



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128577** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/49** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2018 03405</b>	(72) Винахідник(и): <b>Петрашенко Вікторія Олександрівна (UA), Лобода Андрій Миколайович (UA), Сміян Олександр Іванович (UA), Попов Сергій Віталійович (UA), Зайцев Ігор Едуардович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>02.04.2018</b>	(73) Власник(и): <b>СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.09.2018</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2018, Бюл.№ 18</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДЕСТРУКТИВНИХ ЗМІН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ЦНС) У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку деструктивних змін центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС включає забір венозної крові на 3-7 добу життя у недоношених новонароджених дітей шляхом венепункції, витримку забраного матеріалу у термостаті при температурі +37 °С протягом 30 хвилин з наступним його центрифугуванням 15 хвилин при 4-6 тисячах об./хв, відділення сироватки з визначенням імуноферментним методом активності нейроспецифічної енолази (НСЕ) по рівню її концентрації у пробах сироватки венозної крові, аналіз отриманих результатів залежно від маси тіла недоношеної новонародженої дитини і визначення ступеня тяжкості ураження ЦНС для недоношених новонароджених: з малою масою тіла від 1501 г до 2500 г на рівні легкого ступеня тяжкості ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові 22,7-43,9 мг/мл, важкого ступеня гіпоксичного ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові більше за 44 мг/мл, із масою тіла менше 1500 г на рівні важкого ступеня ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові більше ніж 50,2 мг/мл. Додатково у недоношених новонароджених дітей здійснюють забір венозної крові шляхом венепункції наприкінці неонатального періоду, тобто на 20-30 добу їх життя, при цьому визначення ступеня тяжкості ураження ЦНС визнають у новонароджених із малою масою тіла від 1501 г до 2500 г за умов рівня НСЕ у сироватці крові 18,2-25,7 мг/мл, діагностуючи при цьому легке ураження ЦНС, а при концентрації НСЕ у сироватці крові на рівні 32,4-49,2 мг/мл діагностують важке ураження ЦНС, окрім цього у передчасно народжених новонароджених дітей із дуже малою масою тіла менше 1500 г за умов рівня концентрації НСЕ у сироватці крові 50,2-60 мг/мл також діагностують важкий ступінь ураження ЦНС.

UA 128577 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до неонатології, перинатології, педіатрії, дитячої неврології, і може бути використана в клінічній практиці для прогнозування розвитку деструктивних змін центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених із перинатальним ураженням ЦНС наприкінці неонатального періоду.

Гіпоксія плода та новонародженого, асфіксія посідають особливе місце серед факторів, що вражають ЦНС [1]. Особливо велике значення має гіпоксичне ураження недоношених новонароджених, у яких воно в 10-15 разів частіше буває причиною загибелі [2].

Гіпоксичні ураження головного мозку спостерігаються більш, ніж у 40 % передчасно народжених дітей [3]. Ці ураження визначають надзвичайну актуальність даної проблеми, оскільки у подальшому вони сприяють розвитку тяжких захворювань - дитячих церебральних паралічів, порушення формування мови, соціальної дезадаптації, тощо [4]. Доведено, що перинатальна гіпоксія спричиняє затримку розумового розвитку та у недоношених новонароджених із масою тіла менше 1000 г у 4-12 % стає причиною загибелі дитини [5].

У сучасній медицині досить актуальною залишається діагностика тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС та прогноз перебігу хвороби. Механізми гіпоксичного ураження клітин головного мозку характеризуються складним каскадом патофізіологічних процесів, кінцевим наслідком яких є загибель нейронів внаслідок некрозу та апоптозу [6, 7]. У новонароджених дітей не завжди можливо об'єктивно оцінити стан ЦНС та передбачити наслідки захворювання, бо часто тяжкість ураження не відповідає клінічній симптоматиці, особливо у недоношених новонароджених. Різні види альтерацій нейрональних мембран, що виникають під впливом гіпоксії, супроводжуються високим рівнем у крові нейроспецифічних білків, до яких слід віднести нейроспецифічну енолазу (NSE) [8, 9, 10].

NSE - це гліколітичний фермент, який міститься у цитоплазмі та дендритах нейронів і нейроендокринних клітин. Значне проникнення його у кров через уражені плазматичні мембрани клітин головного мозку може свідчити про структурно-функціональні та деструктивні порушення. Отже, NSE є одним із найбільш специфічних діагностичних маркерів ураження нейронів, що обумовлює актуальність його дослідження у недоношених новонароджених із гіпоксичним ураженням ЦНС протягом неонатального періоду [11, 12].

Крім цього однією з важливих задач для спеціалістів перинатальної медицини є розробка методів оцінки ефективності медикаментозної терапії зазначених станів протягом усього неонатального періоду та передбачення формування несприятливих деструктивних змін ЦНС. Наслідки перинатальних уражень ЦНС, їх характер та об'єм залежать від ступеня тяжкості та зрілості організму дитини на момент народження [13, 14].

На сучасному етапі великий науково-практичний інтерес викликає вивчення компенсаторних механізмів, які впливають на перебіг та наслідки гіпоксії мозку у дітей, зокрема визначають активність нейроспецифічних ензимів, до яких, насамперед, відноситься NSE. [13, 14].

Недоліком існуючих способів діагностики є те, що клінічне обстеження новонароджених, особливо недоношених, не завжди дозволяє виявити чітку картину неврологічного дефекту. Це пов'язано з недостатньою зрілістю та диференційованістю ЦНС у передчасно народжених. Однотиповість та генералізованість клінічних реакцій не дають можливості ранньої діагностики розвитку деструктивних змін ЦНС. Різноманітні сучасні інструментальні методи діагностики перинатальних уражень ЦНС не дають можливості ранньої діагностики та прогнозування розвитку деструктивних змін ЦНС наприкінці неонатального періоду.

Прототипом способу, що заявляється, є спосіб діагностики ступеня тяжкості перинатального ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей шляхом визначення рівня нейроспецифічної енолази (NSE) у сироватці крові. Рівень NSE визначають по її концентрації у сироватці венозної крові на 3-7 добу життя недоношених новонароджених дітей. Потім імуноферментним методом визначають активність NSE по рівню її концентрації у пробах, за результатами якої, залежно від маси тіла новонародженої дитини, діагностують перинатальне ураження ЦНС і визначають ступінь тяжкості такого ураження. Не дивлячись на переваги способу-прототипу, зазначена методика не дає можливості ранньої діагностики та прогнозування розвитку саме деструктивних уражень ЦНС у недоношених новонароджених, залежно від маси тіла при народженні [14].

В основу корисної моделі поставлено задачу оптимізувати ранню діагностику деструктивних уражень ЦНС у недоношених новонароджених залежно від маси тіла при народженні шляхом визначення концентрації NSE у сироватці крові недоношених новонароджених на 3-7 та на 20-30 добу життя, що сприятиме проведенню своєчасної та адекватної терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування розвитку деструктивних змін центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених із перинатальним

гіпоксичним ураженням ЦНС; що включає забір венозної крові на 3-7 добу життя у недоношених новонароджених дітей шляхом венепункції, витримку забраного матеріалу у термостаті при температурі +37 °С протягом 30 хвилин з наступним його центрифугуванням 15 хвилин при 4-6 тисячах об./хв, відділення сироватки з визначенням імуноферментним методом активності нейроспецифічної енолази (НСЕ) по рівню її концентрації у пробах сироватки венозної крові, аналіз отриманих результатів залежно від маси тіла недоношеної новонародженої дитини і визначення ступеня тяжкості ураження ЦНС для недоношених новонароджених: з малою масою тіла від 1501 г до 2500 г на рівні легкого ступеня тяжкості ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові 22,7-43,9 мг/мл, важкого ступеня гіпоксичного ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові більше за 44 мг/мл, із масою тіла менше 1500 г на рівні важкого ступеня ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові більше ніж 50,2 мг/мл, згідно з корисною моделлю, додатково у недоношених новонароджених дітей здійснюють забір венозної крові шляхом венепункції наприкінці неонатального періоду, тобто на 20-30 добу їх життя, при цьому визначення ступеня тяжкості ураження ЦНС визначають у новонароджених із малою масою тіла від 1501 г до 2500 г за умов рівня НСЕ у сироватці крові 18,2-25,7 мг/мл, діагностуючи при цьому легке ураження ЦНС, а при концентрації НСЕ у сироватці крові на рівні 32,4-49,2 мг/мл діагностують важке ураження ЦНС, окрім цього у передчасно народжених новонароджених дітей із дуже малою масою тіла менше 1500 г за умов рівня концентрації НСЕ у сироватці крові 50,2-60 мг/мл також діагностують важкий ступінь ураження ЦНС.

Використання суттєвих ознак способу, включаючи відмінні, за рахунок ранньої діагностики у недоношених новонароджених дозволяє об'єктивізувати критерії розвитку деструктивних змін ЦНС залежно від маси тіла при народженні, що значно підвищує ефективність ранньої діагностики та прогнозувати розвиток деструктивних уражень ЦНС уже наприкінці неонатального періоду.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Згідно з наказом МОЗ України № 312 від 8.06.2007 року, усі недоношені новонароджені одразу після народження отримують неонатальну допомогу, після чого оцінка загального стану дитини визначається з урахуванням перебігу вагітності та пологів, стану після народження (оцінки за шкалою Апгар, наявності ознак порушення функцій центральної нервової системи, дихальної, серцево-судинної та сечовидільної систем протягом перших трьох діб життя), лабораторних (показники сечовини та креатиніну в крові, клінічний аналіз сечі, рН крові) та інструментальних (УЗД) даних.

Відповідно до корисної моделі, на 3-7 та 20-30 добу життя у недоношених новонароджених здійснюють забір венозної крові у кількості 0,5 мл до сухої чистої пробірки. Периферійну венозну кров у новонароджених дітей забирають шляхом венепункції. Забраний матеріал, після витримки у термостаті при температурі 37° С протягом 30 хвилин, центрифугують 15 хвилин при 4-6 тисячах об/хв. та відділяють сироватку. Активність нейроспецифічної енолази визначають імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми "Fujirebio" (Швеція) на автоматичному аналізаторі "Multiscan Plus" фірми "Labsystems" (Фінляндія). Під час постановки проб користуються автоматичним промивачем - планшетом "Multiscan Wash" фірми "Labsystems" (Finland). Принцип методу побудований на взаємодії моноклональних антитіл та окремих антигенних детермінант НСЕ молекули. Проби, стандарти та контролі інкубують у лунках спільно з біотинірованими анти-моноклональними антитілами E21 і пероксидазою хрому (HRP), міченими анти-моноклональними антитілами E17 у стрептавідині. При цьому утворюється комплекс антиген-антитіло, зв'язаний з лунками. Незв'язаний ферментний кон'югат видаляється з лунки під час промивання. Під час ферментативної реакції, за присутності антигену, утворюється блакитного кольору розчин. Інтенсивність кольору пропорційна кількості НСЕ у зразках. Інтенсивність забарвлення визначається в мікропланшетах на спектрофотометрі при довжині хвилі 620 нм, будуються калібрувальні криві та визначається концентрація НСЕ у пробах. Чутливість методу - 95 %. За результатами концентрації енолази у сироватці крові діагностується перинатальне ураження центральної нервової системи та визначається ступінь тяжкості ураження залежно від маси тіла недоношеного новонародженого, що надає можливість надання своєчасної та адекватної терапії. Діагностичним критерієм легкого перинатального гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених із малою масою тіла (1501-2500 г) доцільно вважати рівень НСЕ сироватки крові 22,7-43,9 мг/мл. Про важке гіпоксичне ураження ЦНС у передчасно народжених із малою масою (1501-2500 г) тіла свідчить рівень НСЕ у сироватці крові більший за 44 мг/мл. У немовлят із дуже малою масою тіла (<1500 г) про наявність ураження ЦНС важкого ступеня можливо стверджувати за умови вмісту НСЕ у сироватці крові більше, ніж 50,2 мг/мл. У недоношених новонароджених із легким перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС формування деструктивних змін ЦНС наприкінці

неонатального періоду можливо прогнозувати за умови рівня НСЕ у сироватці крові 18,2-25,7 мг/мл, в умовах важкого ураження ЦНС у новонароджених із малою масою тіла від 1501 г до 2500 г про розвиток деструктивних змін ЦНС можливо стверджувати за результатами наступних лабораторних даних: концентрація НСЕ 32,4-49,2 мг/мл, у передчасно народжених новонароджених із дуже малою масою тіла менше 1500 г у випадку деструктивних змін ЦНС вміст НСЕ у сироватці крові становить 50,2-60 мг/мл.

Спосіб не потребує додаткової підготовки пацієнта до обстеження, забір матеріалу проводиться за загальноприйнятою методикою. Визначення рівня НСЕ є доступним у будь-якій біохімічній лабораторії України, оснащеної імуноферментним аналізатором.

Приклад конкретного застосування.

Дитина Ф., у віці 4 дні, хлопчик. Народився від III вагітності, I пологів; вік матері 27 років. У віці 17 років - I завмерла вагітність в СГ 6-7 тижнів; через рік - II, позаматкова вагітність. Надалі - безпліддя 8 років. Справжня вагітність - результат ЕКО - протікала на тлі гіпоплазії щитоподібної залози, еутиреоза, анемії, токсикозу першої половини, із загрозою переривання в 18-19 тиж. Гестаційний гідроневроз праворуч. На "Д" обліку жінка з 11-12 тижнів гестації; обстежена на ВІЛ, RW, TORCH - всі результати негативні; УЗД I: - вагітність 13 тижнів, УЗД II - вагітність 20 тижнів. УЗД III - вагітність 24 тижнів, загроза передчасних пологів.

Хлопчик народився в терміні гестації 25 тижнів, навколоплідні води світлі, плацента без особливостей. Оцінка за Апгар 3-4 бали; маса дитини при народженні 640 г, довжина 31 см. Стан після народження тяжкий за рахунок дихальних розладів і неврологічних порушень. У пологовому залі розпочато штучну вентиляцію легень, ендотрахеально введений "Куросурф"; переведений у відділення інтенсивної терапії. Дитина обстежена: клініко-лабораторні дані, що свідчать про наявність у дитини TORCH-синдрому, вроджених вад розвитку або генетичної патології не виявлено; негативні показники неспецифічних ознак запалення в загальному аналізі крові і біохімічних показниках. До теперішнього часу стан дитини важкий: адинамія, рефлексії різко пригнічені, тремор ручок, клонус стоп, (судом не було), відмічається метаболічний ацидоз, артеріальна гіпотензія, схильність до анемії. Висновок НСГ: гіпоксичне ураження ЦНС, ВШК I - II ст. Дослідження ліквору не проводилося.

Як видно із даного прикладу, за результатами анамнестичних даних, вкрай неспецифічної клінічної картини захворювання на фоні незрілості дитини та результатів інструментальних методів досліджень (НСГ) важко достовірно вказати на ступінь ураження ЦНС. Саме тому на 4 добу життя дитині до загальноприйнятої схеми обстеження призначають додатково імуноферментне дослідження сироватки крові на рівень нейроспецифічної енолази.

За результатами даного обстеження встановлено, що концентрація НСЕ сироватки крові дитини із дуже малою масою тіла (<1500 г) становить 68,2 мг/мл, що свідчить про важке перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС. Таким чином, у дитини можливе встановлення діагнозу: перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС важкого ступеня, РДС I типу; ВШК I - II ст., ДН III ст. Недоношеність, СГ - 25 тижнів, ЕНМТ; крайній ступінь незрілості, що у подальшому обумовлює адекватну терапію зазначеного стану з урахуванням існуючих протоколів лікування.

Для вирішення подальшої тактики лікування пацієнта та попередження можливої інвалідизації, дитині на 22 добу життя повторно визначають рівень НСЕ сироватки крові. Для цього проводять забір венозної крові шляхом венепункції, витримують забраний матеріал у термостаті при температурі +37 °С протягом 30 хвилин з наступним його центрифугуванням 15 хвилин при 4-6 тисячах об./хв. Визначають активність НСЕ імуноферментним методом по рівню її концентрації у пробах сироватки венозної крові. За результатами лабораторного обстеження встановлюють, що рівень НСЕ сироватки крові складає 58 мг/мл, що свідчить про важкий ступінь ураження ЦНС та розвиток деструкції клітин головного мозку та вказує на необхідність проведення активної нейропротекторної терапії.

Даний метод підтверджує високу ефективність зазначеного методу, навіть за умови крайнього ступеня незрілості дитини та екстремально малої маси тіла.

З метою вивчення ефективності зазначеного способу, проведено лабораторне обстеження 15 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН) - група порівняння та 64 недоношених із гіпоксичним ураженням ЦНС, які були поділені на три групи: I група - 26 дітей з легким ураженням ЦНС та малою масою тіла (ММТ), II група - 20 немовлят із важким гіпоксичним ураженням та малою масою тіла, III група - 18 новонароджених із важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла (ДММТ).

Під час динамічного спостереження за недоношеними дітьми до 20-30-ї доби життя у частини дітей за результатами нейросонографічного обстеження формувалися несприятливі деструктивні наслідки ураження ЦНС у вигляді набутих постгеморагічних кіст, перивентрикулярних кіст, які утворилися внаслідок перивентрикулярної лейкомаляції та

постгеморагічної гідроцефалії. Тому відповідно до результатів ультразвукового обстеження головного мозку ефективність енергообміну наприкінці неонатального періоду визначали окремо у дітей із деструктивними та не деструктивними ураженнями головного мозку.

5 На підставі отриманих даних власних досліджень було встановлено, що гіпоксичне ушкодження нервової тканини уже на 3-7 добу життя викликає підвищення проникності клітинних мембран та вихід у кров нейроспецифічного білка НСЕ. Високі показники НСЕ у сироватці крові відповідають ступеню тяжкості ураження головного мозку внаслідок гіпоксії та свідчать про деструкцію клітинних мембран нейронів.

10 Впродовж неонатального періоду у сироватці крові дітей усіх груп спостерігалось достовірне зниження концентрації енолази, що свідчило про поступове відновлення стану нейроцитів.

Але слід зауважити, що у сироватці крові недоношених новонароджених із деструктивними ураженнями головного мозку наприкінці 30-ї доби життя рівень цього ензиму залишався значно вищим, ніж в УЗНН. Так, у дітей із ММТ та легким і важким ураженням ЦНС він був у 1,4 та 2,8 рази відповідно більшим порівняно із умовно здоровими немовлятами. Тоді як у передчасно народжених із ДММТ - зростав у 3,5 рази.

Отже, у недоношених новонароджених із деструктивними змінами ЦНС внаслідок перинатального гіпоксичного ураження наприкінці неонатального періоду не відбувається стабілізації стану клітинних мембран нейронів, на що вказують високі показники НСЕ у сироватці крові. Ці дані свідчать про можливість розвитку віддалених наслідків ураження ЦНС, оскільки іноді навіть незначне ураження мозку у неонатальному періоді може призводити до формування неврологічних розладів та вогнищевих змін у грудному віці. Це обумовлює необхідність контролю рівня НСЕ протягом неонатального періоду та у грудному віці до повного відновлення мембран нейронів. Оскільки за рівнем НСЕ у сироватці крові можливо прогнозувати розвиток деструктивних змін ЦНС.

25 У недоношених новонароджених із недеструктивними формами ураження ЦНС наприкінці неонатального періоду спостерігалось достовірне зниження вмісту НСЕ у сироватці крові.

Так, у недоношених новонароджених із ММТ та легким гіпоксичним ураженням ЦНС активність цього білка наприкінці неонатального періоду знижувалася на 42 % відносно вихідного рівня ( $p < 0,01$ ). У передчасно народжених із ММТ та ДММТ та важким ураженням ЦНС концентрація енолази у сироватці крові на 20-30 добу життя була у 3,9 та 4,3 рази відповідно меншою, ніж у ранньому неонатальному періоді.

Слід зауважити, що у новонароджених із недеструктивним змінами ЦНС наприкінці неонатального періоду вміст НСЕ у сироватці крові був достовірно нижчим, ніж у дітей, у яких формувалися деструктивні зміни у 1,2; 2,4 та 2,6 рази відповідно у передчасно народжених із ММТ та легким ураженням ЦНС, ММТ та важким ураженням та ДММТ та важким ураженням відповідно.

Отримані дані свідчать про те, що у новонароджених дітей із недеструктивними формами ураження ЦНС відбувається більш швидка стабілізація стану клітинних мембран нейронів, а отже і регенерація ушкоджених гіпоксією нейроцитів, що у подальшому знижує можливість розвитку віддалених наслідків ураження ЦНС та інвалідизації дитини.

Таким чином, включення до схеми діагностики перинатального гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених із малою та дуже малою масою тіла визначення рівня НСЕ сироватки крові наприкінці неонатального періоду дає можливість ранньої діагностики зазначеного стану та прогнозування перебігу захворюванню протягом неонатального періоду.

45 Таким чином, використання способу, що заявляється, дозволяє покращити ранню діагностику деструктивних уражень ЦНС у недоношених новонароджених за рахунок об'єктивізації діагностики та визначення вмісту НСЕ сироватки крові, що у подальшому вирішує питання адекватної терапії хворого.

Джерела інформації:

50 1. Matthew V. Covey. Pathophysiology of Perinatal Hypoxia-Ischemia and the Prospects for Repair from Endogenous and Exogenous Stem Cells / Matthew V. Covey, Steven W. Levison // NeoReviews-2006. - Vol.7. - №7. -P. 353-371.

2. Шунько Є. Є. Сучасні погляди на гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи новонароджених / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська // Український медичний часопис. - 2001. - № 4(24). - С. 81-87.

55 3. Developmental regulation of the neuroinflammatory responses to LPS and/or hypoxia-ischemia between preterm and term neonates: an experimental study / M. E. Brochu, S. Girard, K. Lavoie [et al.] // J Neuroinflammation. - 2011. - Vol. 20(8). - P. 55-63.

4. Neil Marlow. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth / Neil Marlow, Dieter Wolke // The New England Journal of Medicine. - 2005. - Vol. 352. - P. 9-19.

5. Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: a model for human cerebral palsy / Matthew Derrick, Ning Ling Luo, Joaune C. Bregman [et al.] // The Journal of Neuroscience. - 2004. - Vol. 24(1). - P. 24-34.

6. Мазур Е. Л. Терапія і прогноз перинатального ураження головного мозку у дітей, получаючих препарат Цереброкурин / Е. Л. Мазур, Е. Д. Мошкова // Міжнародний неврологічний журнал. - 2010. - № 6(36). - С. 94-101.

10. 7. Oxidative kidney damage in preterm newborns during perinatal period / Serafma Perrone, Michele Mussap, Mariangela Longine [et al.] // Clinical Biochemistry. - 2007. - Vol. 40. - P. 656-660.

8. Patrick S. McQuillen. Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia / Patrick S. McQuillen, R. Ann Sheldon, Carla J. Shatz // Journal Neurosci. - 2003. - Vol. 23(8). - P. 3308-3315.

15. 9. Hypoxic-ischemic encephalopathy: diagnostic value of conventional MR imaging pulse sequences in term-born neonates / Lishya Liauw, Jeroen van der Grond, Annette A. van der Berg-Huysmans [et al.] // Radiology. - 2008. - Vol. 247. - P. 204-212.

10. Neuron-specific enolase levels and neuroimaging in asphyxiated term newborns / Ezgu F.S., Atalay Y., Gucuyener K. [et al.] // J Child Neural. - 2002. - Vol. 17(11). - P. 824-833.

20. 11. Du-Plessis A. J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn / A. J. Du-Plessis, J.J. Volpe // Curr Opin Neural. - 2002. - Vol. 15(2). - P. 151-158.

12. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury / B. Vasiljevic, S. Maglajlic-Djukic, M. Gojnic [et al.] // Pediatr Int. - 2011. - Vol. 53(4). - P. 454-462.

25. 13. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of child health and human development / Betty R. Vohr, Linda L. Wright, Anna M. Dusick [et al.] // Pediatrics. - 2000. - Vol. 105(6). - P. 1216-1226.

30. 14. Маркевич В.Е. Спосіб діагностики ступеня тяжкості перинатального ураження центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених дітей / В.Е. Маркевич, В.О. Петрашенко, О.К. Редько, А.М. Лобода // Патент на корисну модель G01N 33/48, 27.10.2012.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35. Спосіб прогнозування розвитку деструктивних змін центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС; що включає забір венозної крові на 3-7 добу життя у недоношених новонароджених дітей шляхом венепункції, витримку забраного матеріалу у термостаті при температурі +37 °С протягом 30 хвилин з наступним його центрифугуванням 15 хвилин при 4-6 тисячах об./хв, відділення сироватки з визначенням імуноферментним методом активності нейроспецифічної енолази (НСЕ) по рівню її концентрації у пробах сироватки венозної крові, аналіз отриманих результатів залежно від маси тіла недоношеної новонародженої дитини і визначення ступеня тяжкості ураження ЦНС для недоношених новонароджених: з малою масою тіла від 1501 г до 2500 г на рівні легкого ступеня тяжкості ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові 22,7-43,9 мг/мл, важкого ступеня гіпоксичного ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові більше за 44 мг/мл, із масою тіла менше 1500 г на рівні важкого ступеня ураження ЦНС при концентрації НСЕ у сироватці крові більше ніж 50,2 мг/мл, який **відрізняється** тим, що додатково у недоношених новонароджених дітей здійснюють забір венозної крові шляхом венепункції наприкінці неонатального періоду, тобто на 20-30 добу їх життя, при цьому визначення ступеня тяжкості ураження ЦНС визначають у новонароджених із малою масою тіла від 1501 г до 2500 г за умов рівня НСЕ у сироватці крові 18,2-25,7 мг/мл, діагностуючи при цьому легке ураження ЦНС, а при концентрації НСЕ у сироватці крові на рівні 32,4-49,2 мг/мл діагностують важке ураження ЦНС, окрім цього у передчасно народжених новонароджених дітей із дуже малою масою тіла менше 1500 г за умов рівня концентрації НСЕ у сироватці крові 50,2-60 мг/мл також діагностують важкий ступінь ураження ЦНС.

55

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601