврологических осложнений (в виде балльной оценки) сопровождалось дыхательными расстройствами - 80,2%, сердечно-сосудистыми - 58,8%, выраженностью геморрагического синдрома - 33,3%.

Средний срок проведения ИВЛ у 35 детей с основной группы составил 5-6 дней.

Летальные исходы отмечены у 17,8% (19) детей. В группе с летальным исходом у 83,1% детей развилась пневмония, у 76,3% - клиника ДВС, у 74,0% - тяжелые ВЧК, у 75,3% - акцидентальная инволюция вилочковой железы, у 12,2% - тромбозы подключичной вены с распространением на верхнюю полую вену, у одного ребенка - тромбоз пупочной вены, у остальных - множественные тромбы в сосудах внутренних органов, у 42,1% - легочные, у 24,0% - желудочно-кишечные кровотечения, у 44% - кровоизлияния во внутренние органы, у 75,3% имел место отечно-геморрагический синдром.

Тяжесть состояния детей в предмортальном периоде и летальный исход определялись выраженностью геморрагического синдрома в виде ДВС и тяжелых ВЧК. Из умерших детей 36,0% получали терапию сурфактантом. Причиной смерти у 5,2% детей был разрыв гематомы печени, у 18,2% - кровоизлияния в мозг, у 5,2% - пневмония, у остальных детей - сочетание факторов.

В результате проведенных исследований выявлены особенности гемостаза у детей рожденных в различные сроки гестации. Результаты исследований позволили установить значительное снижение коагуляционного потенциала у глубоко незрелых детей (4-я группа) по сравнению с новорожденными I степени недоношенности (1-я группа). Выявленные особенности сохранялись в динамике на 5-8-й дни жизни, что свидетельствует о достоверном снижении коагуляционного потенциала у глубоко незрелых детей по сравнению с новорожденными I степени недоношенности. Все три теста, характеризующие основные механизмы и этапы свертывания, отражают онтогенетические различия формирования свертывающей системы, когда в гестационные сроки после 32-й недели достоверно снижается гипокоагуляционная направленность показателей. Уменьшение длительности АЧТВ выявлено у детей с ГВ 35-36 недель (1-я группа) в сравнении с предшествующим гестационным возрастом (2-я группа), ТВ и ПВ - с 32-34 недель (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели основных коагуляционных тестов у недоношенных новорожденных в динамике раннего неонатального периода в зависимости от степени недоношенности**

ГВ (недели)	АЧТВ (с.)		Тромбиновое время (с)		Протромбиновый индекс (%)	
	1-3-й дни	5-8-й дни	1-3-й дни	5-8-й дни	1-3-й дни	5-8-й дни
До 28 4-я группа	80,0±6,92 65,9-94,1	79,0±10,14 57,4-100,6	60,0±8,02 43,4-76,5	50,4±8,20 32,8-67,9	52,4±4,12 43,9-60,8	53,1±6,81 38,6-67,6
29-31 3-я группа	67,5±4,09 59,3-75,8	61,5±6,21 48,7-74,38	41,3±6,20 28,7-53,9	33,4±7,36 17,5-49,3	61,4±3,15 55,0-67,7	75,2±3,0** 68,9-81,4
32-34 2-я группа	60,3±2,08 56,2-64,4	58,6±2,54 53,6-63,7 79	30,7±2,17 26,4-35,0	29,5±2,08 25,3-33,6	70,9±1,63 67,7-74,2	78,5±2,0** 74,6-82,4
35-36 1-я группа	54,4±1,86 50,8-58,1	50,1±1,86 46,4-53,7	24,9±1,54 22,6-25,1	23,8±0,63 22,6-25,1	71,8±1,57 68,7-74,9	78,7±1,7* 75,4-82,0 95
P - показатель достоверности различий	P4-P1=0,001 P4-P2=0,043 P3-P1=0,001 P2-P1=0,036	P4-P1=0,001 P4-P2=0,06 P3-P1=0,019 P2-P1=0,006	P4-P1=0,0001 P4-P2=0,0001 P3-P1=0,0004 P3-P2=0,045 P2-P1=0,02	P4-P1=0,001 P4-P2=0,0001 P2-P1=0,01	P4-P1=0,01 P4-P2=0,01 P3-P2=0,034 P3-P1=0,013	P4-P3=0,002 P4-P2=0,001 P4-P1=0,001

Показатели ПИ снижены у детей 4-й и 3-й групп в сравнении с 2-й и 1-й группами и имел достоверно низкие показатели в первые дни у детей 3-й, 2-й и 1-й групп, повышаясь на 5-8-й день. Влияние гестационного возраста на показатели новорожденных 4-й и 1-й групп прослежено для всех антикоагулянтов на 1-3-й дни жизни, и для всех антикоагулянтов на 5-8-й дни жизни. У всех новорожденных отмечалось присутствие РФМК в концентрациях, превышающих нормативные показатели взрослых; у менее зрелых детей РФМК были достоверно выше, чем у родившихся 35-36 недель гестации. Только у последних отмечено уменьшение показателей по сравнению с предшествующим группами, что, по-видимому, обусловлено улучшением механизмов адаптации

У новорожденных 4-й группы, в сравнении с новорожденными 1-й группы, на 1-3-й дни жизни имеет место достоверное снижение уровней ФГ. Следует также отметить, что на 5-8-й дни жизни у родившихся в 29 недель гестации рост уровней ФГ приводя к усилению свертывания. В динамике раннего неонатального периода при сопоставлении показателей в данных группах снижение фибринолиза у более зрелых детей сопровождается повышением ФГ в сравнении с новорожденными, имеющими ГВ 24-28 недель (табл. 3).

Выполнен анализ состояния гемостаза у недоношенных новорожденных с ПП ЦНС в сочетании с ишемическими поражениями ЦНС (группа А), геморрагическими ПП ЦНС (группа Б) и ДВС-синдромом (группа В) для выявления лабораторных маркеров прогнозирования и диагностики развития этих состояний.

Таблица 3

**Показатели гемостаза у новорожденных 24 - 28 и 35-36 недель гестации в динамике раннего неонатального периода**

ГВ (недели)	РФМК (мг/дл)		Фибриноген (г/л)	
	1-3-й дни	5-8-й дни	1-3-й дни	5-8-й дни
До 28	7,88±0,66	6,07±0,72	1,9±0,21	1,72±0,25
4-я группа	6,49-9,25	4,52-7,62	1,46-2,34	1,19-2,26
29-31	7,10±0,70	7,29±0,68	2,29±0,20	2,45±0,14
3-я группа	5,65-8,55	5,81-8,76	1,90-2,70	2,17-2,74
32-34	7,70±0,45	7,22±0,51	2,52±0,12	2,32±0,11
2-я группа	6,79-8,60	6,18-8,25	2,28-2,77	2,10-2,53
35-36	6,30±0,40	6,54±0,45	2,32±0,07	2,43±0,08
1-я группа	5,50-7,09	5,63-7,47	2,18-2,45	2,26-2,59
Р - показатель достоверности различий	P4-P1<0,05 P2-P1<0,05	P4-P3<0,05	P4-P1=0,01 P4-P2=0,01	P4-P1=0,003 P4-P3=0,01 P4-P2=0,02

Аntenатальными факторами риска манифестации ДВС-синдрома у новорожденных были: гипоксия плода (97,0%), инфекция (97,1%), ВСРПП (89,7%), ФПН (63,2%), ЗВРП (35,3%), преэклампсия (7,5%); интранатальными - ПОНРП (26,5%), тяжелая асфиксия (57,4%). Среди неонатальных факторов на первом месте по значимости находятся тяжесть ВЖК (27,6%), ИО (12,4%), тяжесть РДС (13,1%), пневмония (13,1%). ДВС-синдром чаще развивался на фоне тяжелой ЦИ (66,2%).

У детей группы А изменения гемостаза состояли в снижении уровня гематокрита и гемоглобина, повышении уровней АЧТВ и РФМК по сравнению с группой контроля. В группе Б выявлено повышение АЧТВ, ТВ, РФМК и ФГ на фоне снижения гематокрита, гемоглобина и ПВ, что исключает локальность патологического процесса при гипоксически геморрагических поражениях ЦНС. У детей группы В изменялись все базисные тесты, имело место потребление факторов коагуляции, ФГ и АЧТВ, усиление фибринолиза по сравнению с группой Б. (табл. 4)

Таблица 4

**Показатели гемостаза у недоношенных новорожденных в зависимости от ППЦНС и ДВС синдрома**

Показатель	Контрольная группа	Перинатальные поражения ЦНС		ДВС-синдром
		группа А	группа Б	Группа В
Гематокрит (%)	59,9±0,02	55,1±0,01*	53,4 ±0,01*	51,6±0,01*
Гемоглобин (г/л)	209,07±2,91	190,24±2,09*	184,37±1,72*	177,19±3,97*
АЧТВ (с.)	48,17 ±2,52	54,87±1,70	64,20±2,31*	78,69±5,86*
ТВ (с.)	21,95±0,65	24,41±0,78	35,41±2,67*	57,26±7,44*
ПВ (%)	71,8±3,17	71,86±1,21	67,27±1,77*	55,65±3,46*
РФМК (мг/дл)	4,57±0,54	7,13±0,45*	7,65 ±0,42*	7,20±0,60*
ФГ (г/л)	2,14±0,13	2,47±0,09	2,50 ±0,12	1,67±0,16*

Примечание: \* -различия достоверны по сравнению с контрольной группой, (при p<0,05). # -различия достоверны по сравнению с предшествующей группой (p<0,05)

Система гемостаза при данной патологии также существенно изменяется. Наиболее информативными критериями тяжести ВЖК являлись показатели ТВ, тогда как уровни фибриногена достоверно изменялись лишь при ВЖК III

Гемостазиологические изменения у детей с ВЖК III характерны для декомпенсированных нарушений гемостаза (табл. 5).

**Таблица 5**

**Показатели гемостаза у недоношенных новорожденных в динамике раннего неонатального периода в зависимости от тяжести ВЖК**

Показатель	Возраст	Без ВЖК	ВЖК I	ВЖК II	ВЖК III
АЧТВ (с.)	1-3	53,4±1,46	57,8±2,52	70,3±5,69*	83,0±5,59*#
ТВ (с.)	1-3	23,9±0,63	29,3 ±2,70*	44,9±6,47*#	63,2±8,00*#
ПВ (%)	1-3	72,0±1,41	68,3±2,57	64,4±3,61*	54,3±3,55*#
РФМК (мг/дл)	1-3	6,73±0,3	7,17±0,65	7,69±0,71	7,34±0,61
	5-8	6,56±0,42	6,64±0,49	7,61±0,66	6,0 ±0,80
Фибриноген (г/л)	1-3	2,41±0,08	2,26±0,18	2,30±0,16	1,84±0,18*
	5-8	2,31±0,06	2,28±0,20	2,36±0,18	2,34±0,36

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с группой детей с ВЖК (p<0,05); # - различия достоверны по сравнению с предшествующей группой (p<0,05)

Таким образом, разработаны основные гемостазиологические профили, наиболее характерные для детей с неврологическими нарушениями различной тяжести, которые характеризуются разнонаправленными изменениями тестов: нормо- и гиперкоагуляционный у недоношенных новорожденных в сочетании с признаками тромбинемии и сниженным или усиленным фибринолизом при ПП ЦНС без геморрагических форм. Гипокоагуляционный с дефицитом основных субстратов свертывания, антикоагулянтов, высокой степенью тромбинемии, усилением фибринолиза при развитии ДВС синдроме.

Расстройства гемостаза у новорожденных развиваются на этапе иницирования внешнего пути активации (поступление тромбопластина из поврежденных легких), усиления (на фоне дисбаланса антикоагулянтов), что приводит к генерализации нарушений гемостаза, распространение коагуляции сопровождающейся неадекватным фибринолизом.

В четвертой главе диссертации приводятся **«Показатели гемодинамики по данным НСДГ сосудов головного мозга у недоношенных новорожденных с ПП ЦНС»**. Для уточнения патогенеза ВЖК было проведено исследование доплерографических показателей церебральной гемодинамики у наблюдаемых детей в первые и третьи сутки жизни. Проведя первичную реанимационную помощь и последующую инфузионную терапию по протоколу клинической стабилизации состояния, с включением при необходимости вазопрессорной поддержки, мы достигали стабильных показателей системной гемодинамики к возрасту 3-5 часов жизни (АД систолическое 46±2,5 мм.рт.ст., АД диастолическое - 34±2,2 мм.рт.ст.).

В ходе исследования мы разделили обследованных недоношенных новорожденных на 2 группы: 1 группа 73 ребенка с ПП ЦНС и 34 ребенка с ДВС – 2 группа.

Данные, приведенные в табл. 6, содержат значения показателей гемодинамики по данным НСДГ сосудов головного мозга и свидетельствуют о наличии единого патогенетического процесса у детей I группы в виде статистически значимого замедления скорости кровотока по ПМА ( $p < 0,001$ ) и ЗМА ( $p < 0,001$ ), а также скорости оттока по вене Галена ( $p < 0,001$ ). На третьи сутки жизни, по мере повышения этих показателей ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), отмечалось сохранение достоверных различий в показателях скорости кровотока по ПМА ( $p < 0,001$ ) и ЗМА ( $p = 0,003$ ) и скорости оттока по вене Галена ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 6**

**Показатели гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головного мозга ( $M \pm m$ ) в 1-е и 3-и сутки жизни у детей двух групп наблюдения**

Группы, возраст	I группа				II группа			
	1 сут	3 сут	Дельта	p*	1 сут	3 сут	дельта	p*
Показатели								
ПМА (Ri)	0,60±0,02	0,64±0,02	-0,040±0,016	0,009	0,67±0,02	0,63±0,01	0,042±0,017	0,064
СМА (Ri)	0,64±0,02	0,64±0,01	0,007±0,017	0,886	0,66±0,01	0,65±0,01	0,014±0,017	0,557
ЗМА (Ri)	0,63±0,02	0,66±0,01	-0,029±0,015	0,011	0,67±0,01	0,66±0,02	0,015±0,017	0,974
v.Галена, см/сек	10,82±0,2	14,85±0,7	-4,03±0,45	<0,001	15,24±0,61	18,43±0,56	-3,19±0,65	<0,001
ПМА (V кровотока) см/сек	30,48±1,6	36,23±1,5	-5,75±0,99	<0,001	39,95±1,34	44,07±1,26	-4,11±1,43	<0,001
СМА (V кровотока) см/сек	30,41±1,2	36,62±0,9	-6,21±1,04	<0,001	33,31±1,38	39,84±1,42	-6,53±1,44	<0,001
ЗМА (V кровотока) см/сек	28,91±1,5	34,79±1,1	-5,88±1,09	<0,001	36,55±1,22	40,88±1,36	-4,33±1,15	<0,001

Таким образом, развитие ДВС возникали у недоношенных новорожденных на фоне сниженных значений Ri и замедления кровотока в бассейнах ПМА и ЗМА (по сравнению с детьми первой группы), что сочеталось с снижением скорости оттока крови по вене Галена. Очевидно, в условиях таких гемодинамических изменений происходит переполнение кровью незрелых сосудов герминативного матрикса и сосудистых сплетений эпандимы желудочков.

Таким образом, сравнивая показатели мозгового кровотока у детей двух групп, мы выявили свидетельства возможного развития двух гемодинамических ситуаций в церебральном кровотоке, одно из которых сопровождает развитие ДВС. Результаты одномерного анализа факторов риска со стороны матери представлены в таблице 7. Это прогностическая модель, применимая на антенатальном уровне.

Установлено, что предрасполагают к ПП ЦНС экстрагенитальные заболевания (ВСД, гастроуденит), гинекологические заболевания (кольпит,

эрозия шейки матки), патология беременности (ИЦН, гестоз 1, воспалительный синдром).

Таблица 7

**Факторы риска развития ПП ЦНС по клинико-анамнестическим данным, оцененные методом одномерной логистической регрессии**

Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	p
Социальный статус (работающие по сравнению с д/х)	0,50 (0,21–1,17)	0,110
Брак	0,94 (0,61–1,45)	0,777
Паритет	0,63 (0,27–1,46)	0,279
ОАА	0,83 (0,32–2,19)	0,711
ИЦН	5,33 (1,62–17,59)	<b>0,006</b>
ХФПН	0,78 (0,31–1,92)	0,581
киста яич	0,95 (0,13–7,09)	0,964
Lues	1,17 (0,33–4,15)	0,808
ХУГИ	0,62 (0,25–1,52)	0,294
Кольпит	5,12 (2,06–12,69)	<b>&lt;0,001</b>
Эрозия ш/м	4,42 (1,77–11,03)	<b>0,001</b>
Хронический пиелонефрит	0,58 (0,25–1,36)	0,214
гестоз1	4,84 (1,46–16,04)	<b>0,010</b>
гестоз2	1,56 (0,67–3,61)	0,302
УПБ1	1,32 (0,57–3,05)	0,510
УПБ2	1,18 (0,50–2,78)	0,705
АГ	1,35 (0,58–3,14)	0,491
ВСД по гипотоническому варианту	3,94 (1,17–13,23)	<b>0,027</b>
Гастродуоденит	3,71 (1,30–10,60)	<b>0,015</b>
Заболевания печени	1,79 (0,49–6,62)	0,380
Язвенная болезнь	0,95 (0,13–7,09)	0,964
Ожирение	1,09 (0,38–3,15)	0,867
Увеличение щитовидной железы	1,30 (0,27–6,18)	0,740
Анемия	0,97 (0,41–2,31)	0,945
Воспалительный синдром	0,32 (0,13–0,76)	<b>0,010</b>

Значительная часть данных анамнеза оказалась не значимой для развития ПП ЦНС ( $p > 0,05$ ), в своём 95% ДИ ОШ включают единицу, следовательно, по ним нельзя судить, увеличатся или уменьшатся шансы осложнений. Так, в частности социальный статус, наличие брака, предыдущие роды, ОАА не изменяли риск развития ПП ЦНС, но имели значение для наступления преждевременных родов.

Одномерный анализ факторов риска со стороны новорожденного представлен в таблице 8. Протективную роль играют: УИА, ПМА (Ri), ЗМА (Ri), v.Галена, ЗМА (V кровотока). Из числа изменяемых факторов риска следует отметить пребывание ребёнка на ИВЛ.

Таблица 8

**Факторы риска развития ПП ЦНС по инструментально-лабораторным данным на первые сутки жизни ребенка, оцененные методом одномерной логистической регрессии**

Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	p
Фибриноген	1,00 (1,00–1,01)	0,435
ПТИ	1,01 (0,98–1,04)	0,739
АЧТВ	1,01 (0,98–1,04)	0,518
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ	1,05 (1,01–1,10)	<b>0,012</b>
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном	1,08 (1,04–1,13)	<b>&lt;0,001</b>
ПМА (Ri)	0,00 (0,00–0,17)	<b>0,004</b>
СМА (Ri)	0,15 (0,00–0,94)	0,364
ЗМА (Ri)	0,01 (0,00–0,92)	<b>0,046</b>
v.Галена	0,80 (0,72–0,90)	<b>&lt;0,001</b>
ПМА (V кровотока)	0,91 (0,86–0,95)	<b>&lt;0,001</b>
СМА (V кровотока)	0,96 (0,91–1,01)	0,122
ЗМА (V кровотока)	0,91 (0,86–0,96)	<b>0,001</b>
ИВЛ	2,91 (1,18–7,14)	<b>0,020</b>

Первая многомерная модель основана на клинико-анамнестических данных. В результате работы пошагового алгоритма в модели из 28 потенциальных предикторов остались 6 (табл. 9).

Таблица 9

**Характеристика прогностической модели развития ПП ЦНС по клинико-анамнестическим данным, оцененные методом многомерной логистической регрессии**

Предиктор в модели	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	P
Курение	1,74	5,71 (1,47–22,21)	<b>0,012</b>
ИЦН	1,79	5,99 (1,34–26,73)	<b>0,019</b>
Кольпит	1,75	5,73 (1,79–18,38)	<b>0,003</b>
Гестоз I	2,45	11,62 (1,99–67,90)	<b>0,006</b>
ВСД	1,73	5,64 (1,25–25,50)	<b>0,025</b>
Гастродуоденит	1,39	4,00 (1,07–15,01)	<b>0,040</b>
Константа	-3,42	0,03	<b>&lt;0,001</b>

У всех у них ОШ больше единицы, что позволяет их характеризовать как факторы риска. При этом наибольшее значение оказалось у гестоза первой половины беременности: ОШ=11,62 (95%ДИ:1,99–67,90), а наименьшее - у гастродуоденита ОШ=4,00 (95%ДИ: 1,07–15,01). Модель в целом статистически значима:  $\chi^2=46,4$ ,  $p<0,001$ .

Следующая многомерная модель (патогенетическая) основана на лабораторных и инструментальных данных обследования новорожденного (табл. 10). Для удобства и оценки и сравнения факторов риска в таблице приведены скорректированные на 5 отношения шансов. Основными предикторами развития ПП ЦНС являются сниженный кровоток по вене Галена и ПМА, скорректированные ОШ для них соответственно ОШ=1,49 (95%ДИ:

1,15–1,93); ОШ=3,07 (95%ДИ: 1,56–6,03); ОШ=1,49 (95%ДИ: 1,08–2,03). Сдвиг гемостаза в сторону гипокоагуляции повышает риск ПП ЦНС: для концентрации фибриногена скорректированное ОШ= 1,04 (95%ДИ: 0,00–1,09), а для агрегационной активности тромбоцитов с коллагеном — ОШ=1,41 (95%ДИ: 1,10–1,82).

**Таблица 10**

**Характеристика патогенетической модели развития ПП ЦНС по данным обследования новорожденного, оцененные методом многомерной логистической регрессии**

Предиктор в модели	Корректирующий шаг	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	P
РФМК	снижение на 5 мг/дл	-0,079	1,49(1,15-1,93)	0,003
Фибриноген	повышение на 5 г/л	0,008	1,04 (0,00-1,09)	0,059
АЧТВ	удлинение на 5 с	0,069	1,41 (1,10-1,82)	0,008
у.Галена	снижение на 5 см/с	-0,224	3,07(1,56-6,03)	0,001
ПМА (V кровотока)	снижение на 5 см/с	-0,079	1,49(1,08-2,03)	0,014
Константа	-	4,726		0,016

Необходимо отметить, что при оценке риска развития ПП ЦНС в одномерных моделях число статистически значимых показателей, как со стороны кровотока, так и со стороны свертывающей системы было гораздо больше, а в модель вошли только 5. Это связано с тем, что все физиологические параметры организма ребенка связаны друг с другом и в модель входят лишь наиболее существенные.

Статическая значимость модели в целом: хи-квадрат = 54,2,  $p < 0,001$ . Чувствительность модели составляет 85%, специфичность — 82%.

В третьей многомерной модели мы обобщили пре- и постнатальные факторы риска (табл. 11) и оценку качества распознавания ПП ЦНС в обобщенной многомерной логистической регрессии.

**Таблица 11**

**Факторы риска развития ПП ЦНС по обобщенной многомерной логистической регрессии**

Предиктор в модели	Корректирующий шаг	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	P
Кольпит	Наличие по сравнению с отсутствием	1,51	4,53 (1,19–17,20)	<b>0,026</b>
Гестоз I	Наличие по сравнению с отсутствием	2,07	7,96 (1,49–42,58)	<b>0,015</b>
Гастродуоденит	Наличие по сравнению с отсутствием	1,89	6,63 (1,11–39,63)	<b>0,038</b>
РФМК	снижение на 5 мг/дл	-0,08	1,49 (1,13–1,97)	<b>0,004</b>
Фибриноген	повышение на 5 г/л	0,08	1,49 (1,14–1,94)	<b>0,004</b>
у.Галена	Снижение на 5 см/с	-0,22	3,00 (1,42–6,36)	<b>0,004</b>
Константа		1,88	6,57	0,225

Статическая значимость логистической регрессии в целом: хи-квадрат = 62,7,  $p < 0,001$ . Чувствительность модели — 85%, специфичность — 82%, то есть по данным характеристикам третья модель близка ко второй.

Это, на наш взгляд, закономерно, поскольку обе эти модели включают данные обследований ребенка на первые сутки после рождения. То, что пренатальные факторы риска не внесли существенного вклада в качество распознавания, отражает то, что они (пренатальные факторы риска), по все видимости, нашли свое проявление в механизме преждевременных родов и изменениях функциональных и метаболических параметров организма недоношенного новорожденного.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех недоношенных новорожденных отмечалось присутствие РФМК в концентрациях, превышающих нормативные показатели; у менее зрелых детей РФМК были достоверно выше, чем у родившихся 35-36 недель гестации. Только у последних отмечено уменьшение показателей по сравнению с предшествующим группами, что, по-видимому, обусловлено улучшением механизмов адаптации. Следует также отметить, что на 5-8-й дни жизни у родившихся в 29 недель гестации рост уровней ФГ приводя к усилению свертывания.

2. У детей с церебральной ишемией изменения гемостаза состояли в снижении уровня гематокрита и гемоглобина, повышении уровней АЧТВ и РФМК по сравнению с группой контроля. В группе недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями гипоксического генеза ПП ЦНС выявлено повышение АЧТВ, ТВ, РФМК и ФГ на фоне снижения гематокрита, гемоглобина и ПВ, что исключает локальность патологического процесса при гипоксически геморрагических поражениях ЦНС. У детей с ДВС изменялись все базисные тесты, имело место потребление факторов коагуляции, ФГ и АЧТВ, усиление фибринолиза по сравнению с группой детей с внутричерепными кровоизлияниями гипоксического генеза ПП ЦНС.

3. По данным НСДГ головного мозга, к гестационным особенностям церебрального кровотока недоношенных детей с ПП ЦНС относятся: повышенные показатели индекса резистентности и скорости кровотока по ПМА и ЗМА.

4. Основными предикторами развития ПП ЦНС являются кровотоки по вене Галена и ПМА и сдвиг гемостаза в сторону гипокоагуляции.

5. Разработана патогенетическая модели развития ПП ЦНС методом логистической регрессии для выявления факторов относительного риска развития у них ДВС. Использование данной модели в динамике раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных может помочь в обосновании индивидуальной длительности курса вазопрессорной и гемостатической терапии для профилактики развития тяжелого течения ПП ЦНС.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT THE CENTER FOR DEVELOPMENT OF  
PROFESSIONAL QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**AKHMEDOVA ZIYODA SHAKHABIDDINOVNA**

**CLINICAL AND NEUROLOGICAL FEATURES OF  
PERINATAL CNS INJURIES IN PRETERM INFANTS  
WITH IMPAIRED HEMOSTASIS**

**14.00.13 – Neurology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2022**

**The theme of the doctoral (PhD) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2019.2.PhD/Tib916.**

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) and on the website of “ZiyoNet” Informational and Educational Portal at [www.ziyo.net.uz](http://www.ziyo.net.uz).

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Madjidova Yakutkhon Nabieva,</b> Doctor of Medicine, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Shamansurov Shoanvar Shamuratovich,</b> Doctor of Medicine, Professor <b>Djurabekova Aziza Takhirovna,</b> Doctor of Medicine, Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Bukhara State Medical Institute</b>

The defence of the doctoral dissertation will be held on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-268-17-44; e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (registered under No.\_\_\_\_) Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-268-17-44.

The abstract of the dissertation was distributed on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022.

(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022)

**Kh.A. Akilov,**  
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**N.N. Ubaydullaeva,**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Associate Professor

**B.G. Gafurov,**  
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research** is to draw up proposals and recommendations on prevention and assessment of the state of the hemostasis system and mechanisms of cerebral disorders by determining the prognostic criteria for the formation of structural defects of the central nervous system (CNS).

**The tasks of the research** are:

assessing the parameters of the hemostasis in preterm infants taking into account their gestational age;

analyzing the state of homeostasis in preterm infants depending on the clinical course and stage of prenatal CNS injuries;

establishing the features of cerebral blood flow in preterm infants with the development of prenatal CNS injuries according to dopplerography of cerebral vessels;

assessing the role of changes in the parameters of the hemostasis system in the development of cerebral disorders in preterm infants depending on the clinical course and stage of prenatal CNS injuries;

developing criteria for diagnosing and predicting prenatal CNS injuries in preterm infants taking into account the pathogenetic significance and information content of hemostasis parameters.

**The object of the research** were 107 preterm infants treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology in 2018-2022, and 27 full-term infants of the control group.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

A correlation has been established between gestational age and hemostasis disorders, characterized by activated partial thromboplastin time (APTT) parameters prone to hypocoagulation;

It has been found that the prolongation of APTT parameters prone to hypocoagulation in preterm infants due to hepatic morphofunctional insufficiency affects the severity of clinical manifestations of prenatal CNS injuries;

The development of neurological complications has been revealed in preterm infants on the first day of life due to a slowdown in blood flow in the anterior cerebral artery (ACA), posterior cerebral artery (PCA) and circulatory disorders in the vein of Galen;

An approach has been improved to hemostasis disorders, aimed at early detection of prenatal CNS injuries in preterm infants.

**Implementation of research results.** Based on the obtained scientific results on assessment of the state of the hemostasis system and prevention of the mechanisms of cerebral disorders with the determination of prognostic criteria for the formation of structural defects in the CNS:

the methodological recommendation "Method for diagnosing early signs of the development of prenatal CNS injuries according to neurosonography and dopplerography" was approved, which was developed on the basis of the results of a scientific research on optimizing methods for early diagnosis of the development of prenatal CNS injuries (Certificate No.8n-r/210 of the Ministry of Health of the

Republic of Uzbekistan as of 26 February 2022). These methodological recommendations have allowed to improve the quality of diagnosis, differential diagnosis and adequate treatment in preterm infants;

the results of the research on the diagnosis of early signs of the development of prenatal CNS injuries in preterm infants have been introduced into the practice of the Republican Perinatal Centre and the Clinic No.1 of Samarkand State Medical Institute (Certificate No.08-20533 of the Ministry of Health as of 18 July 2022). The results of the research have allowed to carry out early diagnosis of prenatal CNS injuries in preterm infants.

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total of 11 scientific works were published. Of these, 4 scientific articles were published in the journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 2 articles in republican and 2 articles in foreign journals.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation was presented on 115 pages consisting of an introduction, 4 chapters, conclusions and a list of used literature.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (Часть I; Part I)**

1. Маджидова Ё.Н., Ахмедова З.Ш. Тромбо-гемморогические расстройства у новорожденных с перинатальным поражением нервной системы // Доктор ахборотномаси. - Самарканд, 2018. - №4. – С. 34-36.

2. Маджидова Ё.Н., Мухаммадсолих Ш.Б., Азимова Н.М., Ахмедова З.Ш. Клинико-анамнестические особенности недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации //Илмий рефератив, маърифий-назарий журнал “Тиббиётда янги кун”. - Бухора, 2019. - № 3(27). – С. 323-328.

3. Чутко Л.С., Маджидова Ё.Н., Мухаммадсолих Ш.Б., Азимова Н.М., Ахмедова З.Ш. Клинико-анамнестические особенности недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации //Медицинский научно-инновационный журнал, «Евразийский вестник педиатрии». – 2019. - №2(2). – С. 66-68.

4. Ayupova D., Madjidova Y., Akhmedova Z.Sh., Nurmukhamedova M., Azimova N., Kamiljon B. The concept of “TORCH infections” in pregnant women and newborns //Chin J Ind Hyg Occup Dis. – 2021. -Vol.39. - No.13. - P. 643-647

**II бўлим (Часть II; Part II)**

5. Маджидова Ё.Н., Ахмедова З.Ш. Особенности гемостаза у недоношенных детей в зависимости от срока гестации // Рецензируемый научно-практический журнал «Неврология». – 2018. - №4(76). – С. 25-26.

6. Ахмедова З.Ш. Перинатальное поражение ЦНС и нарушение гемостаза у недоношенных детей //Научно-практический журнал “Медицина: теория и практика”. - Санкт-Петербург, 2019. – спецвыпуск. – Т.4. – С. 63.

7. Ахмедова З.Ш. Особенности перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей с нарушением гемостаза //Сборник статей по материалам XXII Международной научно-практической конференции «Современная медицина: Новые подходы и актуальные исследования». - Москва, 2019. - №4 (20). – С. 69-74

8. Маджидова Ё.Н., Мухаммадсолих Ш.Б., Ахмедова З.Ш. Клинико-анамнестические данные недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного срока // Рецензируемый научно-практический журнал «Неврология». - Ташкент, 2019. - №4(80). – С.159.

9. Маджидова Ё.Н., Мухаммадсолих Ш.Б., Азимова Н.М., Ахмедова З.Ш. Клинико-анамнестические особенности недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации //Республиканский научный журнал “Вестник” Южно-Казахстанской медицинской академии. - Шымкент, 2019. - № 3 (87). – С. 18-24.

10. Akhmedova Z.Sh. Perinatal risk factors for intraventricular hemorrhage in newborns with subsequent development of neonatal epilepsy //Materiais da vi conferência internacional de investigação e prática ciência, Engenharia e tecnologia 4 de julho. – Brasil, 2019. - P. -118-123.

11. Маджидова Ё.Н., Азимова Н.М., Ахмедова З.Ш. Способ диагностики ранних признаков развития ПП ЦНС на основе данных нейросонографии и доплерографии: методические рекомендации. – Ташкент, 2022. – 20 с.