

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:616.831-005.4-085

САИДХОДЖАЕВА САИДА НАБИЕВНА

**Современный подход к комплексной терапии гипоксико-ишемических
энцефалопатий**

5A720208 – детская неврология

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
профессор Садыкова Г.К.

Ташкент – 2013

АННОТАЦИЯ

Проводимые в настоящее время терапевтические мероприятия у детей с перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными, поэтому чрезвычайно важным является разработка оптимальных путей воздействия на процессы репарации поврежденной мозговой ткани с целью минимализации очага повреждения и сохранения возможно большего числа функционирующих нервных клеток.

Целью исследования - оценка динамики нарушений нервно-психического развития детей с гипоксико-ишемической энцефалопатией на фоне комплексной терапии препаратом цитиколин.

Обследовано 30 больных с гипоксико-ишемической энцефалопатией в возрасте от 2х месяцев до 1 года. Проведены клиничко-неврологическое и нейросонографическое исследования, психомоторное развитие детей оценивалось согласно шкале Е.М.Мастюковой и Л.Т.Журба.

В формировании ГИЭ у детей ведущими факторами риска являются хронические соматические и гинекологические заболевания матери, патология беременности и родов. Уровень психомоторного развития детей с ГИЭ варьирует от нормальных показателей (3,3%) до выраженной задержки (36,67%), при этом становление психомоторных функций напрямую зависит от превалирующего клинического синдрома, Нейросонографическая картина ГИЭ отображает тяжесть состояния больного, коррелирует с клиническими синдромами и зачастую проявляется изменениями различной степени выраженности ликвороносных путей, диффузными гиперэхогенными изменениями белого вещества головного мозга, в 10% случаев перивентрикулярной лейкомаляцией и в 6,7% случаев кровоизлияниями различной локализации. Препарат цитиколин оказывает положительное влияние на психомоторное развитие ребенка с ГИЭ, в том числе, когнитивную и речевую сферы.

АННОТАЦИЯ

Марказий асаб тизимининг перинатал постгипоксик зарарланишлари бўлган болаларни даволаш чоралари кўп ҳолларда самарасиз бўлиб, шу сабабли зарарланган мия тўқимасининг репарация жараёнларига таъсир кўрсатиб ўчоқни кичрайтиришга ва имкони бор даражада фаолият кўрсатувчи нерв хужайраларининг сонини сақлаб қолишга қаратилган чоратadbирларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқот мақсади – гипоксик-ишемик энцефалопатия билан касалланган болаларнинг асаб-руҳий ривожланиши динамикасини цитиколин препарати билан комплекс даволаш фонида баҳолаш.

30 нафар гипоксико-ишемик энцефалопатия билан касалланган 2 ойликдан 1 ёшгача бўлган болалар текширувдан ўтказилди. Уларга клиник неврологик, нейросонографик текширувлар ўтказилган, болаларнинг психомотор ривожланиши Е.М.Мастюкова ва Л.Т.Журба шкаласига биноан баҳоланди.

Тадқиқот натижасида ГИЭ юзага келишида устун хавф омилларидан онанинг соматик ва гинекологик касалликлари, ҳомиладорлик ва туғруқнинг патологик кечуви сабаб бўлган. ГИЭ билан касалланган болаларнинг психомотор ривожланиш даражаси меъёрий кўрсаткичлардан (3,3%) то кўпол ўзгаришларгача (36,67%) бўлиш мумкин, шу билан бир қаторда психомотор функцияларнинг ривожланиши устунлик қилувчи синдромга боғлиқ. ГИЭнинг нейросонографик кўриниши бемор ҳолатининг оғирлик даражасини акс эттиради, ўзгаришлар клиник синдромлар билан боғлиқ бўлиб, ликвор йўллари турли даражада ўзгаришлари, мия оқ моддасининг диффуз гиперэхоген ўзгаришлари, 10% ҳолларда перивентрикуляр лейкомаляция ва 6,7% ҳолларда турли соҳаларга қон қуйилиши билан намоён бўлади. Цитиколин препарати ГИЭ билан касалланган болалар психомотор ривожланишига, хусусан, когнитив ва нутқ олди ривожланишига ижобий таъсир кўрсатади.

ABSTRACT

Ongoing therapeutic interventions in children with perinatal CNS posthypoxic in some cases are not sufficiently effective, so it is vital to develop the best ways to influence the processes of repair of damaged brain tissue in order to minimize the lesion and save the greatest possible number of functioning nerve cells.

The purpose of the study - assessment of the dynamics of nervous and mental development of children with hypoxic-ischemic encephalopathy in the background of complex therapy with citicoline.

The study involved 30 patients with hypoxic-ischemic encephalopathy in age from 2 months to 1 year. Conducted clinical neurological and neurosonographic study, psychomotor development of children was assessed according to the scale and E.M.Mastyukovoy L.T.Zhurba.

In the formation of HIE in children leading risk factors are chronically somatic and gynecological diseases of the mother, the pathology of pregnancy and childbirth. The level of psychomotor development of infants with HIE varies from normal values (3.3%) to severe delays (36.67%), with the emergence of psychomotor functions depends on the prevailing clinical syndrome, neurosonographic HIE picture shows the severity of the patient to be correlated with clinical syndromes and often manifests changes of varying severity CFS ways diffuse hyperechoic changes in the white matter of the brain in 10% of cases of periventricular leukomalacia and in 6.7% of cases of hemorrhage of various locations. The drug citicoline has a positive effect on psychomotor development of children with HIE, including cognitive and language areas.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| I ГЛАВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 9 |
| 1.1. Работы Президента И.А.Каримова..... | 9 |
| 1.2. Перинатальные поражения нервной системы, классификация и вопросы терминологии | 11 |
| 1.3. Патофизиология гипоксико-ишемической энцефалопатии | 15 |
| 1.4. Клиника гипоксико-ишемической энцефалопатии | 20 |
| 1.5. Современное состояние проблемы лечения гипоксико- ишемической энцефалопатии | 29 |
| Вывод к I главе | 34 |
| II ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 35 |
| 2.1. Общая характеристика обследованных больных | 35 |
| 2.2. Методы исследования..... | 36 |
| Вывод к II главе | 42 |
| III ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | 43 |
| 3.1. Анализ перинатальных факторов риска, обуславливающих развитие симптоматической эпилепсии..... | 43 |
| 3.2. Оценка показателей психомоторного развития детей с гипоксико- ишемической энцефалопатией..... | 50 |
| 3.3. Нейросонографическая картина гипоксико-ишемических энцефалопатий..... | 53 |
| 3.4. Результаты терапии больных с гипоксии-ишемической энцефалопатией..... | 57 |
| Вывод к III главе | 65 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 67 |

| | |
|--|----|
| ВЫВОДЫ | 71 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 72 |
| СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ | 73 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 74 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | | |
|------|---|---|
| ГИЭ | - | гипоксико-ишемическая энцефалопатия |
| ППМ | - | перинатальное поражение мозга |
| ЦНС | - | центральная нервная система |
| ПЭП | - | перинатальная энцефалопатия |
| ВОЗ | - | всемирная организация здравоохранения |
| ВЖК | - | внутрижелудочковое кровоизлияние |
| ППНС | - | перинатальные поражения нервной системы |
| АД | - | артериальное давление |
| МПК | - | маточно-плацентарный кровоток |
| ФПК | - | фетоплацентарный кровоток |
| МКП | - | мозговой кровоток плода |
| РАМН | - | Российская академия медицинских наук |
| НСГ | - | нейросонография |
| КТ | - | компьютерная томография |
| МРТ | - | магнитно-резонансная томография |
| ДЭГ | - | доплероэнцефалография |
| ВПС | - | врожденные пороки сердца |
| ПВЛ | - | перивентрикулярная лейкомаляция |
| ПСП | - | показатель состояния плода |
| АДГ | - | антидиуретический гормон |
| ЭЭГ | - | электроэнцефалография |
| МТР | - | масса тела при рождении |
| ПИВК | - | перивентрикулярно-интравентрикулярное кровоизлияние |
| ГАМК | - | гаммааминомасляная кислота |
| ГЭБ | - | гемато-энцефалический барьер |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Особое место среди заболеваний у детей занимают пре- и перинатальные поражения нервной системы, которые в настоящее время диагностируются у 85% доношенных и почти у 100% недоношенных детей. Частота патологии центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных составляет по данным разных авторов от 60 до 80% [8, 12, 45]. В США и других, технологически развитых странах частота гипоксико-ишемической энцефалопатии составляет 1-8 случаев на 1000 родов. Перинатальные поражения мозга определяют высокую летальность в неонатальном периоде, приводят к развитию неврологических осложнений и определяют дальнейший прогноз и качество жизни ребенка [7, 11, 37]. К перинатальным энцефалопатиям (ПЭП) относятся сосудистые повреждения головного мозга, возникающие в промежутке времени от 28 недели беременности до 7 дня жизни [43, 67].

Перинатальные гипоксические поражения ЦНС обуславливают высокий процент неврологических расстройств, от легких функциональных нарушений до выраженных, инвалидизирующих детей состояний – детского церебрального паралича, эпилепсии, олигофрении. Поэтому вопросы перинатальной неврологии имеют особую научную и практическую значимость. Несмотря на многолетнюю историю изучения, в перинатальной неврологии остается много неясного и противоречивого как в плане формулировки диагноза, так и в терапии. Рост неврологической заболеваемости и инвалидности внушает серьезные опасения за судьбу подрастающего поколения и социально-экономического развития страны в целом. Все это требует интегративного подхода в обследовании и реабилитации детей первого года жизни с перинатальной патологией нервной системы [21, 38, 41].

В настоящее время ведутся серьезные дискуссии по вопросу распространенности, диагностирования перинатальной энцефалопатии, а также подходам к лечению и реабилитации детей [16, 19]. В связи с тем, что

проводимые в настоящее время терапевтические мероприятия у детей с перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными, чрезвычайно важным является также разработка оптимальных путей воздействия на процессы репарации поврежденной мозговой ткани с целью минимализации очага повреждения и сохранения возможно большего числа функционирующих нервных клеток, в первую очередь, у детей с прогнозируемым сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни.

Все вышеизложенное определило цель нашего исследования.

Цель. Оценка динамики нарушений нервно-психического развития детей с гипоксико-ишемической энцефалопатией на фоне комплексной терапии препаратом цитиколин.

Задачи.

1. Изучить состояние нервно-психического развития детей с гипоксико-ишемической энцефалопатией.
2. Сопоставить данные клинических и нейросонографических исследований.
3. Разработать методы оптимизации терапии детей с гипоксико-ишемической энцефалопатией.

Научная новизна. Детально анализированы анте-, интранатальные факторы риска, обуславливающие развитие ГИЭ, и процентное соотношение вклада каждого из них в возникновении ГИЭ. Доказана эффективность препарата цитиколин в восстановительном периоде ГИЭ, применение которого способствует более быстрому регрессу неврологического дефицита.

Практическая значимость результатов исследования. Определены значимые факторы риска в развитии гипоксико-ишемических поражений головного мозга в перинатальном периоде. Выявлены превалирующие клинические синдромы, и зависимость от них темпов становления психомоторных функций. Предложена оптимизация терапии с включением в комплекс лечения препарата цитиколин, и получены положительные

результаты.

Личный вклад автора. Диссертантом самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое и нейропсихологическое обследование, заполнение, разработанных для этих целей, специальных форм и учетных карточек. Диссертант принимал активное участие в проведение нейросонографического исследования и интерпертации полученных данных. Самостоятельно проведен статистический анализ материала.

Основные положения, выносимые на защиту магистерской диссертации.

1. Превалирующими факторами риска в развитии перинатальной гипоксии плода являются хронические соматические и гинекологические заболевания матери, патология беременности и родов.

2. В клинике наблюдается сочетание нескольких клинических синдромов, уровень психомоторного развития зависит от превалирующего клинического синдрома.

3. Нейросонографическая картина ГИЭ коррелирует с клиническими синдромами заболевания и соответствует тяжести процесса.

4. Применение препарата цитиколин положительно влияет на развитие психических, речевых функций, а также на становление статомоторных функций.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения детской неврологии клиник ТашПМИ, в учебный процесс кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 30 больных с гипоксико-ишемической энцефалопатией в возрасте от 2х месяцев до 1 года. Проведено клинико-неврологическое исследование, оценивалось психомоторное развитие детей согласно шкале Е.М.Мастюковой и Л.Т.Журба, и полученные клинические данные сопоставлены с показателями

нейросонографии. Проводился опрос матерей и анализ медицинской документации с целью выявления значимых факторов риска развития гипоксико-ишемической энцефалопатии.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на научном семинаре кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ, протокол №1 от 5.03.2013г.

Опубликованность результатов исследования. По результатам исследования опубликовано 3 тезиса.

Структура и объем магистерской диссертации. Диссертация изложена на 80 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, главы анализа литературы, главы описывающей материал и методы исследования, и главы, обсуждающей результаты собственного исследования. Оформлена 4 таблицами и 11 рисунками. Список проанализированной литературы содержит 72 источника, в том числе 43 на русском языке и 29 иностранных источников.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Работы Президента И.А.Каримова

Получивший всеобщее признание лозунг – принцип «Здоровая мать – здоровый ребенок» по своей сущности явился объединяющим и мобилизующим обращением к населению, стал тем приоритетом, который был поднят на государственный и общественный уровень. Разумеется, мы отдавали себе отчет в том, что достижение поставленной цели возможно только на основе глубокого реформирования и модернизации всей системы охраны здоровья людей. Сегодня у нас есть все основания заявить, что за годы независимого развития создан практически капитальный фундамент, на котором продолжает строиться и обновляться система здравоохранения страны [1].

Во-первых, сформирована принципиально новая и по-своему уникальная единая система по оказанию бесплатной неотложной высококвалифицированной медицинской помощи населению, состоящая из специализированных областных больниц и отделений в городах и районах, отвечающих самым высоким требованиям и международным стандартам, служб скорой медицинской помощи, руководство и координацию деятельности которых осуществляет Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи [1].

Во-вторых, чрезвычайно важную роль в реформировании системы охраны здоровья людей и усилении ее низового звена играет создание в стране более 3200 сельских врачебных пунктов. Хочу обратить ваше внимание – речь идет не о фельдшерско-акушерских пунктах, как это имеет место в других странах, а о пунктах, оборудованных современной медицинской техникой, в которых первичную медицинскую помощь оказывают врачи общей практики [1].

В-третьих, осуществлена оптимизация сети учреждений здравоохранения на районном и областном уровнях, созданы компактные,

хорошо оснащенные современным оборудованием и кадрами районные медицинские объединения и областные многопрофильные больницы и поликлиники.

В-четвертых, сегодня в стране функционируют 10 республиканских специализированных научно-практических медицинских центров на базе признанных научных школ по таким направлениям, как кардиология и кардиохирургия, акушерство и гинекология, урология, офтальмология, пульмонология и фтизиатрия, эндокринология, и другим, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологичные медицинские услуги на современном оборудовании.

Все эти годы наши усилия были направлены, прежде всего, на создание условий для рождения и воспитания здорового поколения с целью достижения долгосрочного эффекта – сохранения и улучшения генофонда нации, повышения продолжительности и качества жизни населения. Естественно, что для этого нам пришлось провести огромную работу, в том числе по изменению психологии и сознания людей. В частности, с целью формирования здоровой семьи и снижения числа возможных случаев наследственных заболеваний в стране была введена система обязательного добрачного медицинского освидетельствования лиц, вступающих в брак.

Если рассматривать этот аспект шире, хотел бы особо отметить, что такие ценности, как моральный климат и нравственность в обществе, особенно в молодежной среде, внимание, которое уделяется укреплению семьи, устойчивости и крепости семейных уз, всегда были и сегодня высоко ценятся в нашей стране. Думаю, нет необходимости доказывать кому-то, что этот фактор, то есть здоровая семья, здоровая обстановка в семье, играет огромную роль в рождении здорового ребенка [1].

Сегодня практически во всех областях Узбекистана действуют перинатальные и скрининг-центры матери и ребенка. Все беременные женщины в сельской местности за счет средств государственного бюджета

обеспечиваются поливитаминами, необходимыми для формирования здорового плода. Особо хотел бы обратить ваше внимание на организацию в рамках специальной государственной программы сети современных скрининг-центров матери и ребенка, работа которых позволила уменьшить за период с 2000 года более чем в 1,7 раза рождение детей с наследственными и врожденными заболеваниями.

В результате реализации комплекса мер за последние 20 лет материнская и младенческая смертность в нашей стране снизилась более чем в три раза. Узбекистан в мировом рейтинге 161 государства, составленном в текущем году Международной организацией «Спасем детей», занял 9-е место среди стран, где лучше всего заботятся о здоровье подрастающего поколения. Важнейшее место в реформировании сферы здравоохранения занимают вопросы подготовки высококвалифицированных медицинских кадров. В настоящее время наряду с Ташкентской медицинской академией в таких центрах, как Самарканд, Андижан, Бухара, Ургенч и Нукус, действуют медицинские вузы. Принципиально новой является организация подготовки медицинских сестер с высшим образованием [1, 2].

Проводимая работа по массовому привлечению детей и подростков к физической культуре и спорту также служит важным фактором воспитания гармонично развитого поколения [2].

1.2. Перинатальные поражения нервной системы, классификация и вопросы терминологии

Перинатальное поражение нервной системы – патологическое состояние новорожденных и детей первого месяца жизни полиэтиологической природы, развившееся в связи с поражением мозга в антенатальном, интранатальном и раннем неонатальном периодах. По мнению отечественных авторов, перинатальная энцефалопатия – собирательный диагноз, подразумевающий нарушение функции или структуры головного мозга различного происхождения, возникшее в перинатальный период. Перинатальным периодом принято считать период с

28 недель беременности до 1-й недели жизни ребенка.

По определению комитета экспертов ВОЗ, энцефалопатии – это преходящие и неклассифицированные состояния головного мозга не воспалительного генеза. Данный термин принят во всем мире, однако он часто подвергается обсуждению и критике [32, 56].

До 1979-1980 гг. в клинической практике для обозначения перинатальной патологии мозга широко применялся термин "внутричерепная родовая травма", у детей первых дней жизни - "нарушение мозгового кровообращения", "нарушение гемоликвородинамики". С 1979 г. использовалась терминология и клиническая классификация, предложенная Ю.А.Якуниным, и в соответствии с этой классификацией введен термин "перинатальная энцефалопатия" – для новорожденных детей начиная с конца второй недели жизни (для детей первых дней жизни сохраняется термин "гипоксия" и "асфиксия"). Классификация позволяет определить преимущественный уровень и этиологию поражения (гипоксическую, травматическую, смешанную; уровень - энцефалопатия, миелопатия, энцефаломиелопатия), период течения заболевания и ведущий клинко-неврологический синдром, от которого зависит посиндромная терапия [41, 53, 68].

Использование современных технологий в перинатальной практике позволило уточнить этиологию, патогенетические механизмы, клиническую и морфологическую структуру, выработать единые подходы к терминологии и разработать классификацию перинатальных поражений нервной системы новорожденных [38, 52]. В последнее время практикующими врачами широко используется термин гипоксико-ишемическая энцефалопатия, который охватывает понятия, как церебральная ишемия, так и кровоизлияния гипоксического (нетравматического) характера.

2000 году Российскими учеными была предложена классификация перинатальных поражений нервной системы (ППНС), и формулировка диагноза ГИЭ, согласно данной классификации, сопоставима с

формулировкой «перинатальное гипоксическое поражение мозга» или «церебральная ишемия». С недавних пор исследователи предлагают называть данные состояния также детским инсультом [21].

Настоящая классификация, в отличие от ранее используемого термина «перинатальная энцефалопатия», отражающего только лишь период воздействия патологических факторов и общее понятие о мозговой дисфункции, предусматривает подразделение неврологических нарушений периода новорожденности на 4 основные группы в зависимости от ведущего механизма повреждения: гипоксические, травматические, токсико-метаболические и инфекционные [11, 14].

Гипоксические поражения нервной системы включают церебральную ишемию 3-х степеней тяжести, внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза, а также сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС нетравматического генеза [19].

Травматические поражения нервной системы перинатального периода включают в себя внутричерепные родовые травмы, родовые травмы спинного мозга и родовые травмы периферической нервной системы, включающие в себя травмы плечевого сплетения и отдельных нервов [23].

Дисметаболические и токсико-метаболические нарушения функций ЦНС включают в себя преходящие нарушения обмена веществ и собственно токсико-метаболические нарушения функций ЦНС, охватывающие расстройства обусловленные приемом матерью во время беременности токсических веществ, состояния обусловленные действием токсинов инфекционных агентов (вирусных, грибковых), а также состояния обусловленные воздействием лекарственных препаратов на мозг плода или новорожденного [44].

Поражение ЦНС при инфекционных заболеваниях перинатального периода подразделяются на поражение ЦНС при внутриутробных инфекциях (TORCH-синдром), а также поражение ЦНС при неонатальном сепсисе клинически проявляющийся энцефалитом, менингитом, и

менингоэнцефалитом, вентрикулитом [17].

Помимо ведущего повреждающего фактора, в каждой из этих групп выделяются: нозологическая форма, степень тяжести повреждения и основные неврологические симптомы и синдромы.

Принципиально новым в классификации является разделение гипоксических повреждений мозга на церебральную ишемию и внутричерепные кровоизлияния [49].

Зарубежом применяется термин «гипоксико-ишемическое поражение головного мозга».

При построении «Классификации последствий перинатальных повреждений нервной системы у детей 1-го года жизни» были использованы следующие принципы:

1. Этиология и патогенетическая основа поражений нервной системы перинатального периода, установленные в соответствии с положениями «Классификации перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных», (2000г);
2. Варианты клинического течения - преходящие (транзиторные) и стойкие (органические);
3. Основные нозологические формы;
4. Исходы (полная компенсация, функциональные нарушения или стойкий неврологический дефицит к 1-му году жизни).

Однако многообразие неврологических отклонений не ограничивается периодом новорожденности. Дальнейший рост и развитие детей на первом году жизни, перенесших перинатальные поражения нервной системы, выявляет различные варианты неврологических исходов, варьирующих между полным выздоровлением, транзиторными (преходящими) формами и стойкими (органическими) дефектами [16].

Несмотря на многолетнюю историю изучения, в перинатальной неврологии остается много неясного и противоречивого как в плане формулировки диагноза, так и в терапии. Рост неврологической

заболеваемости и инвалидности внушает серьезные опасения за судьбу подрастающего поколения и социально-экономического развития страны в целом. Все это требует интегративного подхода в обследовании и реабилитации детей первого года жизни с перинатальной патологией нервной системы. К началу XXI века, благодаря значительным достижениям в области перинатальной неврологии, появлению высокоинформативных методов исследования ЦНС, позволяющих выявлять на максимально ранних сроках различные патологические состояния, требования к диагностике и лечению перешли на качественно иной уровень. Это способствовало разработке новых алгоритмов построения унифицированных диагнозов и стандартизированных подходов к терапии [23, 48, 51].

1.3. Патофизиология гипоксико-ишемической энцефалопатии

Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, очень часто является логическим продолжением гипоксии, начавшейся еще во внутриутробном периоде. По данным Ю.И.Барашнева (2001) в 72,4% гипоксия и асфиксия становится одной из главных причин гибели плода в родах или в ранний неонатальный период. Асфиксия, перенесенная в родах и в периоде новорожденности не проходит бесследно и оказывает негативное воздействие на развивающийся мозг. Как указывалось выше, в основе психоневрологических расстройств лежат значительные нейрональные потери, дистрофические изменения нервных клеток в коре головного мозга, в подкорковых структурах, в желудочках мозга и перивентрикулярном пространстве. При этом обращается внимание на существенную разницу по характеру нозологических форм, возникающих неврологических расстройств у доношенных и недоношенных новорожденных. Так, если у доношенных новорожденных выделяются три нозологические формы: гипоксико-ишемическая энцефалопатия, некроз стволовых ядер, субарахноидальное кровоизлияние, то у недоношенных детей особенно выделяют: перивентрикулярный геморрагический инфаркт, перивентрикулярно-интравентрикулярное кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция. В

патогенезе повреждений головного мозга вследствие асфиксии/гипоксии выделяют метаболические расстройства – пусковым механизмом, которых является дефицит кислорода, а непосредственным повреждающим мозг факторами – продукты извращенного метаболизма. Немаловажное значение имеют церебро-васкулярные расстройства и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, наступающего опять таки вследствие недостаточности кислорода [43, 68].

Повреждение гематоэнцефалического барьера ведет к нарушению метаболизма глюкозы, затем к нарушению синтеза липидов и нуклеиновых кислот, к тканевому ацидозу, накоплению молочной кислоты, повышению PCO_2 , падению артериального давления и снижению скорости мозгового кровотока, нарушению гомеостаза кальция, снижению высокоэнергетических фосфатных соединений, повышению уровня лактата в тканях мозга, накоплению арахидоновой кислоты, изменению проницаемости нейронов и наконец, к утрате церебральной ауторегуляции мозгового кровотока [15, 19, 21, 45].

При этом непосредственными факторами повреждения головного мозга при гипоксии считают: ацидоз, накопление аминокислот и свободных радикалов. Ацидоз, являющийся неизбежным спутником кислородной недостаточности, проявлялся в высоких концентрациях молочной кислоты в тканях. Чем выше ее накопление, тем меньше существует возможность восстановления церебральных функций. Среди аминокислот, оказывающих токсическое воздействие на мозговую ткань, выделяют особо такие как глутамат, γ -аминобутировую кислоту, аспартат, таурин, фосфоэтанолламин и этаноламин, участвующие в передаче возбуждения. Свободные кислородные радикалы оценивают как потенциально деструктивные вещества, повреждающие клеточные мембраны и митохондрии (супероксидный ион, гидроксия и др.) [33].

Среди аминокислот, накапливающихся в мозгу при гипоксии, выделяют особо глутамат. На долю глутаматных рецепторов приходится

около 80% синапсов и нейронов в коре и гиппокампе. Значимость глутаматных рецепторов очень высока, так как они являются основными возбуждающими рецепторами в мозге, участвуют в интегративных процессах ЦНС, в регуляции сенсорной и моторной функций, в дыхательной и кардиоваскулярной деятельности. Повреждение или гибель нейронов при токсическом воздействии глутамата сопровождается повышением комплекса Ca^{+2} и зависимых от него процессов. Это приводит к чрезмерной активности протеаз, киназ, эндонуклеаз и, как следствие, к изменениям генетического аппарата, фрагментации ДНК, необратимой деструкции внутриклеточных структур мембран. В свою очередь повышенная концентрация внутриклеточного Ca^{+2} способствует усилению свободнорадикального окисления. Таким образом, происходит грубое нарушение процессов внутриклеточного взаимодействия. Конечным исходом цепи патологических метаболических реакций является гибель нейронов [16, 18, 59]. При этом нейрональные потери могут быть связаны с некрозом или апоптозом. Разница между ними состоит в том, что при дегенерации нейрона вследствие некроза морфологическая картина представлена явлениями отека и набухания, вакуолизацией, распадом и лизисом внутриклеточных структур нейрона. Следует заметить, что помимо генов, провоцирующих процессы апоптоза, в нейронах функционируют и гены, предупреждающие и подавляющие «смертный приговор» нейронам. Программа смерти, запускаемая «суицидными» генами реализуется через внутриклеточные белки p53, p54, получившие название «танатины». Существенным отличием гибели нейронов при некрозе и апоптозе является то, что гибель нейронов путем апоптоза растянута во времени. Если это принять во внимание, то становится очевидным, что гипоксические повреждения мозга носят прогрессивный характер, а обнаружение психоневрологических дефектов на протяжении постнатального развития следует рассматривать как феномен отсроченных страданий [52, 69].

Для возникновения метаболической катастрофы требуется время.

Обычно оно ограничивается минутами или несколькими часами после рождения ребенка. Использование этого краткого промежутка времени, когда наступающие изменения в мозгу еще носят обратимый характер, является залогом профилактики тяжелых церебральных расстройств [4, 7, 9, 13].

При этом первостепенное клиническое значение придается показателям общей и церебральной гемодинамики. Непосредственной реакцией на гипоксию у плода и новорожденного является повышение интенсивности работы сердца, мозгового кровотока и обеспечение кислородом мозговой ткани. До тех пор, пока содержание кислорода в артериальной крови успевает восстанавливаться (до 90%) мозговых повреждений не наступает. Сниженное восстановление концентрации O_2 (менее 90%) способствует появлению кардиоваскулярных расстройств (до коллапса) и возникновению поражений головного мозга [15, 19, 21].

Очень высокая чувствительность кардиоваскулярной системы к гипоксии позволяет использовать показатели деятельности сердца для мониторинга плода. Эти показатели выполняют роль «клинического гида» в оценке ситуации и определении угрозы наступления асфиксической энцефалопатии [32].

Действительно, новорожденные с выраженной ГИЭ почти всегда имеют нерегулярную работу сердца и измененное кровяное давление.

Следует иметь в виду, что разные структуры головного мозга обладают разной переносимостью кислородного голодания. Это связано с тем, что темпы созревания различных регионов мозга различны и сцепленность кровотока с интенсивностью обмена веществ варьирует в зависимости от топографической зоны мозга. Так, известно, что продолговатый мозг обладает высокой чувствительностью к PCO_2 и при гипоксическом воздействии происходит сразу же увеличение регионального кровотока и ускоренное потребление глюкозы. В противоположность этому в белом веществе мозговых гемисфер, обладающих в силу своей незрелости низкой чувствительностью сосудов к PCO_2 , изменения в региональном кровотоке

происходят относительно небольшие. При асфиксии включаются ряд механизмов, которые направлены на поддержание мозгового кровотока в церебральных сосудах. Это приводит к централизации кровообращения, и перераспределению крови между «значимыми» органами – мозгом, сердцем и надпочечниками, что в свою очередь приводит к выбросу адреналина и дальнейшей компенсации циркуляторных нарушений [43].

У взрослых церебральный кровоток сохраняется относительно на постоянном уровне, несмотря на широкий диапазон колебаний системного артериального давления. Это явление известно как мозговая ауторегуляция, которая помогает поддерживать перфузию мозга. У взрослых при колебании АД с диапазоном в 40 мм.рт.ст. обеспечивается адекватное кровоснабжение головного мозга, в то время как у новорожденного этот показатель составляет 10-20 мм.рт.ст. [57, 64, 68].

Церебральный кровоток доношенных новорожденных в норме колеблется в границах 50-60 мл/мин/100 г веса мозга. У детей (особенно недоношенных), перенесших асфиксию, может быть нарушена ауторегуляция мозгового кровотока и изменена линейная взаимосвязь между кровяным давлением и церебральным кровотоком. При этом возникают реальные предпосылки (склонность) к кровоизлиянию и инфаркту. Этот механизм действует при перивентрикулярной лейкомаляции и перивентрикулярно-интравентрикулярных кровоизлияниях, В то же время в ряде случаев снижение церебрального кровотока может не иметь линейной взаимосвязи с уровнем кровяного давления. Если принять во внимание, что гипоксия, особенно, у беременных группы высокого риска, своими истоками уходит во внутриутробный период развития, то главными маркерами неблагополучия мозга и реальной угрозы его повреждения является диссонанс в разнице маточно-плацентарного (МПК), фетоплацентарного (ФПК) и мозгового кровотока (МКП) плода. Это проявляется в виде снижения скорости кровотока в матке, плаценте и пуповине и одновременном усилении кровотока в церебральных сосудах плода. Используя комплекс

современных методов, включающих кардиотокографию, доплерометрию артерий пуповины, дуговых артерий матки, кровотока во внутренней сонной и средней мозговой артериях плода, удастся определить степень перинатального риска поражений головного мозга [23].

1.4. Клиника гипоксико-ишемической энцефалопатии

Частота смертности от ГИЭ по данным ВОЗ составляет 25-50%. Большинство смертей наступает в течение первой недели жизни от полиорганной недостаточности или неправильно оказанной медицинской помощи. Некоторые младенцы, перенесшие асфиксию, погибают в первые месяцы жизни от аспирационной пневмонии или системных инфекций [12, 49, 51]. Более чем у 80% младенцев перенесших асфиксию развиваются серьезные осложнения, и у 10-20% переходящие неврологические расстройства. И даже если в период новорожденности неврологического дефицита не наблюдается, то в отдаленном периоде могут иметь место функциональные нарушения со стороны ЦНС. Так, дети, перенесшие ГИЭ в младенчестве, хуже сверстников усваивают школьную программу. В связи с этим профилактика и ранняя диагностика гипоксии/асфиксии плода является важнейшей задачей специалистов – терапевтов, гинекологов, неонатологов и неврологов [11, 18].

В клинике перинатальных поражений нервной системы принято выделять острый и восстановительный периоды.

Продолжительность острого периода сама является предметом дискуссии и по данным Ю.А.Якунина составляет от 7-10 дней до 1 месяца, по данным В.П.Зыкова и соавторов (2003) у доношенных детей этот период составляет 7 дней, у недоношенных 28 дней. Российскими учеными вместо термина «острый период» предложен термин «период формирования неврологического дефицита» [6, 8].

Согласно классификации ППНС РАМН (1999,2006) выделяют 3 степени тяжести церебральной ишемии, собственно ГИЭ:

Церебральная ишемия I-й степени (легкая) обусловлена

интранатальной гипоксией, легкой асфиксией и проявляется возбуждением ЦНС чаще у доношенных, угнетением – у недоношенных, длительностью не более 5-7 суток. Лабораторно определяется умеренная гипоксемия, гиперкарбия и ацидоз [11].

Церебральная ишемия II-й степени (средней тяжести) определяются факторами, свидетельствующими о внутриутробной гипоксии плода, присутствуют экстрацеребральные причины церебральной гипоксии, возникшие постнатально. Клинически проявляется угнетением ЦНС, возбуждением или сменой фаз церебральной активности (длительностью более 7 дней). Возможны судороги у недоношенных чаще тонические или атипичные (судорожные апноэ, стереотипные спонтанные оральные автоматизмы, трепетание век, миоклонии глазных яблок, “гребущие” движения рук, “педалирование” - ног); у доношенных – мультифокальные клонические. Приступы обычно кратковременные, однократные, реже повторные. Характерны внутричерепная гипертензия (транзиторная, чаще у доношенных) и вегетативно-висцеральные нарушения, нарушения метаболизма (гипоксемия, гиперкарбия, ацидоз более выражены и стойкие) [15, 17].

Церебральная ишемия III-й степени (тяжелая) обусловлена факторами приводящими к внутриутробной гипоксии плода и/или тяжелой перинатальной асфиксии, экстрацеребральными причинами стойкой гипоксии мозга (ВПС, гиповолемический шок и др.) [56];

Клинически проявляется прогрессирующей потерей церебральной активности – свыше 10 дней (в первые 12 часов жизни глубокое угнетение или кома, в период с 12-24 часов кратковременное нарастание уровня бодрствования, с 24-72 часов - нарастание угнетения или кома), дисфункцией стволовых отделов мозга (нарушения ритма дыхания, зрачковых реакций, глазодвигательные расстройства). Наблюдаются повторные судороги, возможен эпистатус, поза декортикации или децеребрации (зависит от обширности поражения), выраженные вегетативно висцеральные нарушения

и прогрессирующая внутричерепная гипертензия, характерны стойкие метаболические нарушения [45].

В зависимости от превалирующей симптоматики выделяют следующие синдромы «периода формирования неврологического дефицита»:

- Синдром церебральной возбудимости;
- Синдром церебральной депрессии;
- Синдром вегетативно-висцеральных расстройств;
- Синдром ликворо-сосудистой дистензии;
- Судорожный синдром;
- Врожденный гипертонус;
- Врожденный гипотонус;
- Другие нарушения мышечного тонуса.

Морфологические нарушения в головном мозге при его гипоксическом поражении имеют особенности, зависящие от гестационного возраста новорожденного ребенка [24, 31, 45].

По характеру нозологических форм неврологических расстройств у доношенных детей проявляется в виде следующих нозологических форм:

- Гипоксико-ишемическая энцефалопатия;
- Некроз стволовых ядер;
- Субарахноидальное кровоизлияние.

Ю.И. Барашнев (2001) подразделяет ГИЭ на 4 степени тяжести.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия низкого перинатального риска (ГИЭ-1) - выявляемые неврологические изменения имеют транзиторный и вполне обратимый характер и не отражаются на последующем постнатальном развитии ребенка. В первые часы после рождения отмечается угнетение, сменяющееся вскоре повышенной возбудимостью, более низким порогом рефлекса Моро. Сухожильные рефлексы вызываются, иногда их рефлексогенная зона оказывается расширенной, возможен клонус стоп. Большой родничок мягкий,

краниальные нервы не изменены, хорошо выражен сосательный рефлекс. Судороги не свойственны, их появление может свидетельствовать о гипогликемии [12].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия повышенного перинатального риска (ГИЭ-2). В данном случае отмечаются гемодинамические расстройства отличающиеся от нормы. Это выражается в виде снижения всех скоростей кровотока (МПК, ФПК) и показателя ПСП. При этом наступает компенсаторное усиление МКП. Это осуществляется за счет механизма ауторегуляции гемодинамики головного мозга в целях поддержания необходимого уровня течения метаболических реакций. Тем не менее, даже при этих, казалось бы, негрубых отклонениях (Апгар - 6/7 баллов) возможно наступление цитогипоксического отека и мультифокальной ишемии мозговой ткани, о чем свидетельствуют НСГ и ЦСГ. Клинически эти наступившие изменения мозговой ткани все еще носят транзиторный характер, но продолжительность их обнаружения может достигать 1-3-х недель. В первые 12 часов после рождения новорожденные бывают сонливы или «загружены». Какие-либо усилия вызывают реакцию раздражения. Мышечная гипотония сочетается со снижением спонтанной двигательной активности. У части этих детей (около 40%) в последующем могут обнаруживаться минимальные мозговые дисфункции [9, 23].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия высокого перинатального риска (ГИЭ-3). При более длительном и массивном воздействии гипоксии происходят более глубокие нарушения гемодинамики: падение ФПК, МПК и увеличение ПСП. Мозговой кровоток еще более нарастает. Клиническая симптоматика приобретает все более грубый и стойкий характер. Это может быть связано с худшими условиями кровоснабжения мозга, нарастанием сосудистого отека, появлением мультифокального некроза и очаговых повреждений головного мозга. Особенно важен период между 46 и 72 часами (так называемый критический интервал). В этот отрезок времени может быть два исхода: состояние новорожденного или улучшается, или ухудшается.

Тяжесть неврологических расстройств может быть связана с нарастающим отеком мозга и появлением судорожных состояний [3,4].

Ухудшение общего состояния может наступать из-за присоединения вторичной гипонатриемии (недостаток АДГ) и гипераммониемией (гипоксическое поражение печени). Продолжительный ступор или кома (до 2 недель) ассоциируется с плохим прогнозом. Улучшение состояния новорожденного характеризуется появлением сознания, нормализацией цикла сон-бодрствование, повышением возбудимости. Рефлекс Моро стабильно вызывается и по своему характеру приближается к норме, судороги урежаются, исчезают, а ЭЭГ становится нормальным. На основе этих мозговых расстройств в последующем возникают различные по степени тяжести неврологические дефекты [12, 15].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ-4), связанная с критическими состояниями. При этих тяжелых состояниях, когда сломлены все механизмы самозащиты головного мозга, на первый план в клинической картине выступает кома. Она проявляется в виде нерегулярного или периодического дыхания. Жизнь таких детей может быть сохранена только путем принудительной вентиляции легких. Апноэ и судороги возникают в первые 12 часов после рождения, что фиксируется на ЭЭГ. Новорожденный распластан, лежит без движений, с выпрямленными ногами и руками. Конечности принимают положение, в которое их положили. Не вызываются ни физиологические, ни сухожильные рефлексy. Эта клиническая картина может быть связана с ишемическим некрозом на границе со спинным мозгом. В течение первых суток состояние остается крайне тяжелым, судороги возрастают как по частоте, так и по тяжести, переходя нередко в эпилептический статус. Это демонстрируется на ЭЭГ. При КТ обнаруживаются очаги просветления, характерные для церебральных инфарктов. Дисфункция ствола мозга, наступающая в промежутке 24-72 часов, приводит к ухудшению состояния (потеря зрачкового рефлекса, остановка дыхания). На нейросонограмме выявляется облитерация

желудочков и субарахноидального пространства с увеличением церебральной эхогенности, что связывается с отеком мозга. Большая часть новорожденных погибает в первые сутки жизни. У оставшихся в живых детей весьма часто наблюдается грубая психоневрологическая симптоматика в виде задержки психофизического развития и инвалидности с детства [27].

Первоначальным местом при данных видах кровоизлияния является слой субэпендимального герминального матрикса (источник церебральных нейробластов). Первичные кровоизлияния локализуются в теле n.caudatus у недоношенных 28 недель гестации или в головке хвостатого ядра менее 28 недель гестации [6, 8, 26].

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Под ПВЛ понимают билатеральный ишемический инфаркт белого вещества, прилежащего к боковому желудочку мозга. ПВЛ особенно часто возникает у недоношенных детей с МТР от 900 до 2200 и сочетается с синдромом дыхательных расстройств. ПВЛ диагностируется приблизительно у 5% новорожденных с МТР менее 1250 г и у 4% с МТР менее 2000 г и значительно реже обнаруживаются у доношенных детей. У недоношенных детей ПВЛ может сочетаться с ВЖК и нейрональным некрозом ствола головного мозга. Возникновение инфарктов и мозговых кровоизлияний обусловлено дефектами ауторегуляции. В норме ауторегулирующая система направлена на сохранение потребностей мозговых тканей. Это осуществляется путем поддержания стабильного уровня артериального давления крови. Мозг становится ранимым как при экстремальной гипотензии, так и при гипертензии. Системная гипотензия, связанная с асфиксией, приводит к снижению мозгового кровотока и потенциально к возникновению церебрального инфаркта. Локализация и симметричность этих паренхиматозных кровоизлияний являются отличительным признаком геморрагической перивентрикулярной лейкомаляции. Этим она отличается от перивентрикулярной – интравентрикулярной геморрагии. Недоношенные дети, имевшие ПВЛ, в последующем демонстрируют на НСГ или КТ

желудочковую деформацию или же гидроцефалию *ex vasuo*. Фокальная лейкомаляция приводит к неровности поверхности желудочка. Тяжесть клинических проявлений ПВЛ ассоциируется с обширностью повреждения. В клинической картине на первый план выступают общие симптомы угнетения ЦНС. У выживших детей особенно часто обнаруживается диплегия и умственная отсталость [14].

Перивентрикулярно-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК) относятся к той патологии нервной системы, которая также особенно свойственна для недоношенных детей (90%). Первоначальным местом кровоизлияния является слой субэпендимального герминального матрикса (источник церебральных нейробластов). Первичные кровоизлияния локализуются в теле *n.caudatus* у недоношенных 28 недель гестации или в головке хвостатого ядра менее 28 недель гестации. Последствия кровоизлияний могут быть различны: на месте кровоизлияния в герминальном матриксе ткань разрушается и образуется киста или же скопившаяся кровь разрывает эпендимальный слой и выходит в боковой желудочек, распространяясь по всей желудочковой системе. Клинические признаки ПИВК противоречивы. В одних случаях диагноз становится очевидным только после НСГ и КТ. В других случаях состояние новорожденного оказывается тяжелым с первых минут жизни. Среди симптомов, свидетельствующих об остром неврологическом ухудшении, следует выделить снижение сознания, развитие тяжелой гипотонии и респираторной недостаточности. Внутричерепная гипертензия приводит к выбуханию и напряжению большого родничка, появлению симптомов сдавления ствола мозга (децеребрационная поза, отсутствие зрачкового и окуловестибулярного рефлекса, дыхательные расстройства). Наряду с этим об остром ухудшении состояния могут свидетельствовать гипотермия, брадикардия, гипотензия и падение уровня гематокрита [54].

Последствия кровоизлияний могут быть различны: на месте кровоизлияния в герминативном матриксе ткань разрушается, и образуется

киста, или же скопившаяся кровь разрывает эндимальный слой и выходит в боковой желудочек, распространяясь по всей желудочковой системе. ВЖК редко бывают изолированными, их часто сопровождает перивентрикулярная лейкомаляция [10,28]. Приблизительно у 15% новорожденных с ВЖК происходит инфаркт перивентрикулярного белого вещества. Особенно часто инфаркты возникают при тяжелых формах. Венозные кровоизлияния встречаются в зоне инфаркта (перивентрикулярно-геморрагический инфаркт), где в конечном итоге образуется киста [5, 32, 42].

Кровоизлияния в герминальный матрикс могут наступать сразу же после рождения, но чаще - в первые пять суток жизни [41,34]. У недоношенных с массой тела при рождении менее 700 г ВЖК чаще возникают в первые 18 часов [44].

Среди факторов, сочетающихся, с ВЖК выделяют: 1) увеличенный и флюктуирующий церебральный кровоток, увеличенное церебральное венозное давление, гиперосмолярное состояние, сердечная недостаточность, гиперкапния и гипоксемия. 2) асфиксия, разрыв альвеол с пневмотораксом, позитивное вентиляционное давление, пролонгированные роды с извлечением головки; 3) изменения свертывающей системы крови: ненормальная агрегация тромбоцитов, дефицит факторов II, VII и X, увеличение фибринолитической активности [2, 45, 50].

Чрезвычайная ранимость герминативного матрикса при асфиксии объясняется тем, что эта зона мозга богато васкуляризована капиллярами из передней церебральной артерии, а также терминальными ветвями боковой стриатной и передней хороидальной артериями. Данная структура служит источником развития глиальных клеток и располагается в субвентрикулярной зоне, в основном в области головки хвостатого ядра и рассасывается по мере доношивания плода, как правило, после 32-40 недель гестации [7, 29, 39, 65]. Первичные ишемические повреждения возникают также из-за слабости капиллярной стенки и ее опорных структур. Разрыв капилляров происходит в моменты повышения церебрального кровотока.

Все новорожденные с ВЖК имеют высокий риск развития постгеморрагической гидроцефалии (25%). Расширение боковых желудочков обнаруживается у детей спустя несколько дней после кровоизлияния. [27]

В то же время следует иметь в виду, что обнаружение при НСГ дилатированных желудочков не всегда является признаком гидроцефалии. Для такого диагноза необходим и другой кардинальный признак - внутричерепная гипертензия. В тех ситуациях, когда размер желудочков стабилизируется, но внутричерепное давление остается в пределах нормы, последующее развитие детей протекает удовлетворительно и лечения не требует [4].

Смертность среди новорожденных с ВЖК колеблется между 25-50%. Особо высока смертность среди недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [8, 14, 37,53].

Клиническая диагностика у недоношенных детей наиболее сложна, поскольку на симптомы поражения головного мозга накладывается сопутствующая гестационная незрелость [40, 65]. Учитывая данную сложность, диагностика гипоксического поражения головного мозга у недоношенных новорожденных строится на основании изучения течения беременности и родов, клинического и неврологического обследования, а также на основе ряда дополнительных методов: ультразвуковое исследование, различные методы томографии, изучение биохимических показателей, исследование системы гемостаза, проведение диагностических пункций [30, 34, 39, 44, 47, 54, 57].

Клиническая картина не всегда отражает истинную тяжесть состояния и дальнейший прогноз развития ребенка, поэтому используются дополнительные инструментальные методы диагностики перинатального гипоксического поражения головного мозга [31, 67]. К современным инструментальным методам нейровизуализации морфологических изменений относятся: одномерная эхоэнцефалография, нейросонография, компьютерная аксиальная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, и сцинтиграфия [19, 57] При выборе методов

инструментальной диагностики для недоношенных новорожденных необходимо учитывать чувствительность, специфичность и неинвазивность метода [31, 34]. Основными преимуществами НСГ являются: высокая информативность, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность многократного исследования, что является идеальным методом диагностики внутрижелудочковых, паренхиматозных кровоизлияний и аномалий мозга [22, 25, 31, 60]. С помощью НСГ описываются макроструктура и экзогенность мозгового вещества, размеры кровоизлияний и форма ликворных пространств [26]. Степень выраженности ВЖК оценивается по данным нейросонографии [8,10].

Прогноз при гипоксическом поражении головного мозга зависит от вида и степени тяжести его повреждения [16, 42, 49]. Исход при гипоксическом повреждении головного мозга становится очевидным у недоношенного ребенка после 18-24 месяцев жизни [11, 13, 20]. Недоношенность всегда рассматривается как фактор пониженных возможностей для восстановительного репаративного процесса [2, 8, 58]. Однако не стоит упускать, что мозг недоношенного ребенка не только чрезвычайно уязвим, но и в то же время обладает чрезвычайно высоким потенциалом компенсации [15, 22, 43]. Возможными исходами перинатального гипоксического поражения являются: выздоровление (литературные данные противоречивы - от 25 до 67%), минимальная мозговая дисфункция, нарушения ЦНС функционального характера, нарушения ЦНС органической природы (детский церебральный паралич, эпилепсия, гидроцефалия) [17, 36, 61, 68]. Чрезвычайно сложные и не до конца изученные взаимодействия между процессами роста, дифференцировки и репарации нервной ткани, после полученных в перинатальный период повреждений, резко ограничивают возможности в объективном прогнозировании исходов и оценке перспектив психомоторного развития новорожденного ребенка в дальнейшем [48, 56, 69].

1.5. Современное состояние проблемы лечения ГИЭ

Одним из значимых направлений перинатальной неврологии является

лечение и оценка эффективности различных методов комплексной терапии перинатальных поражений нервной системы [46, 53, 55, 56, 59]. Лечение перинатального гипоксического поражения ЦНС включает в себя мероприятия, направленные на основные механизмы патогенеза, приводящие к церебральным нарушениям, а так же мероприятия направленные на коррекцию вызванных гипоксией метаболических нарушений. В перинатальной неврологии широко используются препараты различных групп, чей эффект адекватно не изучен у новорожденных [6, 13, 51, 52]. Разработка эффективной медикаментозной реабилитации новорожденных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга не возможна без учета сложных патогенетических механизмов метаболических нарушений при перенесенной гипоксии [45, 54, 62, 63, 64].

Гипоксия мозга, в результате которой возникает внутриклеточный энергетический кризис, развивается тогда, когда мозговой кровоток снижается ниже критического уровня. Таким образом, гипоксия и ишемия запускают каскад триггерных реакций нейронального повреждения [25, 48].

Второй важный механизм нейронального повреждения при гипоксическом повреждении - пероксидация клеточных мембран, в которой участвуют ферментные системы, сопровождающаяся аутолизом и некрозом клеток [70].

Лечение гипоксических энцефалопатий включает в себя мероприятия, направленные на основные механизмы патогенеза, приводящие к церебральным нарушениям, и мероприятия, направленные на коррекцию самих церебральных нарушений [24].

Лечение гипоксических поражений головного мозга является предметом дискуссий и крайних мнений - от полного отказа в необходимости лечения нейротропными препаратами (подобная точка зрения преобладает в ряде зарубежных клиник) до агрессивной полипрагмазии [22, 27, 31, 33, 46, 47].

Основные принципы и этапы лечения гипоксии сводятся к восстановлению проходимости дыхательных путей, ликвидации

гиповолемии, поддержании адекватной перфузии мозга, коррекции метаболических нарушений, охранительному режиму и профилактике геморрагических осложнений. Особое место в терапии ГИЭ занимают нейропротекторы.

Суть нейропротекторной терапии состоит в том, что это лечебный процесс, способствующий не только защите пострадавшей группе нейронов, но и обеспечивающий ее дальнейшее функционирование. Вот почему создание, поиск и апробация новых фармацевтических средств являются, и будут являться одним из важных направлений в современной медицине [29, 44, 66].

Ноотропы - это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи. Ноотропные препараты способны улучшать когнитивные (познавательные) функции как у здоровых людей, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях [6, 20].

Благодаря этим свойствам, группу ноотропных препаратов часто называют "нейрометаболические церебропротекторы", что характеризует общее свойство препаратов данной группы стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных нарушениях, оптимизируя уровень обмена веществ, измененного патологическим состоянием [6, 29, 37].

Ноотропные препараты могут усиливать эффекты ГАМК, синтез дофамина, повышать уровень норадреналина в мозге. Под влиянием ноотропов увеличивается содержание ацетилхолина на уровне синапсов и плотность холинергических рецепторов.

Поражения нервной системы гипоксического генеза встречаются часто и проявляются целой гаммой расстройств функции головного мозга. Задачей восстановления измененных функций является улучшение метаболизма пострадавшего мозга, активизация сохранившихся структур и предупреждение

наступления церебральных расстройств [15, 19].

В этой связи, актуально применение препаратов, обладающих избирательным и регулирующим действием на головной мозг и не имеющих побочных эффектов.

Во многом, исход лечения зависит от комплекса мероприятий, включающих восстановление и поддержку функции дыхания и сердечнососудистой системы, коррекцию кислотно-основного состояния, электролитных нарушений, парентеральное питание, поддержание адекватного теплового режима. Весь комплекс лечебных мероприятий направлен на полноценное восстановление функции центральной нервной системы, что позволяет ребенку иметь в дальнейшем благоприятное психоневрологическое развитие. Важную роль играет также специфическая нейропротективная терапия, которую можно условно разделить на первичную и вторичную нейропротекцию [69].

Первичная нейропротекция направлена на прерывание механизмов глутамтного каскада. Она должна начинаться с первых минут рождения новорожденного и особенно активно проводится в первые 12 часов. Это определяет раннее назначение терапии как один из основополагающих факторов, обуславливающих успех лечения. С учетом современных представлений о возможности выживания ткани мозга у новорожденных в зоне гипоксии в течение как минимум 48 - 72 часов после нарушения мозгового кровообращения. В связи с этим, особенное значение приобретает разработка новых, эффективных методов вторичной нейропротекции, направленной на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, таких как: избыточный синтез оксида азота и оксидантного стресса, активация микроглии и связанных с ней дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и ГЭБ, трофической дисфункции и апоптоза [29, 38].

Вторичная нейропротекция может быть начата относительно поздно – через 6-12 часов после начала гипоксии и должна быть наиболее интенсив-

ной на протяжении 5 суток заболевания [59]. Важно отметить не только ее терапевтическое, но и профилактическое значение. Вторичная нейропротекция направлена преимущественно на торможение местной воспалительной реакции, улучшение трофического обеспечения мозга, регуляцию рецепторных структур [19].

В настоящее время фармакотерапия гипоксической энцефалопатии предусматривает два основных направления: улучшение энергетического статуса клеток головного мозга и стабилизация церебрального кровотока, обеспечивающих адекватную доставку кислорода и метаболитов в мозг.

Вывод к I главе

Таким образом, понятие «Перинатальное поражение нервной системы» несколько шире ранее используемого термина «Гипоксико-ишемическая энцефалопатия» и в большей степени отражает патогенетический механизм возникновения данной патологии. В возникновении гипоксико-ишемических энцефалопатий у детей главенствующая роль отводится как хронической внутриутробной гипоксии плода, так и острой гипоксии – асфиксии при родах, которые в свою очередь запускают целый ряд и каскад механизмов, вызывающих метаболические изменения в веществе головного мозга, и тем самым усугубляют патологический процесс. Как известно, головной мозг, особенно кора головного мозга, весьма чувствительна к гипоксии. И нарушение метаболизма даже если и не отражается, в большинстве случаев, на двигательных функциях, то высшие корковые функции хоть и в легкой степени страдают чаще, что в последующем может отразиться на успеваемости в учебе. Учитывая разноречивость взглядов на терапию ГИЭ в различные периоды болезни, существует необходимость в поиске современных и оптимальных методов терапии путем воздействия на процесс репарации и регенерации поврежденных нейронов. Проведенные многоцентровые плацебо контролируемые исследования эффективности препарата цитиколин при инсультах, как ишемических, так и геморрагических, подтолкнуло нас к изучению его действия при ГИЭ, благо механизм повреждения нейронов при данных состояниях весьма схож.

Несмотря на вышперечисленное, не до конца изученным остаётся влияние фармакотерапии на нервно-психическое развитие детей с ГИЭ. Решение этой проблемы позволит повысить эффективность терапии, снизить частоту осложнений ГИЭ и тем самым, снизить частоту инвалидизации.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Нами в динамике обследовано 30 детей с диагнозом гипоксико-ишемическая энцефалопатия, восстановительный период. Диагноз ставился на основании анамнеза, результатов исследования неврологического статуса, клинико-лабораторного, нейровизуализационного методов исследований. Всего среди обследованных больных было – мальчиков 19 (63,3%), девочек 11 (36,7%). Возраст больных колебался от 2 мес. до 1 года, средний возраст обследованных составил $4,67 \pm 0,44$ месяцев.

Больные согласно рекомендациям ВОЗ о возрастной градации, соответствующей этапам становления моторных и психических функций, были распределены следующим образом (таблица 2.1.).

Таблица 2.1.

Распределение детей по полу и возрасту

| | Мальчики | | Девочки | | Всего | |
|------------|----------|------|---------|------|-------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 2-6 мес. | 13 | 68,4 | 10 | 90,9 | 23 | 76,7 |
| 7-9 мес. | 5 | 26,3 | 1 | 9,1 | 6 | 20 |
| 10-12 мес. | 1 | 5,3 | - | - | 1 | 3,3 |
| Итого | 19 | 63,3 | 11 | 36,7 | 30 | 100 |

Большее количество обследованных детей было в возрасте 2-6 мес.

Группу контроля составили практически здоровые дети, средний возраст которых составил $4,64 \pm 0,37$ месяцев.

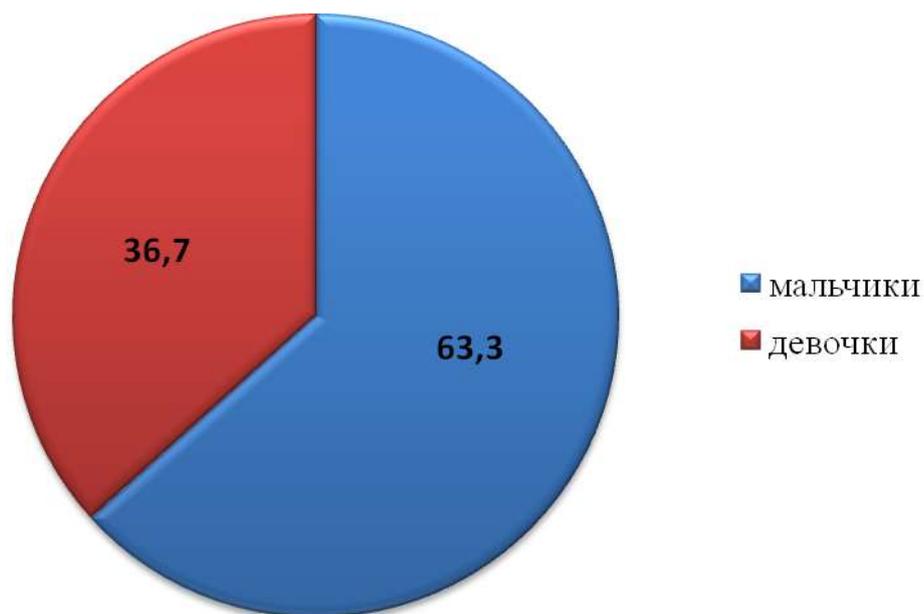


Рис. 2.1. Распределение детей по полу.

Из рисунка видно, что количество мальчиков среди больных преобладало над количеством девочек, и соотношение соответственно составило 2:1.

2.2. Методы исследования

Всем больным проводилось комплексное клинико-неврологическое, нейровизуализационное (НСГ) исследование.

Клинико-неврологическое исследование проводили по общепринятой методике, с исследованиями функций черепно-мозговых нервов, чувствительной, двигательной сфер. Нейропсихическое развитие детей оценивалось согласно шкале Л.Т.Журбы и Е.М.Мастюковой (1981г.).

Метод количественной оценки двигательных, речевых и психических функций ребенка для раннего выявления задержки возрастного развития

Отклонения в развитии нервно-психических функций у детей раннего возраста привлекают все большее внимание исследователей и практических врачей. Это объясняется возможностью изучить истоки многих заболеваний и патологических состояний, а также предупредить развитие необратимых последствий, создающих трудности в медицинской и социальной адаптации больных [43].

С целью объективизации параметров становления двигательных, речевых и психических функций ребенка представляется перспективным применение метода их количественной оценки, что дает возможность разграничить крайние варианты нормы от группы риска и группы с патологическими отклонениями в развитии. Многолетние наблюдения за психомоторным развитием детей первого года жизни в норме и при патологии позволили создателям методики выявить тесную взаимосвязь развития моторных, сенсорных функций, голосовых реакций и сенсомоторного поведения в целом и их корреляцию с наличием неврологических нарушений, стигм дизэмбриогенеза, особенностями сна, бодрствования, пищевого поведения ребенка и др [21].

Становление психомоторных функций условно подразделено на 5 возрастных этапов:

- I - период новорожденность;
- II - возраст 1-3 мес.;
- III - возраст 3-6 мес.;
- IV - возраст 6-9 мес.;
- V - возраст 9-12 мес.

На каждом возрастном этапе авторами выделены специфические узловые функции, которые опережают уровень и динамику возрастного психомоторного развития.

В оцениваемые показатели были включены не только динамически изменяющиеся функции (соотношение сна и бодрствования, мышечный тонус, безусловные рефлексы, цепные симметричные рефлексы, сенсорные реакции, голосовые реакции), но и факторы риска (уровень стигматизации, состояние черепных нервов, патологические движения и др.). Последние хотя и не являются показателями уровня развития, но позволяют выявить группу детей, подвергшихся неблагоприятным влияниям в периоды внутриутробного развития и родов.

Количественная оценка проводится по четырехбалльной системе (оптимальное развитие функций - 3 балла, ее дефектность или недостаточное развитие - 1-2 балла, отсутствие - 0 баллов). Оцениваемые функции и их качество, соответствующее определенным баллам, представлены ниже. Это -

- Коммуникабельность;
- Голосовые реакции;
- Безусловные рефлексы
- Мышечный тонус
- Асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР)
- Цепной симметричный рефлекс
- Сенсорные реакции
- Стигмы
- Черепные нервы
- Патологические движения

Оптимальная суммарная оценка по шкале возрастного развития соответствует 30 баллам.

Оценку 27-29 баллов следует расценивать как вариант возрастной нормы в том случае, если ребенок теряет по одному баллу на различных функциях. Если имеется потеря 3 баллов по одной функции (например, зрение, слух) или из-за факторов риска, ребенка относят в группу риска по задержке развития.

При оценке 23-26 баллов детей относят к безусловной группе риска.

Оценка 22-13 баллов и ниже свидетельствует о выраженной задержке психомоторного развития.

При наличии задержки развития, предлагаемые нами таблицы, дают врачу возможность раскрыть ее механизмы, т.е. выяснить, нарушение каких функций приводит к этой задержке [18,19].

При анализе полученных данных необходимо учитывать, что результаты осмотра новорожденных и грудных детей зависят не только от истинного уровня психомоторного развития, но и от ряда других факторов, таких, как степень биологического комфорта, суточный биоритм, условия воспитания, настроение ребенка и врача, обстановка, в которой проводится осмотр и др. Чтобы убедиться в отсутствии функции, ее снижении или дефектности, необходимо повторить попытки ее обнаружить как в процессе одного осмотра, так и при повторных осмотрах с коротким интервалом.

Нейросонография

Среди многочисленных методов диагностики заболеваний у новорожденных и детей грудного возраста наибольшее значение в настоящее время имеют ультразвуковые исследования. Внедрение их в клиническую практику сделало возможным не только раннее выявление пороков развития, кровоизлияний и других патологических процессов головного мозга, но и позволило проследить в динамике течение заболевания на фоне проводимого лечения, что важно для своевременной диагностики осложнений и их коррекции.

Нейросонографическое исследование головного мозга выполнялось всем доношенным новорожденным. В работе использовался ультразвуковой аппарат «SONOSCOPE-300» (фирмы «KRANSBUHLER» производство Германии, 1996 г.), работающий в режиме реального времени и снабженный датчиком конвексного сканирования с частотой 3,5 и 7.5 МГц. Противопоказаний для исследования не было, специальной подготовки, премедикации и фиксации головы ребенка не требовалось. Длительность

сканирования не превышала 8-10 минут. На основании анализа выявленных изменений ультразвукового изображения устанавливался вид гипоксического поражения головного мозга: гипоксически-ишемическое или гипоксически-геморрагическое поражение. Исследование головного мозга выполнялось по стандартной методике в двух плоскостях - фронтальной и сагиттальной. Схематическое изображение основных опорных плоскостей сканирования головного мозга новорожденного представлены на рис. 2.2 (а, б).

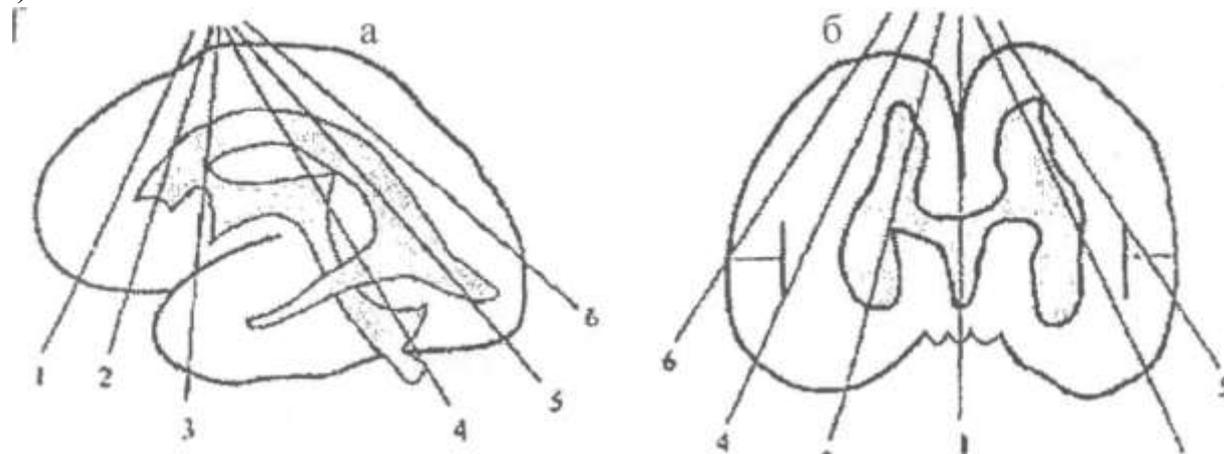


Рис. 2.2. Схема основных линий сканирования головного мозга новорожденного в сагиттальной (а) и фронтальной (б) плоскостях.

В сагиттальной плоскости С1 (рис. 2.2 а) оптимально замерялась величина большой цистерны мозга - расстояние между нижней поверхностью мозжечка и внутренней поверхностью затылочной кости. В плоскости С3 замерялась высота тела бокового желудочка на уровне таламокаудальной вырезки - расстояние между верхней и нижней стенками желудочков. В этой же плоскости измеряется величина гломуса сосудистого сплетения как максимальная величина сосудистого сплетения в области треугольника желудочка. Во фронтальной плоскости Ф-2 (рис. 2.3 б) проводилось измерение ширины лобного рога бокового желудочка - расстояние между латеральной и медиальной его стенками. В плоскости Ф-3 измерялась ширина III желудочка - расстояние между медиальными поверхностями зрительных бугров.

При постановке диагноза ВЖК использовалась классификация кровоизлияний по М. I. Levene и L. C. Crespigny в модификации К. В. Ватолина, по которой различают:

I степень - локализованное субэпендимальное кровоизлияние менее 1 см в максимальном размере (одностороннее или двустороннее). Стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность не менее 7 дней.

II степень - кровоизлияние более 1 см в максимальном размере без расширения бокового желудочка, проявляющееся гиперэхогенностью и деформацией контура сосудистого сплетения.

III степень - визуализация тромба в просвете желудочка с расширением его выше антральной части или на всем протяжении. Тромбы определяются как гиперэхогенные структуры, чаще локализующиеся в заднем и нижних рогах.

IV степень - внутрижелудочковое кровоизлияние в сочетании с паренхиматозным.

Для описания перивентрикулярной лейкомаляции использовалась классификация, предложенная L. M. S. de Vries:

I стадия - стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность не менее 7 дней;

II стадия - стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность с небольшими локальными фронто-париетальными кистами;

III стадия - перивентрикулярная гиперэхогенность с экстенсивными перивентрикулярными кистозными изменениями;

IV стадия - гиперэхогенность, распространяющаяся вглубь вещества головного мозга.

Преимуществом метода является неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, отсутствие необходимости специальной подготовки пациента.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере Pentium-4, с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 для

Chip Windows XP 2011. Вычислялись среднеарифметический показатель (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартная ошибка (m), критерий Стьюдента с вероятностью ошибки $t \geq 2$.

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

Вывод к II главе

Таким образом, превалирующее количество клинического материала составили дети мужского пола и соотношение мальчиков к девочкам составило 2:1. Средний возраст больных составил $4,67 \pm 0,44$ месяцев. Методы исследования включали клиническое обследование больных, в том числе особое внимание обращали на состояние черепно-мозговых нервов, двигательной сферы, динамику появления и редукции безусловных врожденных рефлексов. В ходе клинического исследования больных выделялись превалирующие синдромы ГИЭ раннего и позднего восстановительного периодов.

Нервно-психическое обследование детей осуществлялось методом, разработанным Е.М.Мастюковой и Л.Т.Журба, который не вызывает трудностей при использовании. При этом оценивались несколько показателей – коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, асимметричный шейный тонический рефлекс, цепной симметричный рефлекс, сенсорные реакции, стигмы. Состояние черепных нервов, патологические движения в виде гиперкинезов, судорог.

Структурные изменения головного мозга выявлялись при помощи доступного метода нейровизуализации – нейросонографии. При этом проводились клинические и нейросонографические параллели, то есть определялись превалирующие синдромы в зависимости от топики и типа структурных поражений (геморрагии, кисты, лейкомаляции) головного мозга.

Таким образом, проведенные методы исследования позволяют достичь поставленной цели исследования.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анализ перинатальных факторов риска, обуславливающих развитие симптоматической эпилепсии

Обследовано 30 детей в возрасте от 2х месяцев до 1 года, на базе клиники Ташкентского Педиатрического медицинского института.

В исследование включены дети с последствиями перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, с различными синдромами. Диагноз устанавливался на основании анамнестических данных (медицинская карта), клинических показателей и результатах нейровизуализационных исследований.

Аntenатальные, интранатальные факторы имеют большое значение в возникновении патологии неонатального периода, ее характере и степени тяжести. Одной из ведущих причин перинатальной патологии являются соматические, и инфекционные заболевания матери [24, 62].

У матерей, обследованных детей, преобладали такие соматические заболевания как анемия (93,33%), пиелонефрит (40%) и заболевания ЖКТ (38,3%), и сердечно-сосудистые заболевания (23,33%). Несомненно, высокая частота соматической патологии была одна из важных причин в снижении резистентности и реактивности организма, которые могли влиять на развитие перинатальной патологии. Был высоким удельный вес эндокринологических заболеваний матерей – гипотиреоз у 7 (23,33%), увеличение щитовидной железы без снижения функции (эутиреоидный зоб) у 11 (36,7%), сахарный диабет у 5 (16,7%).

Анализируя гинекологические заболевания матерей детей с ГИЭ, было замечено, что в структуре гинекологической заболеваемости, одно из ведущих мест занимают неспецифические воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов и органов малого таза. Так, эрозия шейки матки выявлялась у 23,33%, хронический аднексит у 13,33%, а также TORCH

- инфекция в виде носительства ЦМВ и ВПГ у 30% и 40% соответственно, и токсоплазма у 3,33% матерей (рис.3.1.). Мать 1 ребенка на 6-ом месяце беременности перенесла операцию по удалению миомы матки.

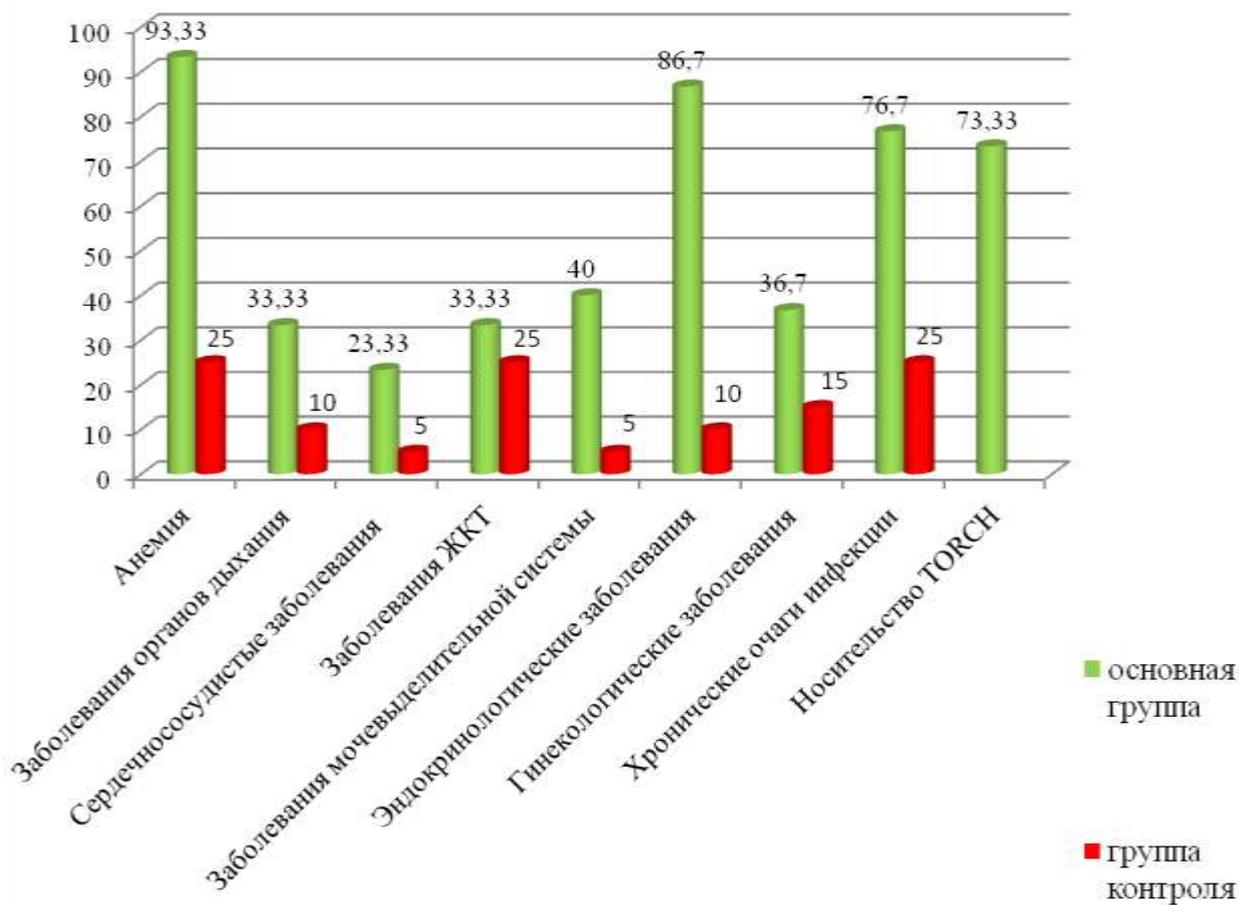


Рис 3.1. Экстрагенитальные и гинекологические заболевания матери

Кроме того, патологическое влияние на течение беременности во время родов оказывает и перенесенные ОРВИ, особенно в период формирования органов и систем плода, т.е. в первый триместр беременности. Так, 17 (56,67%) матерей, обследованных детей во время текущей беременности переносили ОРВИ, причем 12 (40%) переболели ОРВИ в первом триместре, а 5 (16,7%) во втором триместре беременности. Токсикозами различной степени тяжести в первом триместре беременных страдали 17 (56,67%)

матерей, у 9 (30%) матерей предыдущая беременность завершилась выкидышем, у 10 (33,33%) из них присутствовала угроза прерывания беременности в течение всей беременности, по поводу чего они принимали гормональные препараты.

В то время как, у матерей, чьи дети составили контрольную группу, вышеперечисленные факторы риска были намного меньше. Так, дефицитарная анемия была диагностирована у 5 (25%), заболевания органов дыхания, таких как хронический бронхит и бронхиальная астма, выявлены у 2 (10%), сердечнососудистые заболевания (врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки) у 1(5%), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь 12 перстной кишки, хронический колит) у 5 (25%) матерей, пиелонефрит у 1 (5%) родительницы, эндокринологические заболевания у 2 (10%) матерей. Структура гинекологических заболеваний была схожа, т.е., у 3 (15%) родительниц отмечались воспалительные заболевания нижних отделов половых органов. Хронические очаги инфекций, таких как хронический риносинусит, хронический холецистит диагностированы у 5 (25%) матерей.

Неблагополучно протекали также роды у матерей основной группы – слабость потуг было отмечено в 14 (46,7%) случаях, преждевременное излитие околоплодных вод в 6 (20%) случаях, акушерские пособия применялись в 7 (23,3%) случаях, обвитие пуповины наблюдалось в 16 (53,3%) случаях. Кесарское родовспоможение было применено в 4 (13,33%) случаях. В основной группе у 1 (3,3%) детей была диагностирована родовая травма – посттравматическая тотальная плексопатия плечевого сплетения. 5 (16,7%) детей родились преждевременно – на 32-34 неделе беременности. Связи с тяжестью состояния 14 (46,67%) детей получали кислород в родильном отделении, в последующем 9 (30%) из них были переведены в отделения патологии новорожденных (табл.3.1.).

**Течение родов у матерей детей основной группы и группы
контроля**

| Течение родов | Основная группа | Группа контроля |
|---|-----------------|-----------------|
| Слабость потуг | 14 (46,7%) | 4 (20%) |
| Стремительные роды | 9 (30%) | 3 (15%) |
| Преждевременное излитие около- плодных вод | 6 (20%) | 2 (10%) |
| Акушерские пособия | 7 (23,3) | - |
| Кесарево сечение | 4 (13,33%) | 3 (15%) |
| Обвитие пуповиной | 16 (53,3%) | - |
| Родовая травма | 1 (3,3%) | - |

Из таблицы можно видеть, что у матерей детей группы контроля процесс родов протекал более благополучно.

Одним из важных методов оценки состояния новорожденных является шкала Апгар. По сравнению с контрольной группой было установлено, что у детей с гипоксическими поражениями показатели были достоверно ниже. В среднем на момент рождения согласно шкале Апгар дети основной группы набирали $5,72 \pm 0,22$ балла, при этом преобладали дети с оценкой в 6 баллов (15; 50%) и в 5 баллов (11; 36,7%), 3 (10%) новорожденных набрали 7 баллов, и 1 (3,3%) ребенок 4 балла, что указывает на перенесенную различной степени тяжести гипоксию.

В группе контроля эти показатели были достоверно выше относительно группы контроля и составляли в среднем $8,2 \pm 0,16$ балла. При этом 3 (15%) детей набирали 7 баллов, 10 (50%) детей 8 баллов, 7 (35%) новорожденных 9 баллов (рисунок 3.2).

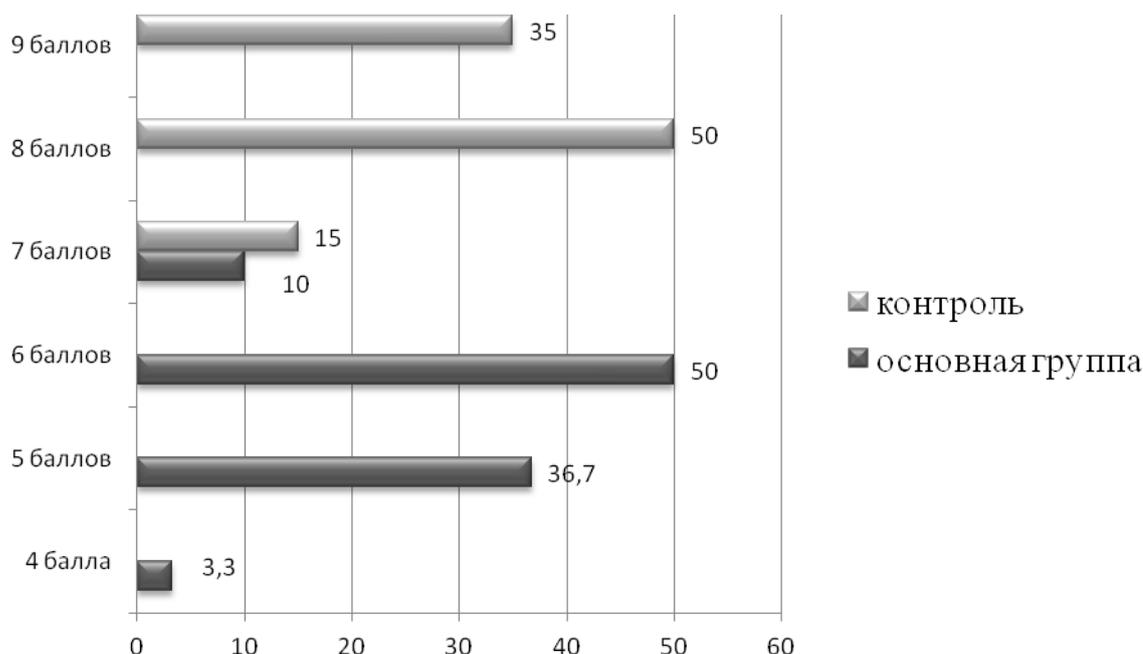


Рис 3.2. Оценка состояния детей по шкале Апгар (%).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у большинства матерей детей отмечалось осложненное течение беременности, а также имелись существенные патологии беременности и родов. У матерей основной группы по сравнению с контрольной группой отмечалась высокая частота соматических заболеваний матери в виде анемии, хронического пиелонефрита, заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, гинекологических заболеваний, в виде носительства ЦМВ и ВПГ инфекции, токсоплазмоза, патологии течения беременности, что способствовало хронической гипоксии плода и осложненным родам. Следует подчеркнуть, что в основной группе наблюдалось сочетание вышеперечисленных факторов риска, что способствовало возрастанию вероятности гипоксии плода.

Согласно классификации перинатальных поражений нервной системы РАСПИМ поражения головного мозга гипоксического генеза могут иметь диаметрально противоположные патогенетические механизмы – как церебральной ишемии различной степени тяжести, так и геморрагий нетравматического характера. Кроме того, данные патогенетические механизмы могут наблюдаться одновременно, при этом речь идет уже о

сочетанных ишемических и геморрагических поражениях ЦНС нетравматического характера [14, 17].

Геморрагические поражения ЦНС нетравматического характера имели место у 2 (6,67%) больных. Клинический осмотр больных основной группы позволил вычленить следующие превалирующие синдромы у больных:

Таблица 3.2.

Сочетание клинических синдромов детей основной группы

| Синдромы | абс. | % |
|---|------|-------|
| Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости | 26 | 86,67 |
| Синдром ликворо-сосудистой дистензии | 17 | 56,67 |
| Синдром вегето-висцеральных дисфункций | 23 | 76,67 |
| Синдром двигательных нарушений | 14 | 46,67 |
| Синдром задержки психо-речевого развития | 21 | 70 |
| Судорожный синдром | 2 | 6,67 |

У большинства больных наблюдалось сочетание данных синдромов (рис.3.3.).

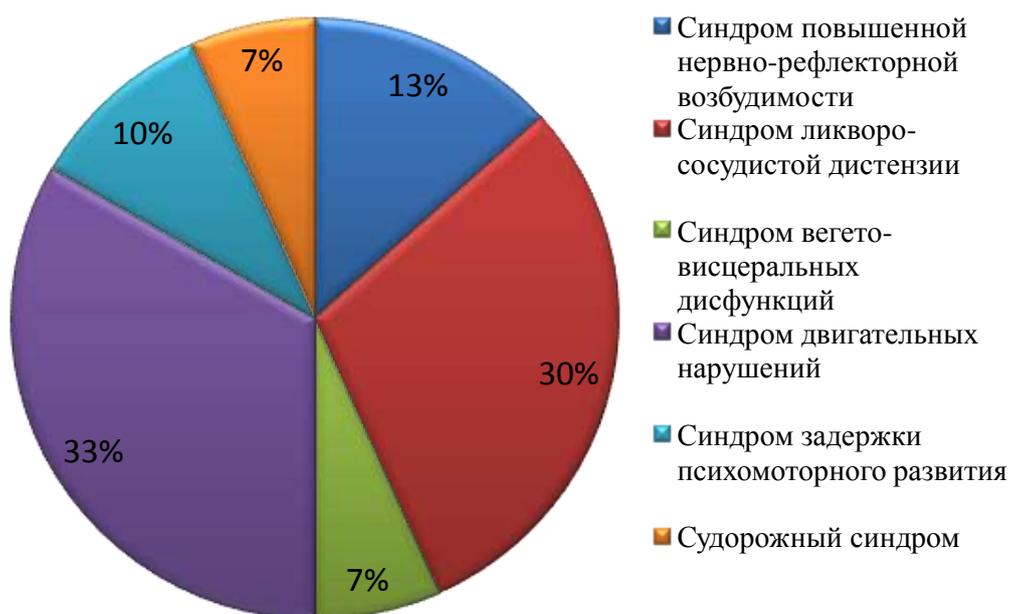


Рис 3.3. Превалирующие синдромы ГИЭ у детей

Синдром повышенной нервно рефлекторной возбудимости часто сочетался с синдромом ликворо-сосудистой дистензии, вегето-висцеральным, судорожным синдромом и синдромом двигательных расстройств.

В клинической картине синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости можно было наблюдать вздрагивания ребенка, спонтанный рефлекс Моро, оживление сухожильных рефлексов, частые срыгивания, беспокойный сон.

Синдром ликворо-сосудистой дистензии проявлялся капризностью и плаксивостью ребенка, напряжением большого родничка, усиленной ее пульсацией, расхождением швов черепа, положительным симптомом Грефе, увеличением относительно нормы размеров черепа на 2-3 центиля.

В клинической картине синдрома вегето-висцеральных дисфункций отмечались упорные срыгивания (26%), стойкая гипотрофия (12%), нарушение ритма дыхания и апноэ (6,2%), изменение окраски кожных покровов (89%), акроцианоз (7,1%), расстройства терморегуляции (11,3%), дисфункция желудочно-кишечного тракта (57,4%).

Эпилептический синдром отмечался у 2 (6,7%) больных и проявлялся генерализованными клонико-тоническими припадками в 1 (3,3%) случае и в 1 (3,3%) случае полиморфными припадками, что является прогностически неблагоприятным признаком.

Синдром двигательных нарушений (46,7%) проявлялся изменением тонуса мышц. Мышечную гипотонию при данном синдроме можно было наблюдать в виде мышечной гипотонии в 4 (28,6%), спастического гипертонуса в 8 (57,1%) и дистонии в 2 (14,3%) случаях. Чаще отсутствовали рефлексы опоры и шаговый или они реализовались с патологическими элементами: опора с поджатыми пальцами и на наружную поверхность стопы (42,9%), шаговый - на согнутых в коленных суставах ногах с перекрестом (35,7%). У 6 (42,9%) пациентов проявлялась сторонность очаговых

симптомов, что настораживает в плане формирующихся церебральных параличей.

Синдром задержки психомоторного развития проявляется нарушением редукции безусловных врожденных рефлексов. Большую диагностическую роль приобретает шейно-тонические симметричный и асимметричный рефлекс, задержка формирования выпрямительных лабиринтных цепных тонических рефлексов, о чем будет идти речь ниже.

Таким образом, клиническая картина гипоксико-ишемических энцефалопатий может проявляться различными синдромами и зачастую это сочетание нескольких симптомов, и конечно же при постановке диагноза указываются превалирующие из них.

Итак, в возникновении ГИЭ имеют значение воздействие нескольких патологических факторов и клиническую симптоматику со стороны нервной системы у новорожденных необходимо интерпретировать с позиции сочетанного, взаимного влияния нескольких составляющих – степени повреждения головного мозга, характера и тяжести сопутствующей соматической патологии, что проявляется сочетанием различных неврологических синдромов.

3.2. Оценка показателей психомоторного развития детей с гипоксико-ишемической энцефалопатией

Тщательная оценка психомоторного развития детей с ГИЭ выявило следующие показатели: психомоторное развитие соответствующее нормальным показателям у 1 (3,3%) ребенка, выраженная задержка у 11 (36,67%) детей, группу риска по задержке психомоторного развития составили 18 (60%) детей.

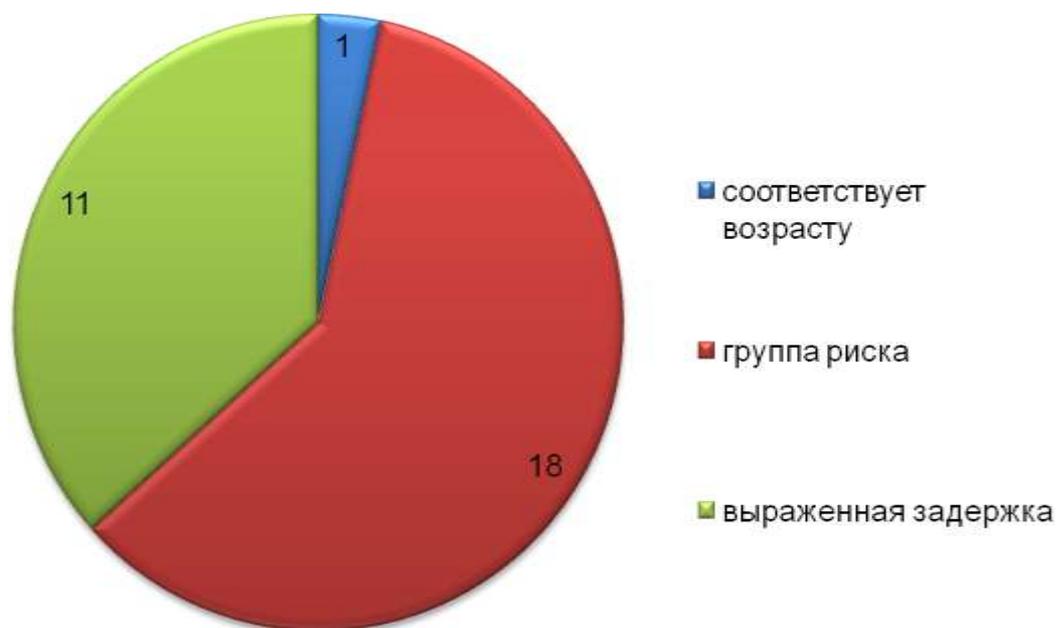


Рис 3.4. Структура результатов оценки психомоторного развития детей

В среднем балльная оценка психомоторного развития детей основной группы составила $22,26 \pm 0,5$ балла, в то время как в группе контроля эти показатели равнялись $28,95 \pm 0,19$ баллам, что достоверно выше показателей основной группы.

В целом, тяжесть сформировавшихся отклонений в психическом и моторном развитии соответствовала комплексной клинико-инструментальной оценке тяжести ГИЭ.

Среди детей перенесших более легкое поражение ЦНС, большее количество (83%) представляло группу риска по задержке психомоторного развития, набирая при этом от 23 до 26 баллов. В данном случае отмечалось отставание детей в психомоторном развитии детей от сверстников на 1 эпикризный возраст. У остальных 27% детей с выраженной задержкой психомоторного развития отмечалось отставание на 2-3 эпикризных возраста. Задержка в большей степени отмечалось за счет двигательных расстройств. В то же время можно было наблюдать изменения зрительных,

слуховых, ориентировочных реакций, низкий эмоциональный профиль.

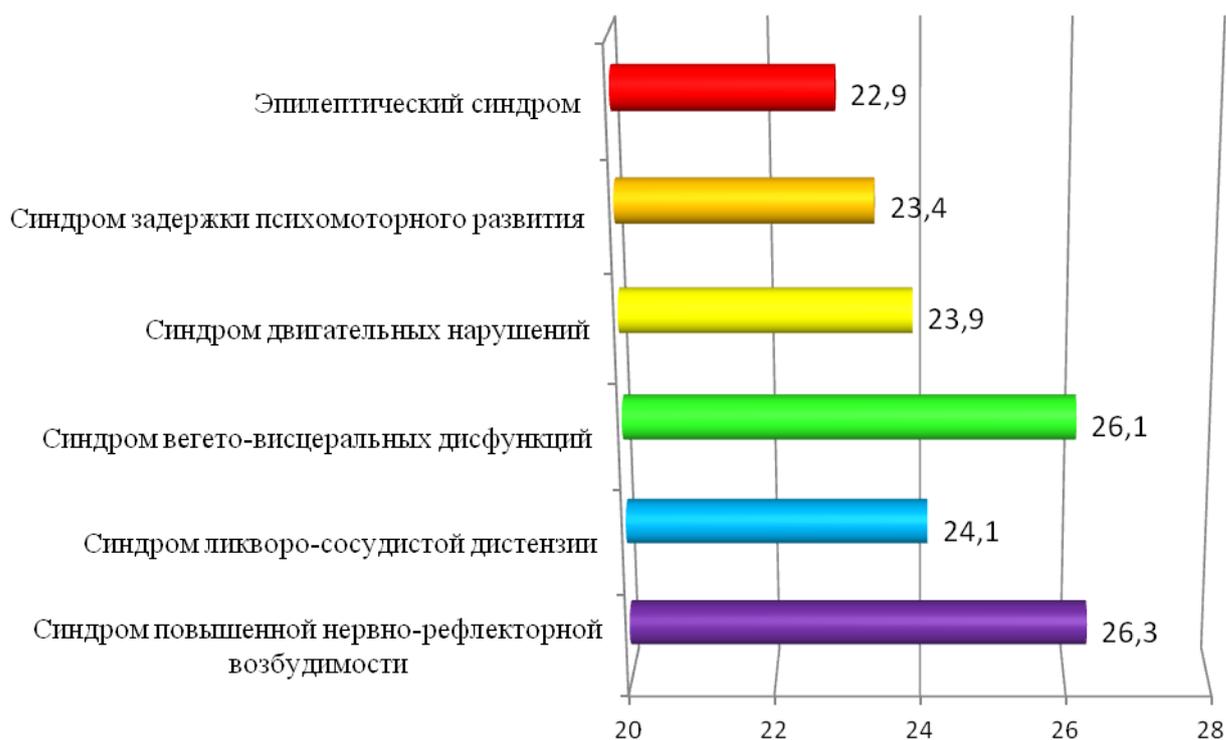


Рис 3.5. Оценка ПМР согласно клиническим синдромам.

Темпы становления психомоторных функций напрямую зависели от степени перенесенной гипоксии в родах, и преобладающего в клинике синдрома.

Так, у детей с вегето-висцеральным синдромом балльная оценка психомоторного развития была несколько выше ($26,3 \pm 1,9$), чем при эпилептическом синдроме ($22,9 \pm 1,1$) и синдроме двигательных нарушений ($23,9 \pm 1,3$) (рис.3.5.).

Синдром задержки психомоторного развития начинает проявляться 1-2 месяце жизни ребенка, что согласуется данными литературы. В структуре данного синдрома особое внимание уделяется темпам редукции и становления врожденных безусловных рефлексов. Большую диагностическую ценность при этом имеют симметричный шейно-тонический, асимметричный шейно-тонический рефлексы, становление рефлекса выпрямительных лабиринтных цепных тонических рефлексов. При

данном синдроме к 2-3 месяцам жизни наблюдается недостаточное оживление при общении, крик маловыразителен, гуление отсутствует, дети отыскивают источник звука глазами без поворота головы, появляется редкая, трудно вызываемая улыбка. К 6 месяцам дети недостаточно интересуются игрушками и окружающими предметами, недостаточно реагируют на присутствие матери, гуление малоактивное и непродолжительное, манипуляции с предметами задержаны, нет активного внимания.

Таким образом, степень задержки психомоторного развития зависит как от степени и длительности хронической и острой гипоксии плода, так и превалирующих клинических синдромов.

3.3. Нейросонографическая картина гипоксико-ишемических энцефалопатий

Структурные изменения мозга новорожденных определяют дальнейшее развитие ребенка. Современные методы обследования позволяют с высокой точностью определить характер этих нарушений и их локализацию. Однако, клиническая картина не всегда коррелирует с выявленными изменениями. Это обусловлено структурной и функциональной незрелостью мозга, так как в это время еще не сформированы ассоциативные связи, которые отвечают за клиническую реализацию того или иного дефекта [2]. Наряду с активными процессами созревания нервной системы структурные дефекты в мозге (обнаруженные в период новорожденности) начинают проявляться принципиально новыми неврологическими симптомами. Эволюцию претерпевают не только мозг, но и патологические симптомы, которые на новом этапе развития имеют качественно новые клинические проявления. Создается впечатление о текущем процессе в нервной системе, но данная картина является ложной. Прогрессирует не дефект, а симптоматика [9].

Одной из актуальных проблем неонатологии остается вопрос ранней диагностики различных форм поражения головного мозга у новорожденных. Трудность топической диагностики объясняется анатомической и функциональной незрелостью ЦНС, а также неспецифической полиморфной

реакцией мозга в ответ на разнообразные внутричерепные патологические процессы. Современная перинатальная служба обладает высокоинформативными диагностическими возможностями дифференцировать гипоксико-ишемические и гипоксико-геморрагические поражения головного мозга. Одним из наиболее доступных и неинвазивных методов диагностики на сегодняшний день является метод нейросонографии [8].

Нейросонография проведена всем 30 больным основной группы.

У всех детей группы исследования выявлялись признаки постгипоксических изменений головного мозга, проявившихся зернистостью подкорковых ядер, у 12 (40%) перивентрикулярной гиперэхогенностью, в области передних и задних рогов боковых желудочков, что расценивалось как перивентрикулярная лейкомаляция.

Незрелость мозга, на НСГ проявляющаяся повышением эхогенности была определена у 23,33% пациентов. Перивентрикулярное вещество было диффузно-высокой эхогенности, контуры борозд и межполушарная щель становились менее отчетливыми, размытыми, утолщенными, а кора была истонченной, несоответствующая гестационному возрасту. Кроме того, базальные ядра и таламусы также были повышенной эхогенности. Всё вещество мозга нейросонографически лоцировалось диффузно-повышенной эхоплотности.

Определили изменения ликвороносной системы – расширение субарахноидального пространства у 12 (40%) пациентов, дилатацию ликворных путей, особенно, желудочковой системы I и II степени 14 (46,67%) пациентов, вентрикуломегалию у 2 (6,7%) пациентов, расширение межполушарной щели у 2 (6,7%) пациентов, усиленная пульсация сосудов имела место у 15 (50%) пациентов.

Боковые желудочки у данных детей были умеренно расширенными, и имели тенденцию к прогрессирующей дилатации при динамическом наблюдении. Сосудистые сплетения были увеличены, неправильной формы

с наибольшим утолщением в затылочных и лобных рогах. При этом, за счет повышения давления в желудочках расширялись отверстия Монро с 2-х сторон и вторично реагировал в виде расширения III желудочек, а также четко визуализировалось утолщенное межталамическое сращение в нём. В дальнейшем, при прогрессировании вентрикуломегалии мы наблюдали расширение и IV желудочка при отсутствии окклюзии, на каком - либо уровне желудочковой системы.

Гипоксико-геморрагические поражения головного мозга определены у 2 (6,7%) больных. Причем у 1 (3,3%) больного – в виде субэпендимального кровоизлияния в области головки хвостатого ядра, т.е. в области герминативного матрикса. При этом размер субэпендимального кровоизлияния составлял около 10мм.

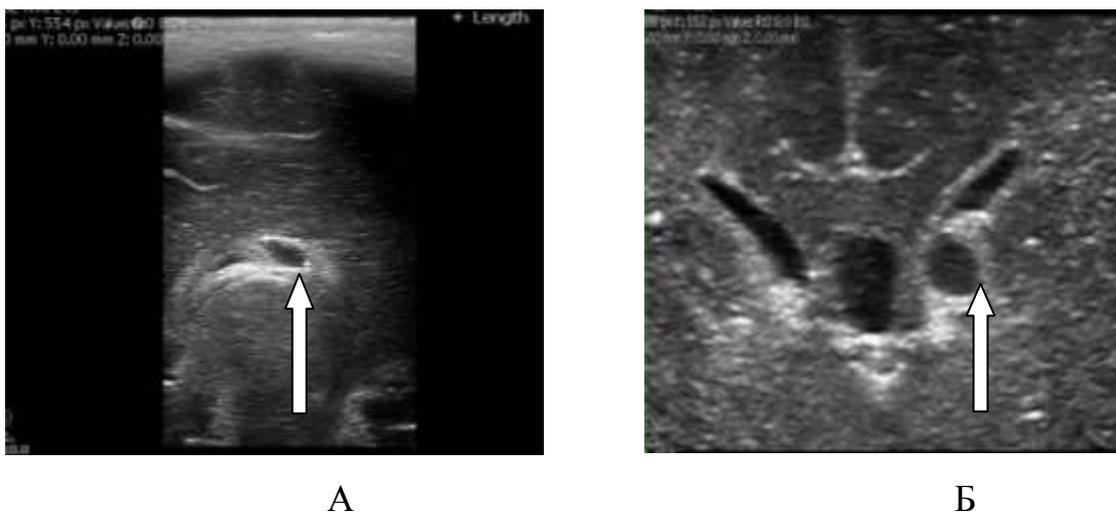


Рис 3.6. Субэпендимальное кровоизлияние в кистозной стадии (А – саггитальная и Б – фронтальная проекции).

На примере данного больного можно было проследить «эволюцию» кровоизлияния: формирование псевдокист с четким гиперэхогенным ровным контуром и анэхогенным центром, представляющим остаточные продукты лизирования излившейся крови, с последующим истончением стенок псевдокист, и в итоге, образовавшуюся гиперэхогенную штриховую линию по нижнему контуру бокового желудочка.

У другого больного (3,3%) с гипоксико-геморрагическим поражением головного мозга выявлялось внутримозговое кровоизлияние (рис.3.7.).

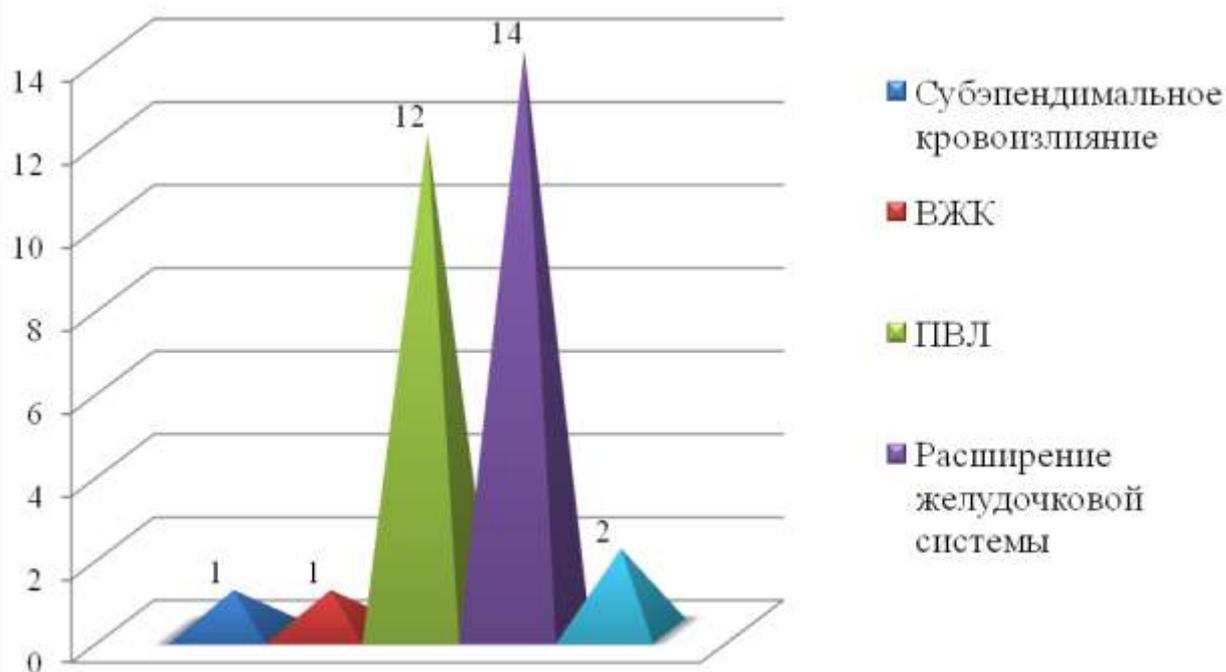


Рис. 3.7. Показатели нейросонографии у детей группы исследования

В 1 (3,3%) случае в связи с массивностью размеров кровоизлияния формировалась обструкция на уровне Сильвиева водопровода. При этом отмечалась быстропрогрессирующая дилатация боковых и III желудочка, а размеры IV желудочка не изменялись. Вследствие прогрессирующей вентрикуломегалии в ПВО за счет нарастания ишемии появлялась кистозная дезорганизация белого вещества перивентрикулярных зон, а также сдавливались структуры плаща головного мозга, за счет чего извилины становились более сглаженными, уменьшалась дистанция (толщина) паренхимы больших полушарий головного мозга.

Кальцификаты в области подкорковых ядер определялись у 12 (40%) пациентов, матери которых были носителями TORCH-инфекции.

Ультразвуковая картина соответствовала как тяжести состояния больных, так и клиническим синдромам больных. У больного с

субэпендимальными кровоизлияниями на НСГ в клинике отмечались судорожные припадки. У детей с перивентрикулярной лейкомаляцией превалировал синдром двигательных расстройств.

Синдром ликворо-сосудистой дистензии на НСГ проявлялся расширением желудочковой системы, усиленной пульсацией сосудов и в 1 (3,3%) случае окклюзией Сильвиева водопровода.

Таким образом, нейросонографическая картина ГИЭ отличается большой разнообразностью, проявляется чаще всего диффузными гиперэхогенными изменениями белого вещества головного мозга, изменениями различной степени выраженности ликвороносных путей, и в ряде случаев перивентрикулярной лейкомаляцией. Результаты проведенных обследований показали, что метод нейросонографии является высокоинформативным. Данные ультразвуковых исследований головного мозга являются ценными в постановке диагноза и определении тактики лечения больного, а также прогнозировании исхода ГИЭ. На основании его данных могут быть своевременно разработаны адекватные терапевтические мероприятия, способные предотвратить или уменьшить количество неврологических расстройств.

3.4. Результаты терапии больных с гипоксико-ишемической энцефалопатией

В настоящее время перинатальные гипоксические поражения ЦНС у новорожденных и их последствия представляют собой важную медико-социальную проблему, так как в дальнейшем они могут привести к разнообразным по проявлению и степени тяжести неврологическим нарушениям: от легкой задержки психомоторного развития до выраженных отклонений, церебрального паралича, приводящих ребенка к инвалидности [2, 13].

Вот почему так важна проблема раннего своевременного эффективного лечения и реабилитации детей с перинатальным поражением ЦНС. Не следует упускать время, необходимо в полной мере воспользоваться высокой

нейропластичностью развивающегося мозга и активно способствовать восстановлению поврежденных структур и функций ЦНС [3, 4].

Комплекс реабилитации детей с ГИЭ включает комплекс методик: массаж, ЛФК, ортопедическую коррекцию, электростимуляцию, рефлексотерапию, а также медикаментозную терапию [3, 7, 10]. Проводимая реабилитация направлена не только на восстановление разнообразных нарушений функций организма, но и на предупреждение дальнейшего развития патологических процессов [3, 4].

Большинство современных нейрофармакологических препаратов обладают нейромедиаторным или вазомоторным типом действия с косвенным воздействием на структурно-функциональные характеристики нейрональных мембран, ионный транспорт, процессы энергетического метаболизма и т.д. На сегодня препаратом, обладающим направленным действием на ключевые звенья нейродегенерации различной этиологии, является цитиколин, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями и публикациями. Действующее вещество цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) — это органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов, является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) — основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны [12]. ЦДФ-холин является нуклеотидом и играет важную роль в клеточном метаболизме. Он состоит из рибозы, пирофосфата, цитозина (азотистое основание) и холина. Цитиколин показал положительные результаты на моделях повреждения ЦНС: он сохранял кардиолипиды и сфингомиелин (в мембранах); снижал высвобождение арахидоновой кислоты; стимулировал синтез глутатиона и активность глутатионредуктазы; ослаблял пероксидацию липидов; восстанавливал активность Na^+/K^+ -АТФазы. Кроме того, цитиколин также является донором холина для синтеза нейротрансмиттера ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и способствует высвобождению допамина, тем самым

улучшает функции головного мозга. Эффективность препарата цитиколин при инсультах различной этиологии доказана несколькими клиническими испытаниями, имеются сообщения о результатах применения его у детей при различной патологии ЦНС [33, 40]. В связи с тем, что проводимые в настоящее время терапевтические мероприятия у детей с перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными, чрезвычайно важным является также разработка оптимальных путей воздействия на процессы репарации поврежденной мозговой ткани с целью минимизации очага повреждения и сохранения возможно большего числа функционирующих нервных клеток, в первую очередь, у детей с прогнозируемым сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни.

В целях оценки эффективности препарата цитиколин, больные основной группы были простым рандомизированным методом разделены на 2 группы:

I группа – 19 детей, получавших комплексное базисное лечение.

II группа – 11 детей, наряду с комплексным лечением получавших препарат цитиколин.

Цитиколин назначался детям 100 мг (1 мл суспензии) 2-3 раза в день (в зависимости от возраста) в течение 12 недель.

Рекомендовался прием в утреннее и дневное время, последний прием препарата не позднее 17 ч. Перед приемом препарат разводился водой согласно инструкции по применению.

У всех детей оценивались данные неврологического статуса в динамике; при оценке лечебного эффекта комплексной реабилитации обращали внимание на сроки становления статичности и моторики, динамику двигательных расстройств, снижение частоты или отсутствие судорожных состояний.

Согласно результатам исследования более выраженный прогресс наблюдался со стороны когнитивной сферы у всех детей с расстройствами в

психоэмоциональной, доречевой и речевой сферах. До курса лечения в доречевой период эти нарушения проявлялись в виде сниженной реакции на голос, отсутствия ротового внимания, бедности звуковых компонентов гуления и лепета, запаздывания становления речи, произношения отдельных простых слов. Отмечалась задержка комплекса «оживления», зрительного сосредоточения на лицах, на игрушках, узнавания близких и чужих людей, эмоциональная лабильность, двигательная расторможенность. В более старшем возрасте выявлялось снижение концентрации внимания, дети не выполняли простые инструкции. После проведения комплексной реабилитации с включением в курс цитиколина отмечалось выраженное улучшение со стороны психоэмоциональной сферы: дети стали более коммуникабельными, эмоциональными, активнее вступали в контакт. Улучшилась концентрация внимания, появился интерес к игрушкам. Увеличилась доречевая продукция — гуление, лепет, ускорилось становление речи и накопление словарного запаса. Отмечено улучшение мелкой моторики.

В двигательной сфере также выявлена положительная динамика со стороны показателей моторного развития: улучшились контроль головы, повороты, сидение, вставание, ходьба, манипуляции кистей рук. Отмечалась тенденция к нормализации мышечного тонуса в конечностях, увеличивался объем спонтанной двигательной активности.

Цитиколин применялся в комплексе лечения и у детей с судорожными и эпилептическими синдромами на фоне приема антиконвульсантов (депакин). В этой группе больных также отмечался положительный эффект. По данным ЭЭГ после лечения отмечено улучшение корковой динамики, уменьшение асимметрии биоэлектрической активности, нивелирование незрелости коры. Ни в одном случае у детей с эпилептическим и судорожным синдромами активации эпилептической активности не зарегистрировано.

Оценив результаты терапии согласно шкале психомоторного развития, выявили, что наибольшая эффективность достигнута во второй группе исследования. Так, отмечалось улучшение по всем показателям, наибольший успех, достигнут в нормализации мышечного тонуса – уменьшилась спастичность, повысился сниженный мышечный тонус. Редукция безусловных рефлексов спинального и орального автоматизма, запаздывавшая до лечения на 1-3 эпикризных возраста, «вошла в график» у 3 (27,3%) пациентов, ускорилась, у остальных 5 (45,4%) пациентов данной группы и отставала уже на 1 эпикризный возраст, и у 3 (27,3%) на 2 эпикризных возраста. У 2 (18,2%) детей, постоянно находились в позе «фехтовальщика» до лечения, после терапии данная поза стала непостоянной и стала исчезать спонтанно.

Таблица 3.3.

Балльная оценка функций до и после лечения согласно шкале ПМР

| | 1 группа n=19 | | 2 группа n=11 | |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Коммуникабельность | 2,06±0,09 | 2,06±0,07 | 2±0,23 | 2,6±0,15 |
| Голосовые реакции | 2,38±0,14 | 2,38±0,12 | 2,1±0,13 | 2,75±0,16 |
| Безусловные рефлексы | 2±0,08 | 2,06±0,05 | 2,12±0,2 | 2,63±0,15 |
| Мышечный тонус | 2,06±0,09 | 2,19±0,09 | 1,88±0,17 | 2,88±0,09 |
| АШТР | 2,13±0,09 | 2,125±0,09 | 2±0,19 | 2,88±0,13 |
| Цепной симметричный рефлекс | 2,125±0,09 | 2,13±0,09 | 2,13±0,17 | 2,75±0,14 |
| Сенсорные реакции | 2,38±0,14 | 2,57±0,12 | 2,25±0,2 | 2,75±0,15 |
| Стигмы | 2,8±0,1 | 2,8±0,1 | 2,63±0,21 | 2,63±0,21 |
| Черепные нервы | 2,38±0,12 | 2,38±0,12 | 2,5±0,17 | 2,63±0,16 |
| Патологические рефлексы | 2,06±0,05 | 2,19±0,09 | 2,25±0,18 | 2,63±0,16 |

Состояние цепного симметричного рефлекса также улучшилось на 1-2 эпикризных возраста. У 4 (36,4%) пациентов нормализовалась функция черепных нервов – нивелировали симптом Грефе, косоглазие, нистагм и асимметрия лица, при этом у 1(0,9%) больного сохранялся псевдобульбарный синдром. Патологические движения в виде мелкокоразмашистого тремора конечностей, подбородка исчезли у 3 пациентов, у 6 пациентов менее выраженно сохранялись некоторые из них (таблица 3.3.).

У детей I группы, динамика по данным показателям была менее выраженной, и у этих пациентов отмечалось улучшение сенсорных реакций, более или менее нормализация мышечного тонуса, нивелировали патологические рефлексy. У 7 (36,8%) пациентов сохранялся стойкий асимметричный шейный тонический рефлекс, у 6 (31,6%) он приобрел непостоянный характер и исчезал спонтанно.

Редукция безусловных рефлексов в данной группе, хоть и показала некоторые положительные результаты, но нормальных темпов не достиг никто, впрочем, до курса терапии у 4 (21,05%) пациентов запаздывание данных рефлексов было на 1 эпикризный возраст, у 9 (47,4%) на 2 эпикризных возраста и у 6 (31,6%) на 3 эпикризных возраста, после лечения эти показатели сменились на следующие: запаздывание на 1 эпикризный возраст наблюдалось у 11 (57,9%) пациентов, на 2 эпикризных возраста у 7 (36,8%) пациентов и у 1 пациента сохранялось запаздывание на 3 эпикризных возраста (рис.3.8.).

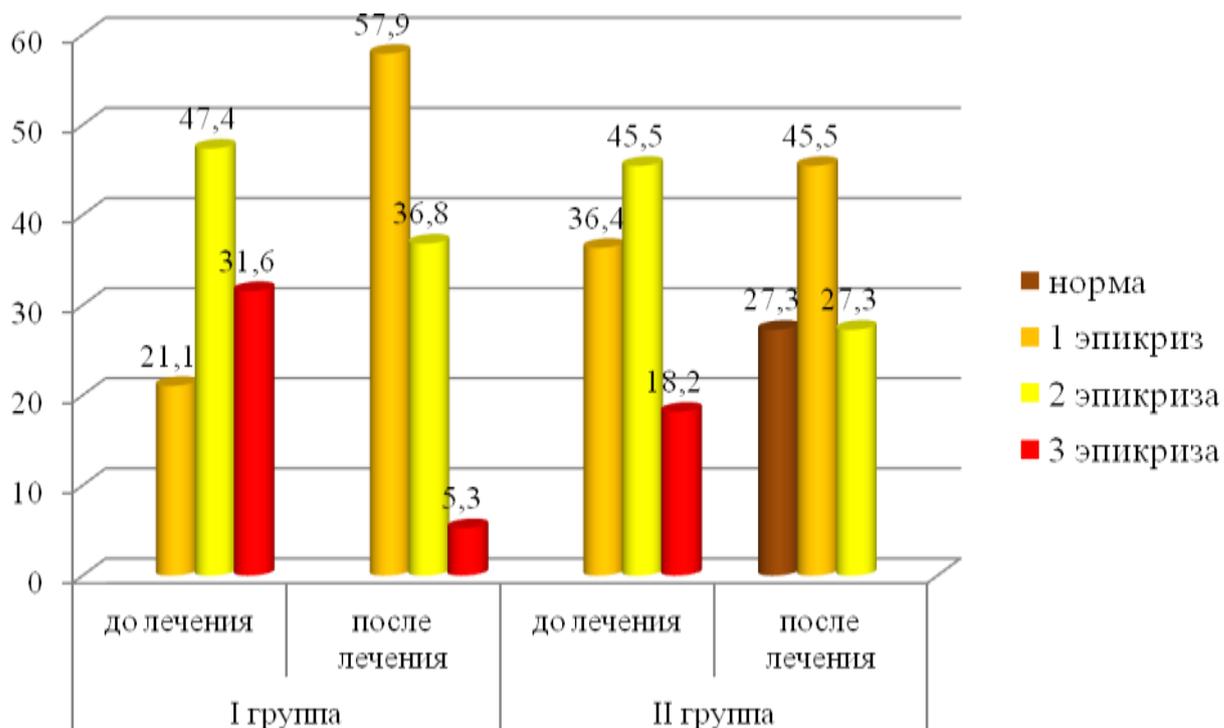


Рис 3.8. Динамика редукции безусловных рефлексов на фоне терапии в группах исследования (в %).

В целом оценка согласно шкале психомоторного развития до и после курса лечения показало, что у детей I группы до лечения оценка ПМР составляла в среднем $23,15 \pm 0,45$, то после лечения этот показатель составил $23,84 \pm 0,35$ балла, у детей II группы этот показатель до лечения составлял $21,36 \pm 0,55$ балл, то после лечения эти цифры равнялись уже $27 \pm 0,6$ баллам, что было достоверно выше первоначальных показателей.

У детей, не получавших цитиколин, динамика клинических показателей была менее выраженной – несколько нормализовался мышечный тонус, уменьшились беспокойство и плаксивость (рис.3.9.).

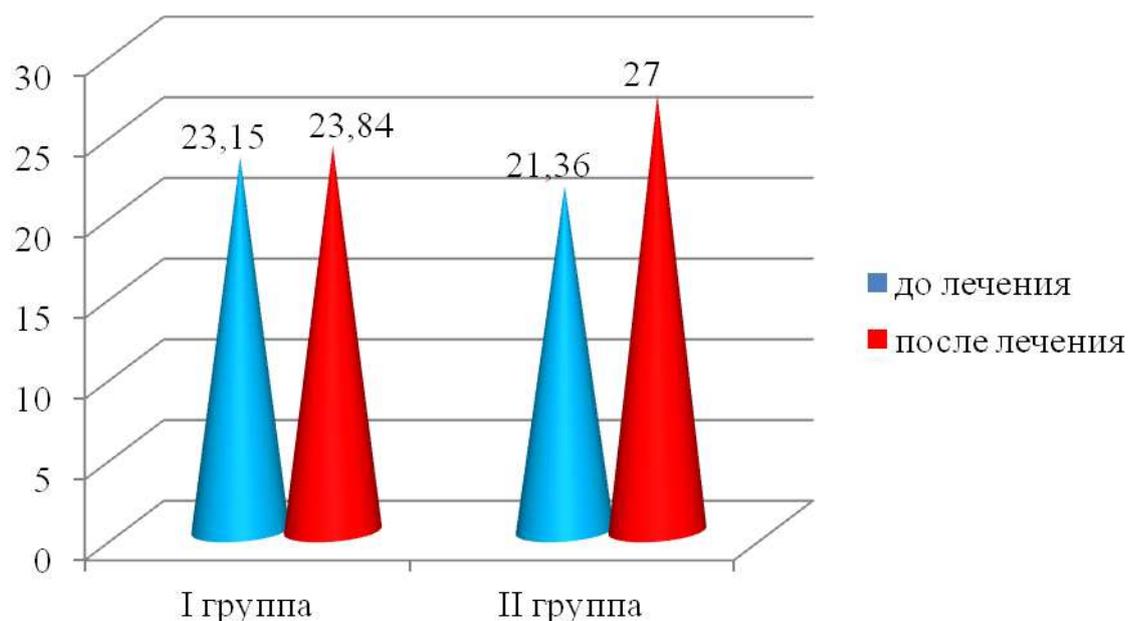


Рис. 3.9. Оценка психомоторного развития детей до и после лечения (в баллах).

Отсутствие статистически значимых изменений клинических показателей детей I группы, по нашему мнению, не является показателем неэффективности лечения. Как упоминалось выше, полученные в перинатальном периоде структурные изменения головного мозга хоть и не прогрессируют в дальнейшем, но в силу особенностей головного мозга ребенка в онтогенезе прогрессируют неврологические симптомы заболевания, и стабилизация процесса тоже является шагом на пути к улучшению состояния ребенка.

По данным нейросонографического обследования установлено уменьшение перивентрикулярной ишемии участков мозга, снизилась гиперэхогенность вещества головного мозга и приостановление дилатации желудочков головного мозга при ВЖК, уменьшилась выраженная пульсация сосудов. Следует отметить, что непереносимости или побочных эффектов при приеме цитиколина не отмечалось. Наблюдались единичные случаи нарушения засыпания и сна при приеме препарата в вечернее время, при проведении коррекции приема (в дневное время) эти нарушения проходили.

Вывод к III главе

Результаты нашего исследования показали, что в возникновении ГИЭ имеют значение множество факторов. Это сочетание различных факторов риска – экстрагенитальные заболевания матери во время беременности, где чаще всего лидирующие позиции занимают анемия, хронические заболевания внутренних органов, гинекологические заболевания, в виде носительства ЦМВ и ВПГ инфекции, токсоплазмоза. Свой вклад в развитие острой и хронической гипоксии вносят и патологические роды, проявляющиеся слабостью родовой деятельности, а также протекающие с преждевременным излитием околоплодных вод, обвитием пуповины. Особо должны настораживать в отношении развития ГИЭ применение различных акушерских пособий и оперативных методов родовспоможения. Следует учитывать, что в возникновении ГИЭ особо важное значение имеет сочетание вышеперечисленных факторов риска.

Клиническая картина восстановительного периода гипоксико-ишемических энцефалопатий может проявляться различными синдромами и зачастую это сочетание нескольких из них, так эпилептический синдром часто сопровождается с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, синдром ликворо-сосудистой дистензии с синдромом вегетовисцеральных дисфункций, а синдром двигательных расстройств с синдромом задержки психоречевого развития.

Степень задержки психомоторного развития у детей с ГИЭ зависит как от степени и длительности хронической и острой гипоксии плода, фоновых заболеваний матери, так и тяжести превалирующих неврологических синдромов, и более глубокая задержка психомоторного развития определяется при эпилептическом синдроме и синдроме двигательных расстройств. В наших исследованиях выявлено статистически незначимое снижение балльной оценки по двигательным и сенсорным функциям шкалы Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

Нейросонографическая картина ГИЭ отображает тяжесть состояния больного, коррелирует с клиническими синдромами и проявляется диффузными гиперэхогенными изменениями белого вещества головного мозга, изменениями различной степени выраженности ликвороносных путей, и в ряде случаев перивентрикулярной лейкомаляцией.

В результате проводимой комплексной терапии отмечалось значительное улучшение функций головного мозга, активизировалась речевая продукция, улучшились слуховое восприятие, установление эмоционального контакта с ребенком, познавательная активность. Улучшилась мелкая моторика. Отмечалась положительная динамика также со стороны формирования функций движения и статики. Улучшились темпы редукции врожденных безусловных рефлексов – орального и спинального автоматизмов. Улучшение данных нейросонографии в виде снижения перивентрикулярной гиперэхогенности, уменьшения темпов или стабильность дилатации ликвороносных путей подтверждает действие цитиколина как нейропротектора широкого спектра действия, его патогенетическую направленность, обеспечение комплексной нейропротекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недооценить роль перинатальных поражений ЦНС в формировании детской патологии сложно: в структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50 %, при этом 70–80 % случаев приходится на перинатальные поражения [3, 11]. Наиболее частой причиной перинатальных повреждений ЦНС являются гипоксически-ишемические поражения мозга (ГИП) – 47% [36], последствия которых занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности у детей неонатального периода и раннего возраста [2, 12, 16, 38]. Важнейшими задачами для специалистов на сегодняшний день являются разработка методов эффективной системы комплексной нейрореабилитации, включающей эффективную медикаментозную церебропротекцию.

Цель исследования. Оценка динамики нарушений нервно-психического развития детей с гипоксико-ишемической энцефалопатией на фоне комплексной терапии препаратом цитиколин.

Нами в динамике обследовано 30 детей с диагнозом гипоксико-ишемическая энцефалопатия, восстановительный период. Диагноз ставился на основании анамнеза, результатов исследования неврологического статуса, клинико-лабораторного, нейровизуализационного методов исследований. Всего среди обследованных больных было – мальчиков 19 (63,3%), девочек 11 (36,7%). Возраст больных колебался от 2 мес. до 1 года, средний возраст обследованных составил $4,67 \pm 0,44$ месяцев.

В развитии перинатальной гипоксии плода важную роль играют сопутствующие заболевания матери, патология беременности и родов. Анализ факторов риска показал, превалирование соматических заболеваний матери в виде анемии, хронического пиелонефрита, заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, гинекологических заболеваний, в виде носительства ЦМВ и ВПГ инфекции, токсоплазмоза, патологии течения беременности, что способствовало хронической гипоксии плода и осложненным родам. Свой вклад в развитие острой и хронической гипоксии

вносят и патологические роды, проявляющиеся слабостью родовой деятельности, а также протекающие с преждевременным излитием околоплодных вод, обвитием пуповины. Особо должны настораживать в отношении развития ГИЭ применение различных акушерских пособий и оперативных методов родовспоможения. Следует учитывать, что в возникновении ГИЭ особо важное значение имеет сочетание вышеперечисленных факторов риска.

Клиническая картина восстановительного периода гипоксико-ишемических энцефалопатий проявляется различными синдромами, и зачастую, это было сочетание нескольких из них, так эпилептический синдром часто сопровождался синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, синдром ликворо-сосудистой дистензии с синдромом вегето-висцеральных дисфункций, а синдром двигательных расстройств с синдромом задержки психоречевого развития.

Определено, что степень задержки психомоторного развития у детей с ГИЭ зависела как от степени и длительности хронической и острой гипоксии плода, фоновых заболеваний матери, так и тяжести превалирующих неврологических синдромов, и более глубокая задержка психомоторного развития определялась при эпилептическом синдроме

Темпы становления психомоторных функций напрямую зависели от степени перенесенной гипоксии в родах, и превалирующего в клинике синдрома.

Так, у детей с вегето-висцеральным синдромом балльная оценка психомоторного развития была несколько выше ($26,3 \pm 1,9$), чем при эпилептическом синдроме ($22,9 \pm 1,1$) и синдроме двигательных нарушений ($23,9 \pm 1,3$). В наших исследованиях выявлено статистически незначимое снижение балльной оценки по двигательным и сенсорным функциям шкалы Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

Нейросонографическая картина ГИЭ отображала тяжесть состояния больного, коррелировала с клиническими синдромами и проявлялась

диффузными гиперэхогенными изменениями белого вещества головного мозга, изменениями различной степени выраженности ликвороносных путей, и в 10% случаев перивентрикулярной лейкомаляцией. Тщательная оценка психомоторного развития детей с ГИЭ выявило следующие показатели: психомоторное развитие соответствующее нормальным показателям у 1 (3,3%) ребенка, выраженная задержка у 11 (36,67%) детей, группу риска по задержке психомоторного развития составили 18 (60%) детей.

Поиск оптимальных путей воздействия на процессы репарации поврежденной мозговой ткани с целью минимизации очага повреждения и сохранения возможно большего числа функционирующих нервных клеток, в первую очередь, у детей с прогнозируемым сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни.

В целях оценки эффективности препарата цитиколин, больные основной группы были простым рандомизированным методом разделены на 2 группы:

I группа – 19 детей, получавших комплексное базисное лечение.

II группа – 11 детей, наряду с комплексным лечением получавших препарат цитиколин.

Цитиколин назначался детям 100 мг (1 мл суспензии) 2-3 раза в день (в зависимости от возраста) в течение 12 недель.

У всех детей оценивались данные неврологического статуса в динамике; при оценке лечебного эффекта комплексной реабилитации обращали внимание на сроки становления статичности и моторики, динамику двигательных расстройств, снижение частоты или отсутствие судорожных состояний.

Согласно результатам исследования более выраженный прогресс наблюдался со стороны когнитивной сферы у всех детей с расстройствами в психоэмоциональной, доречевой и речевой сферах. До курса лечения в доречевой период эти нарушения проявлялись в виде сниженной реакции на голос, отсутствия ротового внимания, бедности звуковых компонентов

гуления и лепета, запаздывания становления речи, произношения отдельных простых слов. Отмечалась задержка комплекса «оживления», зрительного сосредоточения на лицах, на игрушках, узнавания близких и чужих людей, эмоциональная лабильность, двигательная расторможенность. В более старшем возрасте выявлялось снижение концентрации внимания, дети не выполняли простые инструкции. После проведения комплексной реабилитации с включением в курс цитиколина отмечалось выраженное улучшение со стороны психоэмоциональной сферы: дети стали более коммуникабельными, эмоциональными, активнее вступали в контакт. Улучшилась концентрация внимания, появился интерес к игрушкам. Увеличилась доречевая продукция – гуление, лепет, ускорилось становление речи и накопление словарного запаса. Отмечено улучшение мелкой моторики. Отмечалась положительная динамика также со стороны формирования функций движения и статики. Улучшились темпы редукции врожденных безусловных рефлексов – орального и спинального автоматизмов.

Улучшение данных нейросонографии в виде снижения перивентрикулярной гиперэхогенности, уменьшения темпов или стабильность дилатации ликворноспинальных путей подтверждает действие цитиколина как нейропротектора широкого спектра действия, его патогенетическую направленность, обеспечение комплексной нейропротекции.

ВЫВОДЫ

1. В формировании перинатальной гипоксико-ишемической энцефалопатии у детей ведущими факторами риска являются: хронические соматические и гинекологические заболевания матери, патология беременности и родов. У больных с ГИЭ в клинике часто наблюдается сочетание клинических синдромов.
2. Темпы становления психомоторных функций напрямую зависят от превалирующего клинического синдрома. Уровень психомоторного развития детей с ГИЭ варьирует от нормальных показателей (3,3%) до выраженной задержки (36,67%).
3. Нейросонографическая картина ГИЭ отображает тяжесть состояния больного, коррелирует с клиническими синдромами и зачастую проявляется изменениями различной степени выраженности ликвороносных путей, диффузными гиперэхогенными изменениями белого вещества головного мозга, в 10% случаев перивентрикулярной лейкомаляцией и в 6,7% случаях различными кровоизлияниями.
4. Препарат цитиколин оказывает положительное влияние на психомоторное развитие ребенка с ГИЭ, в том числе, когнитивную и речевую сферы. Отмечается положительная динамика в формировании функций движения, статики и мелкой моторики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления постгипоксических и структурных изменений головного мозга, и дифференциальной диагностики рекомендуется проводить нейросонографическое исследование детям, желательно в ранние сроки, и с целью оценки нейропсихического развития использовать специализированные шкалы.

2. Включение в комплекс реабилитации детей с последствиями гипоксико-ишемических поражений нервной системы нейропротектора цитиколина позволяет повысить эффективность терапии, уменьшает речевые, когнитивные и двигательные нарушения, тем самым улучшает качество жизни ребенка и его социальную адаптацию.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис. «Перинатальные поражения нервной системы гипоксического генеза». Садыкова Г.К., Саидходжаева С.Н. // Неврология,-Ташкент,2012г.- №3-4,-с.175.
2. Тезис. «Experience of use cyticoline at hypoxic ischemic encefalopathy». Saidkhodjaeva S.N. Материалы XI научно-практической конференции резидентов магистратуры и клинических ординаторов медицинских ВУЗов Р Уз.-Ташкент, 2013г- с.165.
3. Тезис. «Risk factors of development hypoxic ischemic encephalopathy in the children». Sadikova G.K., Saidkhodjaeva S.N., Saidkhodjaeva A.N. // Неврология –Ташкент ,2013г.-№2-58.-с.69.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан

1. И.А.Каримов. Высокая духовность – непобедимая сила.-Т.2008.-С.80.
2. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане. Выступление И.А.Каримова в 26.11.11г. во дворце Симпозиумов.

II. Основная литература:

3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. -М.: Триада-Х, 2001, -640 с.
4. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза лекарственных расстройств и поиск методов лекарственной терапии. // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии 2002. - 47 №1- с. 6-13
5. Бомбардилова Е.П., Яцык Г. В., Степанов А. А. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни.// Лечащий врач, -2005. -№ 02. -с. 1-6.
6. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М., Видар., 1995. - 120 с.
7. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии. // Российский педиатрический журнал. - 2001. №1 - с.4-8.
8. Володин Н.Н., Рогаткин С.О. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных.// Фарматека.- 2004.- № 1 (80). -с. 72-82.
9. Журба Л.Т., Тимонина О.В. Принципы ранних лечебно-коррекционных мероприятий у детей с факторами риска развития детского церебрального паралича // Детская и подростковая реабилитация. -2004. -№ 2(3). - С. 58-60.
10. Журба Л.Т., Тимонина О.В. Принципы ранних лечебно-коррекционных мероприятий у детей с факторами риска развития детского церебрального паралича // Детская и подростковая реабилитация. -2004. -№ 2(3). - С. 58-60.

11. Пальчик А.Б, Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. -СПб: Питер, 2000.-224с
12. Скоромец. А.П., Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Современные представления о перинатальной энцефалопатии. //Российский педиатрический журнал.-2001 .-№1 .-с.31 -34.

III. Дополнительная литература:

13. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериго Н.Н. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама).// Российский психиатрический журнал.- 2001.- №1.- с.46-54.
14. Бадалян Л.О. Детская неврология. 2001, с.325-334.
15. Бадалян Л.О., Медведев М.И., Петрухин А.С., Гусева Т.И. Клинический полиморфизм, особенности диагностики и лечения судорожного синдрома у новорожденных детей.// Педиатрия. - 1992. №5. -с.40-46.
16. Володин Н.Н, Корнюшин М.А., Медведев М.И., Горбунов А.В. Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетальных и перинатальных поражений головного мозга.// Российский вестник перинатологии и педиатрии . -2000. №4. - С13-16.
17. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство для врачей. М.:ГЭОТАР, 2007.
18. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения.// Педиатрия.- 2004.-№ 5.- с.18-23.
19. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных.// Педиатрия,- 2005.- № 3.- с.30-36.
20. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание. Электронная версия. Москва.-2004.
21. Евтушенко С.К., Яновская Н.В., Евтушенко О.С., Лисовский Е.В. Цераксон как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей, первого года жизни с органическими поражениями ЦНС.// Международный неврологический журнал.- 2007.-т,3.-№13.

22. Евтушенко С.К., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. Ранняя клиническая диагностика моторной, психической и речевой задержки у детей в возрасте до 1 года. -Донецк, 1995. -47 с.
23. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981.-270с.
24. Зубарева Е.А., Дворяковский И.В. и др. Допплерография перинатальных поражений головного мозга. М.: Видар - 1999. - 96 с.
25. Классификация перинатальных поражений нервной системы. Методические рекомендации №99/34. Москва, 1999, 2007.-88с.
26. Маслова О.И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития.// Русский медицинский журнал.- 2000.- т.8.- №18.-с.746-748.
27. Моисеева Т.Ю. ЛФК и массаж в реабилитации недоношенных детей с перинатальной патологией нервной системы.// ЛФК и массаж.- 2002.- №1.-с.13-15
28. Муратова Н.В. Пантокальцин: области клинического применения.// Русский медицинский журнал. Неврология, психиатрия. 2007.- т.15. - №10. -с.868-873.
29. Нурмухаметов Р. Ноотропные препараты в современной неврологии.// Русский медицинский журнал. -1999. №2.- с.7.
30. Островая Т.В., Черний В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. -2007. - № 2(9). -С. 48-52.
31. Панова Л.Д., Каусаров Р.Д, Галимов Ф.Б. и др. Принципы лечения гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных в зависимости от нейросонографической и клинической картины.// статья из сборника -Уфа 1998-С. 171-173
32. Петрушина А.Д., Левитина Е.В. Патогенетическое обоснование применения мексидола в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей.// Рос. педиатр, жур. 2001 - №6. - с. 4-8

33. Писаревский М.В., Посикера И.Н., Строганова Т.А. Особенности психомоторного развития у здоровых недоношенных детей. Харьков, 2003.
34. Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМКрецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия.// Нейрофизиология. 2002. - Т.34.- №1.- с.82-92.
35. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения). — М., 2000. — 200 с.
36. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Исследование нервной системы новорожденных и детей раннего возраста. //Топическая диагностика заболеваний нервной системы,- Санкт-Петербург, 2000.-е. 180-228.
37. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: руководство для врачей /под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой.- М.: Медицина, 1999. 656с.: ил.
38. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию.// Русский медицинский журнал. 2007.- т.15. - №24.- с.1846-1850.
39. Улезко Е.А., Богданович Б.Б., Глецевич О.Е. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных. М. АСТ., 2001.-с.18-21.
40. Улезко Е.А., Никитина Л.П., Сельхов Ю.И. Возможности диагностики ишемических изменений головного мозга у новорожденных. // Материалы научно-практической конф. Минск. - 1999. - с.91-92
41. Шабалов Н. П., Любименко В. А., Пальчик А. Б., Ярославский В. К. Асфиксия новорожденных. М.: Медпресс-информ, 2003. -367 с.
42. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. Платонова Т.Н., Середа Ю.В., Федоров О.А. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике. // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2001. - №1(5). - с. 24-29.
43. Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П., Акоев Ю.С. и др. Реабилитация недоношенных детей с перинатальной патологией на протяжении первого

- года жизни // Детская и подростковая реабилитация. -2004. -№2(3). -С. 11-21.
44. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. Cambridge University Press, 1998; 1100
45. Albers G. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the NMDA antagonist dextrophan in patients with acute stroke. Dextrophan study group. // Stroke. 1995. - 26:254-8
46. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. // Curr Opin Neurol. 2008. 21(2):123-128.
47. Alvares XA, Lombardi VR, Fernandez-Novoa L, Garsia M. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and vitro: a potential mechanism of neuroprotection. // J. Neural Transm Suppl. -2000;59:281-292
48. Back S.A., Riddle A., McClure M.M., Maturation-Dependent Vulnerability of Perinatal White Matter in Premature Birth. // Stroke.- 2007;38:724-730.
49. Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. // Ment Retard Dev Disabil Res Rev.- 2006.-12(2):129-140.
50. Barkovich A. J., Hajnal B.L., Vigneron D. et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia evaluation of MR scoring systems. // Am. J. Neuroradiol. - 1998. - v. 19. - p. 143-149.
51. Berger R, Gamier Y. Perinatal brain injury. // J Perinat Med. 2000;28(4):261-85.
52. Deng W, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Calcium-permeable AMPA/kainate receptors mediate toxicity and preconditioning by oxygen-glucose deprivation in oligodendrocyte precursors. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003 May 27;100(11):6801-6.
53. Follett PL, Deng W, Dai W, Talos DM, Massillon LJ, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate. // J. Neurosci. 2004 May 5;24(18):4412-20.

54. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. //Semin Neonatol 2001;6:109-120.
55. Gschanes A, Windisch M. The influence of Cerebrolysin and E021 on spatial navigation of 24-month-old rats. //J. Neural. Transm. Suppl. 1998;53:313-321
56. Hossain MA. Hypoxic-ischemic injury in neonatal brain: involvement of a novel neuronal molecule in neuronal cell death and potential target for neuroprotection. Hint J Dev Neurosci. 2008 Feb;26(1):93-101.
57. InderTE, Anderson NJ, Spencer C, Wells SJ, Volpe J White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial ultrasound and MM at term. //AJNR. 2003
58. Jensen FE. The role of glutamate receptor maturation in perinatal seizures and brain injury. //Int J Dev Neurosci. -2002. Jun-Aug;20(3-5):339-47.
59. Johnston MV, Hoon AH Jr. Cerebral palsy. //Neuromolecular Med. 2006;8(4):435-50.
60. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. //Pediatr Res. 2001 Jun;49(6):735-741.
61. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. // J.Neural.Trasm., 2005; 112: 415-428.
62. O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. //Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8(3): 135-45.
63. Palmer C., Varmuci R. Potential new therapies for perinatal cerebral hypoxia - ischemia // Clinics in Perinatology. -1993. -Vol. 20. -P. 411-432.
64. Peeters C, van Bel F. Pharmacotherapeutical reduction of post-hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. //Biol Neonate. 2001;79(3-4):274-80.
65. Perlman J. M. Neurology: neonatology questions and controversies/ Saunders, Elsevier. 2008. -288p.
66. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. //Clin Ther. 2006 Sep;28(9): 1353-65.

67. Saugstad O.D. // Proc. of the 5-th World congress of Perinatal Medicine. - Barcelona. - 2001. -P. 1-4.
68. Scher A. Infant sleep at 10 months of age as a window to cognitive development. //Early Hum Dev. 2005 Mar;81(3):289-92.
69. Takeuchi T., WatanabeK. The EEG evolution and neurological prognosis of neonates with perinatal hypoxia. //BrainDev 1989;11:115-120.
70. Tekkok SB, Ye Z, Ransom BR. Excitotoxic mechanisms of ischemic injury in myelinated white matter. //J Cereb Blood Flow Metab. 2007 Sep;27(9): 1540-52.
71. Terrie E., Joseph J. et al. Mechanisms of perinatal brain injury. // Seminars in Neonatology. V5. - 2000 - P.3-16.
72. Volpe J.J., Neurology of the newborn. W.B. Saunders Company. 5-edition.Philadelphia.-2008.-P.1 120.