

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА НА РАЗВИТИЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА.

Гулиев Н.Д., Нематова Р.И

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Фараджевой.

Оксидативный стресс представляет собой дисбаланс между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы. Усиленное образование свободных радикалов лежит в основе патогенеза таких заболеваний новорожденных, как некротический энтероколит, респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных. Более глубокое изучение механизма оксидативного стресса и его роли в развитии внутрижелудочковых кровоизлияний позволит снизить тяжесть заболевания и риск инвалидизации у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. Ключевые слова: оксидативный стресс, недоношенные с экстремально низкой массой тела, внутрижелудочковые кровоизлияния.

За последние десятилетия повышение качества оказания медицинской помощи

недоношенным новорожденным позволило существенно улучшить выживаемость детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [1]. Особую актуальность обсуждаемая тема приобрела в связи с переходом Азербайджанской Республики 1 января 2015 г. на новые критерии живорожденности, установленными Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). В связи с этим наметился отчетливый рост количества живых детей с ЭНМТ, что диктует необходимость в усовершенствовании оказания медицинской помощи, более детальном изучении и предотвращении патофизиологических процессов, приводящих к развитию серьезных заболеваний [2].

Каждый год в мире рождается около 15 млн. недоношенных детей, что составляет в среднем около 8% от числа всех новорожденных в мире. Из них на долю детей с ЭНМТ приходится 0,4 - 0,5% (таб.1).

Таб.1.

Процентное соотношение недоношенных детей по массе тела.

Вес новорожденных (г)	% от всех родов	% от преждевременных родов
<2.500	7.6%	100%
2.000-2.499	4.6%	61%
1.500-1.999	1.5%	20%
1.000-1.499	0.7%	9.5%
500-999	0.5%	7.5%
<499	0.1%	2%

Порядка 60% всех преждевременных родов наблюдается в странах Африки и Южной Азии. Около 20% преждевременных родов происходят на сроке гестации менее 32 недель (рис.1) [3].

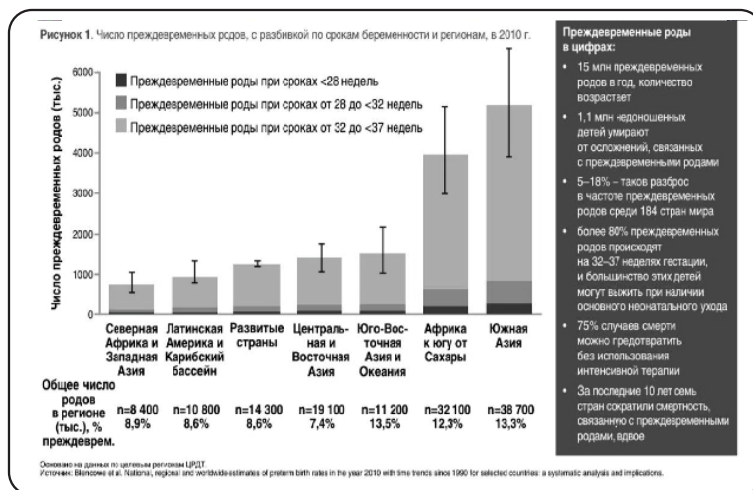


Рис.1

Из 15 млн. недоношенных детей каждый год 1 млн. детей умирает от осложнений, связанных с недоношенностью. По данным литературы, заболеваемость недоношенных детей в 7 раз выше, чем доношенных, и заболеваемость у недоношенных увеличивается в 2 раза на каждую недостающую неделю гестации [4].

За последнее десятилетие несколько уменьшился процент тяжелых заболеваний в связи с усовершенствованием медицинской помощи и знаний в области патологии недоношенных детей с ЭНМТ, однако, высокая инвалидизация пока остается

актуальной проблемой и требует пристального внимания. Одной из причин смертности и инвалидизации среди выживших недоношенных детей являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Эпидемиологические сведения о распространенности ВЖК в значительной степени зависят от характера организации акушерско-гинекологической помощи и оснащенности медицинских учреждений. Выявляемость ВЖК обратна пропорциональна массе тела ребенка при рождении (рис.2)

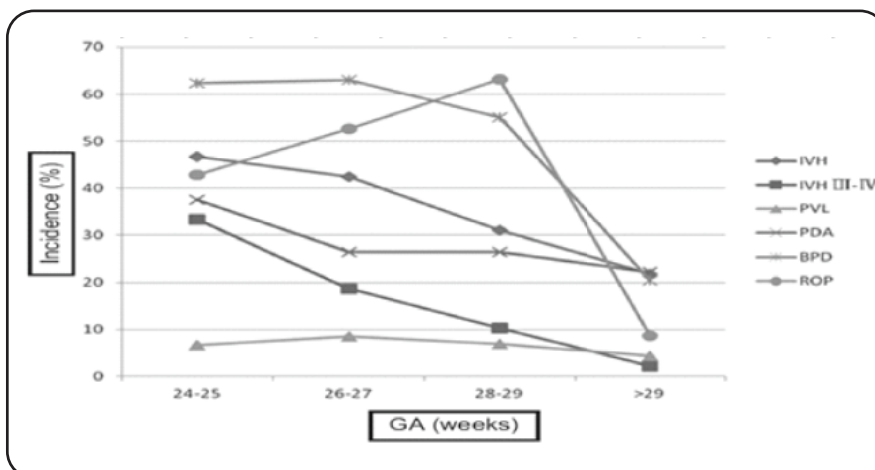


Рис.2. Структура заболеваемости и взаимосвязь с массой тела при рождении недоношенных.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010;126:443-56.

Частота ВЖК у новорожденных со сроком гестации 22-23 нед. составила 59%, 24-25 нед.-33%, 26-27 нед.-30%, 28-29 нед.- 16%. 30 нед.-4%. У выживших недоношенных с массой тела при рождении до 1500 г ВЖК I

степени составляют 40%, II степени – 30%, III степени- 20%, IV степени -10% [5]. Прогностически неблагоприятное значение имеют ВЖК III и IV степеней, хотя известно, что ВЖК даже I степени может вызвать нарушение нервно-психического развития за счет разрушения клеток - предшественников (прогениторов) корковых нейронов, источником которых является герминальный матрикс [6]. Герминальный матрикс находится в области передних рогов боковых желудочков, проходит обратное развитие с 24 до 28 недель гестации, как правило, исчезает к периоду доношенности. Матрикс на ранних этапах эмбрионального развития сохраняется под эпендимой всех отделов боковых желудочков мозга и представляет собой камбиальный слой больших полушарий, откуда нейробласты мигрируют в белое вещество и кору, превращаясь в клетки глии и нейроны. У детей глубоко недоношенных и с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) остатки матрикса сохраняются в областях тел и задних рогов боковых желудочков. Кровоснабжение герминального матрикса осуществляется из бассейнов передней мозговой артерии посредством артерии Heubner; средней мозговой артерии и внутренней сонной артерии. Терминальные ветви этих артерий образуют краевую зону, особо чувствительную к ишемическому поражению и носит название «капиллярного дна». Данное незрелое дно развивается в истинное капиллярное русло после обратного развития герминального матрикса путем более равномерной выстилки сосудов эндотелием и образования поверхностной коллагеновой оболочки. Период активной вас-

куляризации перивентрикулярной области падает на 6-10 месяц постменструального возраста, поэтому у недоношенных детей эти зоны не васкуляризованы. После 32 недель постменструального возраста отмечено развитие коротких пенетрирующих артерий и анастомозов между короткими и длинными артериями, уменьшающих ранимость перивентрикулярной области. Патоморфологически при ВЖК происходит прорыв крови через эпендиму боковых желудочков в герминальный матрикс, который у недоношенных новорожденных не успел претерпеть обратного развития. Кровоизлияние в матрикс может возникнуть и не приводить к каким-либо неблагоприятным последствиям, может значительно увеличиться и никуда не прорваться, может прогрессировать и прорываться как в вещество мозга, вызывая ВМК, так и в боковой желудочек мозга, вызывая ВЖК. Появление самого минимального количества крови в желудочке мозга – это и есть начало ВЖК, самостоятельного патологического процесса и болезни [7].

Для ВЖК свойственен многофакторный патогенез, и ведущие факторы можно сгруппировать как внутрисосудистые, сосудистые и внесосудистые факторы.

У здорового доношенного ребенка интенсивность мозгового кровотока независима от системного артериального давления. Значительные колебания системного давления у доношенных оставляют стабильной церебральную перфузию. Однако, данный механизм отсутствует у недоношенных детей, их «плато» церебральной перфузии существенно меньше (рис.3) [9].

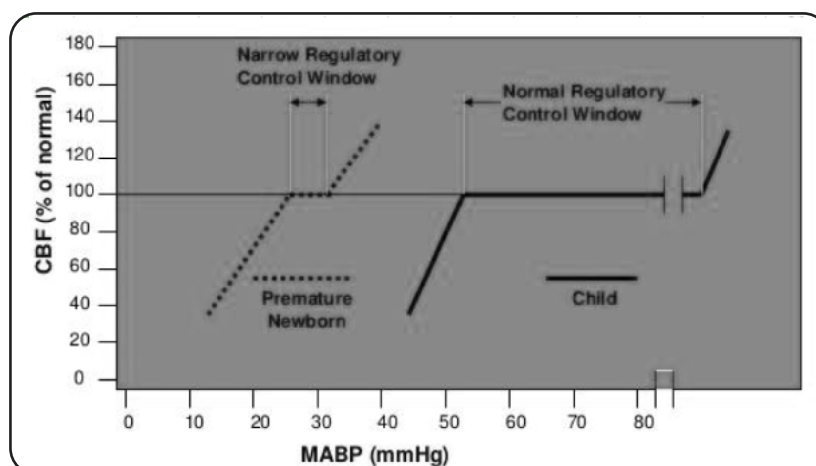


Рис.3 Зависимость церебральной перфузии от системного давления.

McLean C.W., Noori S., Cayabab R.G., Seri I. Cerebral circulation and hypotension in premature infant: diagnosis and treatment. In: Perlman J.M. "Neurology: Neonatology questions and controversies".-2nd edition.-N.Y.: Elsevier/ Saunders, 2012.-P. 3-25.

К сосудистым факторам, определяющим развитие ВЖК, относятся особенности структуры и функции капиллярного русла. Отсутствие сформированного базального слоя, фенестрированность слоев свойственны капиллярам герминального матрикса. Также установлена высокая насыщенность митохондриями, что говорит о большой потребности в насыщении кислородом. Среди внесосудистых факторов большое значение имеет недостаточность внесосудистых структурных элементов, в частности мезенхимы, приводящая к прямому контакту капиллярной стенки герминального матрикса с окружающими тканями. Дополнительным фактором является высокая фибринолитическая активность в перивентрикулярных зонах у недоношенных детей [9].

В клинической картине ВЖК выделяют 3 типа течения заболевания: катастрофический, скачкообразный и клинически «немой». Для катастрофического течения характерно неумолимое прогрессирование симптоматики в течение минут или часов. Отмечается тяжелое угнетение сознания (ступор, кома), нарушение дыхания, генерализованные тонические судороги, нарушение фотореакций. Вышеуказанные симптомы могут быть ассоциированы с рядом других клинических проявлений, таких как брадикардия, артериальная гипотензия, ацидозом, гипо- или гипергликемией. Последовательность нарушений обусловлена движением крови по желудочковой системе с закономерным вовлечением дисцефальной области, среднего мозга, вароливого моста и продолговатого мозга. Скачкообразное течение ВЖК характеризуется беспорядочным развитием симптоматики. Наиболее типичными признаками данного течения являются различные степени нарушения сознания, изменения спонтанной двигательной активности, глазодвигательные нарушения. Скачкообразность клинической картины может длиться сутки

и более, прогноз не столь пессимистичен, как при катастрофическом течении. При «немом» течении неврологическая симптоматика может быть настолько мягкой, что иногда остается незамеченной. В таких случаях решающая роль принадлежит нейровизуализации.

Нейросонография является информативной при всех степенях ВЖК, начиная от кровоизлияния в герминальный матрикс и заканчивая вовлечением перивентрикулярной зоны. Физической основой визуализации кровоизлияния служит трансформация сети волокон фибрина в сгусток [10]. Помимо нейросонографии, существует ряд методов, позволяющих контролировать состояние ЦНС у новорожденных детей. Одним из инновационных методов является изучение церебральной оксигенации посредством ближней или параинфракрасной спектроскопии (БИКС). Дело в том, что церебральная оксигенация не всегда зависит только от состояния системной артериальной оксигенации. Региональная церебральная сатурация (rScO₂), определяемая посредством БИКС, является важным показателем в реанимации и интенсивной терапии новорожденных. rScO₂ отражает поставку кислорода в ткани головного мозга, в то время как церебральное насыщение кислородом тканями, определяемое разницей между rScO₂ и системной артериальной сатурацией (spO₂), отражает непосредственную утилизацию кислорода тканями мозга. Баланс между доставкой кислорода и его утилизацией является важным компонентом в изучении неонатальной церебральной патофизиологии [11]. Такие витальные параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС) и spO₂, безусловно, являются показательными в определении общего состояния новорожденного, но не отражают непосредственно церебральную оксигенацию. БИКС является неинвазивным методом, проведение которого возможно у постели больного, не имея временных ограничений. Это делает БИКС более комфортным по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ), проведение которой требует транспортировки новорожденного

в стабильном состоянии. Кроме того, МРТ не позволяет проводить длительный мониторинг. БИКС может легко сочетаться с проведением амплитудо-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ)[12]. Методика БИКС основана на способности тканей поглощать свет. Мозговая ткань

новорожденного хорошо поглощает инфракрасное излучение в диапазоне 700-1000 нм благодаря тонкому диаметру кожи и костей черепа. Источник излучения посылает волны на глубину от 3 до 5 см (рис.4).

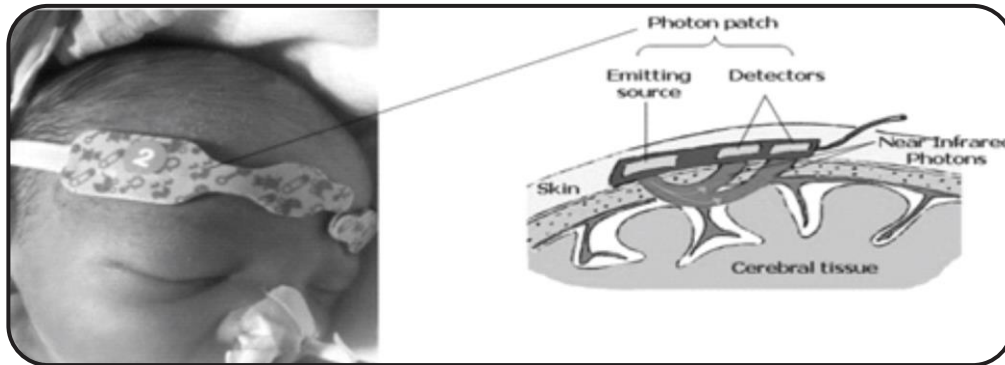


Рис.4 Схематическое изображение механизма БИКС.

Оксигенированный (O₂Hb) и деоксигенированный (HHb) гемоглобин абсорбируют параинфракрасный свет разной длины волны. Разница в абсорбции воспринимается датчиком и вычисляется концентрация O₂Hb и HHb согласно закону Ламберта-Байера. Разница между O₂Hb и HHb и есть rScO₂ или индекс церебральной оксигенации. Параинфракрасное излучение абсорбируется как в артериальной, так и в венозной крови в соотношении 25%:75%, так как 85% объема сосудистого русла мозга приходится на венозные сосуды, 10% - на артерии, 5% - на капилляры [13].

Мониторинг посредством БИКС целесообразен там, где необходимо точное представление о состоянии церебральной

перфузии, например, при родовой асфиксии, РДС, гипоксически-ишемическом поражении головного мозга, врожденных пороках сердца, септическом шоке и т.д [14].

Как было описано ранее, недоношенные дети имеют очень незрелую систему ауторегуляции мозгового кровотока, что усугубляется сопутствующими патологическими состояниями, такими как, РДС, врожденные пороки сердца, сепсис и т.д. Ауторегуляция нарушается при проведении хирургических вмешательств, использовании высоких доз допамина, проведении рутинных болезненных манипуляций. Чем меньше гестационный возраст, тем меньше показатели rScO₂, что отражено на рис.5.

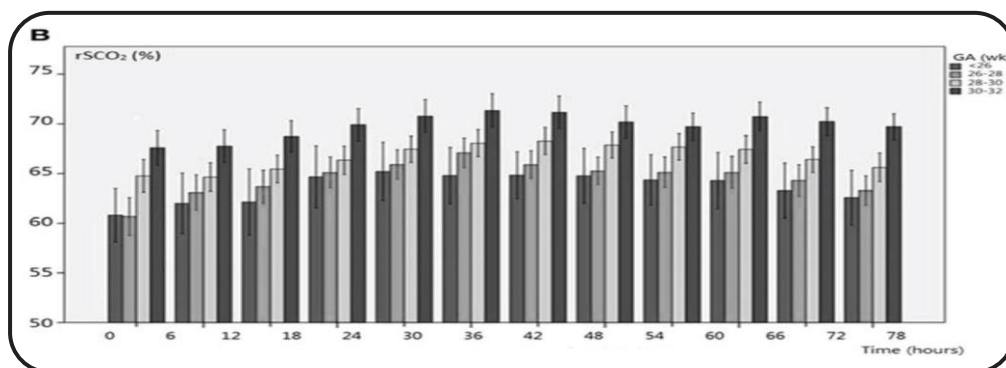


Рис.5 Зависимость rScO₂ от гестационного возраста (ГВ < 32 нед).

Alderliesten T., Dix L., Baerts W., Caicedo A., van Huffel S., Naulaers G. et al.

Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in

preterm neonates. *Pediatr Res* (2016) 79(1-1):55-64.pr.2015.186.

В 2013 году было проведено международное рандомизированное исследование (SafeboosC study – Safeguarding the brains of our smallest children), изучившее влияние гипоксии и гипероксии на незрелый мозг недоношенных детей и способах предупреждения его поражения. В этом исследовании был применен метод БИКС. Согласно результатам, степень поражения головного мозга была гораздо ниже у тех детей, мониторингирование которых проводилось посредством БИКС, что позволяло вовремя и правильно отреагировать на измененную оксигенацию головного мозга. Слабая церебральная ауторегуляция, контролируемая при помощи rScO₂ и артериального давления, была ассоциирована с высоким уровнем смертности и инвалидизации [15].

Несколько исследований, проведенных на новорожденных детях. Показали, что уровень rScO₂ ниже 40% говорит о тяжелом повреждении головного мозга. Низкие значения rScO₂ в течение 15 минут сразу после рождения являются предикторами ВЖК. Рост процента недоношенных детей с ЭНМТ требует более глубокого и длительного изучения церебральной оксигенации при помощи БИКС с целью предотвращения высокой неонатальной смертности и инвалидизации [16].

В последнее время опубликован ряд научных работ, посвященных роли оксидативного стресса в развитии перинатальных повреждений центральной нервной системы у новорожденных детей. В 1988 г норвежский ученый О.Д.Саугстад предположил, что оксидативный стресс играет важную роль в развитии многих заболеваний новорожденных детей, таких как бронхо-легочная дисплазия, респираторный дистресс-синдром, некротический энтероколит, ретинопатия недоношенных, открытый артериальный проток, внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция, и предложил объединить их в группу «болезни свободных радикалов новорожденных» [17]. С тех пор ведутся активные работы в изучении действительной роли оксидативного стресса в развитии вышеуказанных патологий, разрабатываются методы изучения биомаркеров оксидативного стресса, ведется прогнозирование и установление корреляции между степенью активности оксидативного стресса и развитием того или иного заболевания. На рис.6 схематически изображена широта изучения оксидативного стресса в разных дисциплинах медицины и сильное возрастание интереса к данной проблеме соответственно.

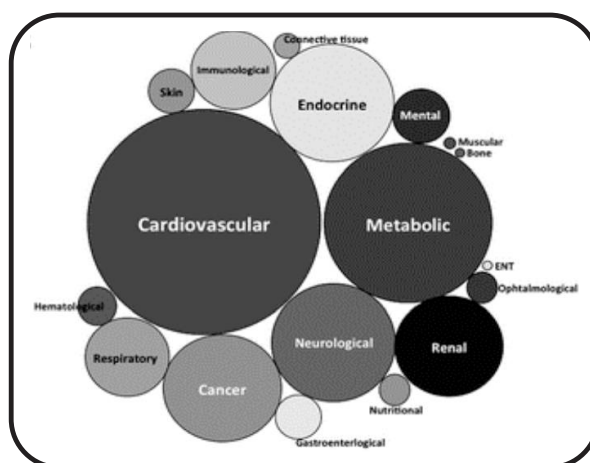


Рис.6. Публикации, посвященные изучению роли оксидативного стресса в разных дисциплинах медицины.

Наименьшее количество работ было проведено в области неонатологии, что обуславливает актуальность данной рабо-

ты. А с переходом на новые критерии живорожденности и усиленным интересом к патологии недоношенных детей с ЭНМТ,

актуальность нашей темы еще более возрастает. В литературе есть небольшое количество работ, посвященных изучению роли оксидативного стресса в развитии перинатальных поражений ЦНС у доношенных, но крайне мало сведений, касающихся изучения данной проблемы у недоношенных с ЭНМТ.

Оксидативный стресс представляет собой дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами организма в пользу последней и сопровождается гиперпродукцией свободных радикалов и активных форм кислорода. В условиях компенсированного организма и хорошей антиоксидантной активности свободные радикалы являются стимуляторами аэробного метаболизма. Так, оксидативный стресс играет важную роль при рождении ребенка, так как происходит переход плода из гипоксического окружения (раО₂ 20-30 мм.рт.ст) в матке матери в нормоксическое состояние (раО₂ 70-100 мм.рт.ст). В данной ситуации оксидативный стресс является пусковым механизмом для быстрой адаптации в начале самостоятельного

дыхания. В этом случае свободные радикалы накапливаются в концентрации, не переходящей пороговый уровень. В то время, как при осложненном течении беременности и родов (преэклампсия, эклампсия, внутриутробные инфекции, перинатальная асфиксия и т.д) этот запуск происходит еще внутриутробно и концентрация его продуктов превышает пороговый уровень [18]. Во главе всех патологических состояний новорожденных лежит перинатальная гипоксия, к которой чувствительны все органы, в особенности центральная нервная система. В условиях гипоксии и ишемии активируется анаэробный тип метаболизма, что приводит к образованию свободных радикалов. Свободный радикал- это молекула, которая имеет один или несколько непарных электронов на внешнем уровне и способна к разрушению связей соседних молекул [12]. В целом, оксидативный стресс осуществляется по 3 главным путям: перекисное окисление липидов, фрагментация ДНК, разрушение и мутация белков клетки (рис.8).

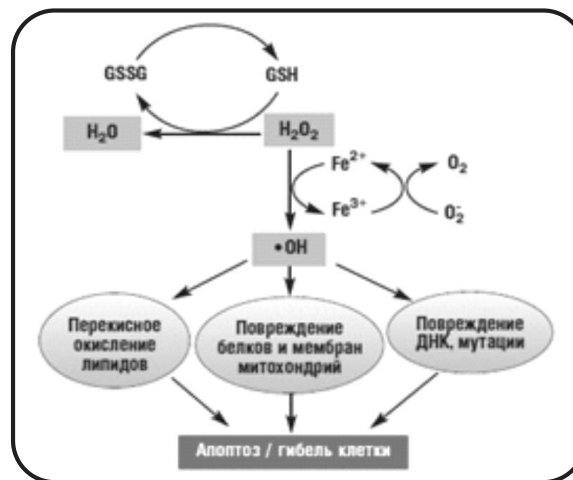


Рис.8 Механизмы оксидативного стресса.

A. Rahal, A.Kumar, V. Singh et al., "Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay," BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 761264, 19 pages, 2014.

Образующиеся в результате этого свободные радикалы усугубляют вышеперечисленные процессы, приводя к формированию порочного круга. Наиболее опасная составляющая оксидативного стресса – это

образование активных форм кислорода (АФК). АФК включают высокоактивный гидроксильный радикал (•OH), супероксидный радикал (O₂ •-), ион гипохлорита (OCl•-) и перекись водорода. Каждый свободный радикал, образовавшийся в организме, может инициировать серию цепных реакций, которые идут до тех пор, пока не будут удалены свободные радикалы. Клетки обладают различными механизмами

защиты, чтобы справляться с окислительными повреждениями, вызванными АФК и другими свободными радикалами. Простейший механизм защиты клеточных биомолекул от повреждения представляет собой захват свободных радикалов витаминами С и Е. В комплексных механизмах защиты принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза, которые выделяются для снижения уровней АФК. Новорожденные дети, особенно недоношенные, более чувствительны окислительному стрессу в силу ряда причин. Условно их можно подразделить на 3 группы: 1) частое использование высоких концентраций кислорода при выхаживании недоношенных детей; 2) высокая подверженность инфекциям; 3) сниженная активность антиоксидантной системы [19].

Изучение окислительного статуса организма осуществляется благодаря измерению показателей оксидантной и антиоксидантной систем. В результате самоускоряющейся реакции свободнорадикального окисления образуется множество продуктов ПОЛ, к которым относятся:

- гидроперекиси липидов (первичные продукты ПОЛ)

- неустойчивые вещества, которые легко подвергаются дальнейшим превращениям с образованием целого ряда более устойчивых вторичных продуктов окисления: альдегидов, кетонов, ряда низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной). Эти вещества являются токсичными для клетки, приводят к нарушению функций мембран и метаболизма в целом;

- диеновые конъюгаты — образуются путем отрыва атома водорода от молекулы ПНЖК, чаще арахидоновой (липоперекиси с сопряженными двойными связями);

- перекисные радикалы — H^* , $*OH$, HO_2^* ;

- малоновый диальдегид — образуется в процессе окислительной деструкции липидов, входит в состав вторичных продуктов ПОЛ;

- шиффовы основания — конъюгированные соединения, образующиеся из

ПНЖК, диальдегидов и других вторичных продуктов ПОЛ [20].

Для оценки интенсивности ПОЛ наиболее часто используют количественное определение малонового диальдегида (МДА). Его повышение является методом раннего выявления метаболических нарушений в организме, даже на доклинической стадии заболевания. МДА — это эндогенный альдегид, образующийся в результате метаболизма арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот. Вследствие дальнейших биохимических превращений он окисляется до диоксида углерода или вступает во взаимодействие с фосфолипидами, аминокислотами и нуклеиновыми кислотами. В настоящее время малоновый диальдегид рассматривается в качестве маркера окислительного стресса [21].

В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система (АОС), представляющая собой совокупность защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание гомеостаза в организме. Различают ферментативные и неферментативные составляющие АОС. Ферментативное звено представлено глутатионпероксидазой, супероксиддисмутазой и каталазой. Они имеют определенную специализацию по отношению к конкретным видам радикалов и перекисей. Неферментативное звено АОС состоит из соединений низкомолекулярной и белковой природы. Самыми распространенными энзимными компонентами антиоксидантной системы являются супероксид дисмутаза (СОД), каталаза и глутатион-пероксидаза (ГПД), обеспечивающие переход супероксидных анионов в H_2O_2 [22].

Новорожденные подвержены повышенному риску окислительного повреждения из-за дисбаланса анти- и прооксидантов, что обуславливает повреждение тканей [23]. В плазме новорожденных мало глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, β -каротина, рибофлавина, α -протеиназы, витамина Е, Se, Cu, Zn, церулоплазмина и трансферрина.

Активность антиоксидантной системы у недоношенных детей низкая, что подтверждается низкими уровнями ферментов-антиоксидантов в пуповинной крови при рождении. На первой неделе жизни у недоношенных новорожденных повышен риск развития оксидативного стресса из-за высоких концентраций кислорода в окружающей среде по сравнению с его уровнем *in utero*, оксигенотерапии и высоких концентраций свободного железа в эритроцитах и плазме крови. Активность антиоксидантных ферментов эритроцитов у новорожденных детей, и недоношенных в частности, изучалась разными авторами. Полученные данные носят противоречивый характер. Так, некоторые исследователи указывают на снижение активности глутатионпероксидазы у недоношенных детей и корреляционную зависимость активности фермента от гестационного возраста. В исследовании J.R. Huertas et al. не было обнаружено значительных разли-

чий между активностью ГП у недоношенных и доношенных детей. Работа Sz.J. Varga et al. указывает на повышение уровня активности данного фермента у недоношенных новорожденных. Часть исследователей указывают на снижение активности СОД у недоношенных детей. Другие же работы говорят об отсутствии различий в активности СОД у недоношенных и доношенных новорожденных. Таким образом, данные об активности антиоксидантных ферментов ГП и СОД эритроцитов у недоношенных детей крайне противоречивы. Поэтому дальнейшее исследование активности оксидативного стресса у новорожденных детей, и недоношенных в частности, представляется актуальной задачей. Ее решение позволит расширить понимание глубоких патофизиологических изменений, сопровождающих мультисистемные расстройства у недоношенных детей, в том числе у детей с ЭНМТ с ВЖК.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кулаков В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И.Кулаков, А.Г.Антонов, Е.Н.Байбарина // Российский вестник акушера-гинеколога.-2010.-№3.-с.33-39.

2. Stoll B.J, Hansen N.I, Bell E.F. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics*.-2010.-vol.126.-p.443-56.

3. Blencowe H., Cousens S., Oestergard M., Chou D., Moller A., et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected continuous since 1990: a systematic analysis. For *CHERG/WHO*,2012.

4. Shapiro-Mendoza C.K., Tomashek K. M. et al. Effect of late preterm birth and maternal medical conditions of newborn morbidity risk // *Pediatrics*.2008. Vol.121(2). Feb. p.223-232

5. Field D.J., Darling J.S., Manktelow B.N., Draper E.S. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-

9 compared 2000-5 // *BMJ*.-2008. Vol. 336. p1221-1223.

6. Zhu C., Xu F., Wang X. et al. Different apoptotic mechanisms are activated in male and female brains after neonatal hypoxia-ischaemia // *J Neurochem*.-2006.-vol. 96 (4)-p.1016-1027.

7. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanisms of disease // *Pediatr. Res*.-2010 Jan.-vol.67 (1)-p.1-8.

8. Takenouchi T., Perlman J. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant // *Neurology: Neonatology questions and controversies*.-2nd edition./ Elsevier/ Saunders,2012.-p.27-45.

9. McLean C.W., Noori S., Cayabab R.G., Seri I. Cerebral circulation and hypotension in premature infant: diagnosis and treatment. In: Perlman J.M. “*Neurology: Neonatology questions and controversies*”.-2nd edition.-N.Y.: Elsevier/ Saunders, 2012.-P. 3-25.

10. Plessis A.J. Cerebrovascular injury in premature infants: current understanding and challenges for future prevention. *Clin Perinatol*. 2008; 35(4):609-41.

11. Wong E. Cerebral blood flow measurements in the neonatal brain. In: Walker DW, editor. Prenatal and Postnatal Determinants of Development. New York, Springer (2016).p.69-87.
12. Kenosi M., Naulaers G., Ryan CA., Dempsey EM. Current research suggests that the future look brighter for cerebral oxygenation monitoring in preterm infants. Acta Paediatr (2015) 104(3):225-31.
13. Dix LM., van Bel F., Baerts W., Lemmers PM. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. Paediatr Res (2016):74(5):557-63.
14. Bailey SM., Hendricks-Munoz KD., Mally P. Cerebral, renal and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. Am J Perinatol (2014):31(4):339-44.
15. Hyttel-Sorensen S., Austin T., Benders M. et al. Clinical use of cerebral oxymetry in extremely preterm infants is feasible. Dan Med J (2013) 60(1):A4533.
16. Cerbo RM., Scudeller L., Maragliano R., Cabano R., Pozzi M., et al. Cerebral oxygenation, superior vena cava flow, severe intraventricular hemorrhage and mortality in 60 very low birth weight infants. Neonatology (2015) 108(4):246-52.
17. Saugstad O.D. Oxidative stress in the newborn. A 30-year prospective. Biol Neonatal; 88: 228-236 ,2005.
18. Merenstein G.B. Handbook of neonatal care. 6th edition, 2006-p.104.
19. Tax N., Urlesberger B., Binder C., Pocivalnik M. The influence of perinatal asphyxia on peripheral oxygenation and perfusion in neonates. Early Human Development. 2013; 89(7):483-6.
20. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S. et al. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods // Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2014.
21. Shoji H., Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. Curr Opin Clin Nutr Metab Care; 10:p.324-328.2007.
22. Perrone S., Negro S., Tataronno M., Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns / Matern Fetal Neonatal Med.2010: 23 suppl.3:63-65.
23. Maltepe E., Saugstad O. Oxygen in health and disease:regulation of oxygen homeostasis: clinical implications. Paediatr Res.2009

SUMMARY

THE INFLUENCE OF SOME INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS ON DEVELOPMENT OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PRETERM NEWBORNS WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

Quliyev N.J., Nematova R.I

Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K. Farajova

Key words: *oxidative stress, premature newborns with extremely low birth weight, intraventricular hemorrhage.*

Oxidative stress is an imbalance between an enhanced reactive oxygen/nitrogen species and the lack of protective ability of antioxidants. Free radical-induced damage caused by oxidative stress seems to be a probable contributing factor to the pathogenesis of many newborn diseases, such as respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus, and retinopathy of prematurity. We share the hope that the new understanding of the concept of oxidative stress and its relation to intraventricular hemorrhages in premature babies with ELBW will help to minimize the morbidity and mortality in this group of patients.

XÜLASƏ

VAXTINDAN ƏVVƏL EKSTREMAL AZ ÇƏKİLİ YENİDOĞULAN UŞAQLARDA MƏDƏCİKDAXİLİ QANSIZMALAR ZAMANI OKSİDATİV STRES GÖSTƏRİCİLƏRİN TƏSİRİ.

Quliyev N.C., Nemətova R.İ

K. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Açar sözlər: oksidativ stres, ekstremal az çəkili vaxtından əvvəl yenidoğulanlar, mədəcikdaxili qansızmalar.

Oksidativ stres sərbəst radikallar və antioksidant sistemi ilə arasında yaranan disbalans deməkdir. Perinatal hipoksiya zamanı əmələ gələn sərbəst radikallar yenidoğulanların bir sıra xəstəliklərin patogenezinə böyük rol oynayırlar. Bura nekrotik enterokolit, respirator distress-sindrom, mədəcikdaxili qansızmalar, periventrikulyar leykomalyasiya, vaxtından əvvəl doğulanların retinopatiyası kimi xəstəliklər aiddir. Oksidativ stresin patogenezinə və ekstremal az çəkili yenidoğulanlarda mədəcikdaxili qansızmaların yaranmasında rolunun öyrənilməsi bu qrup uşaqlarda letallıq və invalidizasiya riskini əhəmiyyətli dərəcədə azalda bilər.