

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

На правах рукописи
УДК:616.813.38-005.1-053.32-073.432.19

САЙФУТДИНОВА Сайёра Рауповна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЛЕЙКОМАЛЯЦИИ У
ДЕТЕЙ (ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ
И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ)

14.00.13 – Неврология
14.00.38 – Медицинская генетика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ташкент – 2011

Работа выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор
ШАМАНСУРОВ Шоанвар Шомурадович

доктор биологических наук, профессор
МУХАММЕДОВ Рустам Султанович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
РАХИМБАЕВА Гульнара Саттаровна

доктор медицинских наук, профессор
САДЫКОВА Гульчехра Кабуловна

доктор биологических наук
ТУРДИКУЛОВА Шахло Уткуровна

Ведущая организация: **Академия Последипломного образования
Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2011 года в ___ часов на заседании специализированного Совета Д 087.49.02 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (100007, г. Ташкент ул. Паркентская, 51).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского института усовершенствования врачей

Автореферат разослан «___» _____ 2011 года.

Ученый секретарь
специализированного Совета
доктор медицинских наук

С. З. ЕШИМБЕТОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Поражения головного мозга у детей раннего возраста занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии нервной системы и являются основной причиной инвалидизации и дезадаптации в более позднем периоде (Барашнев Ю. И. и др., 2005; Вельтищев Ю. Е., 2004; Пальчик А. Б., 2008; Гайнетдинова Д. Д., 2009).

Для поражения мозга у детей, которое чаще выявляется у недоношенных, характерна перивентрикулярная локализация. Заметное место среди перивентрикулярных поражений головного мозга у недоношенных детей занимает перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ).

Среди недоношенных детей до 33-х недель гестации ПВЛ встречается с частотой 4-10%, а среди доношенных – у 0,06% (Kmgeloh-Mann I., 2003; Marret S., 2003). Между тем истинную распространенность ПВЛ у выживших недоношенных детей определить сложно, так как методы нейровизуализации не позволяют выявить все случаи поражения мозга.

Так, среди недоношенных детей, умерших на первой неделе жизни, ПВЛ выявляется у 7%; среди детей, погибших после семидневного возраста, на аутопсии ПВЛ обнаруживается у 75% (VoIpe J. J., 2001). У детей, которым потребовалось аппаратное дыхание, частота развития ПВЛ может достигать 60%, в отличие невентилируемых детей, среди которых ПВЛ регистрируется у 6%. Прогностически наиболее неблагоприятной является кистозная форма ПВЛ.

Степень изученности проблемы. Перивентрикулярная лейкомаляция представляет собой некроз и/или глиоз белого мозгового вещества, обусловленный перинатальными причинами и локализующийся преимущественно в областях, прилегающих дорзально и латерально к наружным краям боковых желудочков, при незначительном поражении более отдаленных от этих очагов участков белого вещества (Marret S., 2003; VoIpe J. J., 2001).

В последние годы особое внимание исследователей привлекает молекулярно-генетические основы развития перивентрикулярной лейкомаляции и осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, и поиск возможностей управления экспрессией генов, вовлеченных в реализацию клеточной гибели в условиях гипоксии, асфиксии и травмы. Однако выявить конкретные полиморфные варианты генов либо генные мутации, определяющие развитие гипоксически-ишемического или геморрагической ПВЛ, до сих пор не удавалось.

В комплексе лечебных мероприятий при ПВЛ, наряду с базисной терапией, направленной на поддержание жизненно важных функций организма, и патогенетической терапией, целью которой является восстановление нарушенного кровотока, особое место отводится нейропротекции, Метаанализ международных исследований, проведенный учеными России (Гайнетдинова Д. Д., 2009), выявил только 2 нейропротектора – кортексин и церебролизин, при применении которых в ходе клинических исследований при ПВЛ полу-

чен положительный результат. Церебролизину посвящено большое количество клинических и экспериментальных исследований. Показано, что церебролизин обладает активным мультимодальным действием, направленным на ряд ключевых механизмов процесса нейродегенерации. Однако эффективность церебролизина при различных генотипах FII, FV у детей раннего возраста с ПВЛ не изучена.

Связь диссертационной работы с тематическими планами научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена по тематическому плану научно-исследовательских работ кафедры неврологии детского возраста им. Ш.Ш. Шамансурова Ташкентского института усовершенствования врачей.

Цель исследования. Комплексное изучение клинико-генетических аспектов перивентрикулярной лейкомаляции и ее осложнений, в зависимости от полиморфизма генов у детей и обоснование целесообразности применения нейропротекторной терапии.

Задачи исследования.

1. Определить частоту и характер неврологических расстройств, структуру осложнений у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией.

2. Исследовать роль состояния для оценки течения отдельных клинических признаков и определения прогноза при перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием.

3. Выявить наличие ассоциации между полиморфными вариантами генов-кандидатов при ПВЛ: фактором V Лейдена, протромбином G20210A фактором II.

4. Изучить частоту встречаемости и структуру осложнений у детей с ПВЛ и перивентрикулярным кровоизлиянием (ПВК) в зависимости от характера «ген-генных взаимодействий» и генотипических сочетаний.

5. Разработать методику и изучить информативность для диагностики и прогнозирования течения сосудистых нарушений геморрагического и ишемического характера при ПВЛ с использованием доступных нейрофизиологических методов исследования.

6. Оценить эффективность предложенной схемы терапии с использованием нейропротекторов на темпы нормализации неврологического статуса, показатели интракраниального кровотока и структурные нарушения головного мозга в восстановительном периоде ПВЛ.

Объект и предмет исследования. Было обследовано 150 детей в возрасте от 1-го дня до 1-го года жизни, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, осложненную перивентрикулярными кровоизлияниями, и 50 здоровых детей.

Методы исследования. При обследовании детей были произведены: клинико-anamnestический метод с изучением антропометрических показателей (длины, массы тела, окружность грудной клетки, головы, периметр плечевого пояса), зрелости новорожденных и их состояние; неврологическое об-

следование с использованием оценочных шкал Л.О.Бадаляна и Журба-Мастюковой; нейрофизиологические методы: нейросонография, доплеросонография, электроэнцефалография, КТ, МРТ, показатели гормонального статуса, молекулярно-генетические исследования; статистическая обработка полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Ведущими факторами риска ПВЛ и ПВК являются осложненное течение беременности и родов (угроза прерывания беременности, ОРВИ, TORCH-инфекции, ХВГП, аномалия родовой деятельности).

Тяжесть течения заболевания зависит от давности заболевания, глубины, объема и локализации поражения, что возможно определяет прогноз заболевания

2. У детей узбекской национальности мутации генов FII (G20210A) и FV(G169A) являются фактором риска развития ПВЛ. При этом полиморфизм генов FII G20210A и FV G169A может служить фактором риска развития осложнений (ПВК и ПВЛ с ПВК).

3. В развитии перивентрикулярной лейкомаляции немаловажное значение имеют «ген-генные взаимодействия», чаще выявляются такие сочетания генотипов как «FII G20210A + FV G169A», при этом риск развития ПВЛ увеличивается в 2,5 раза.

4. Стандартизация методики УЗД обеспечивает более детальную оценку состояния анатомических структур головного мозга у детей и выявление комплекса патоморфологических изменений при сосудистых нарушениях в условиях минимальной инвазивности диагностических процедур у детей с церебральной патологией.

5. Исследования необходимо планировать с учетом диагностической эффективности, безопасности и приоритетных возможностей современных нейровизуализирующих методов в конкретной клинко-диагностической ситуации.

Фармакотерапия церебролизином оказывает корригирующее влияние на изучаемые показатели. Действие церебролизина влияет на темпы нормализации неврологического статуса и структурных нарушений головного мозга.

Научная новизна. Впервые в Узбекистане изучена структура осложнений ПВЛ и ПВК, которые зависят от этиологии, длительности заболевания, глубины и распространенности патологического очага.

Впервые изучен полиморфизм генов-кандидатов при ПВЛ у детей узбекской популяции фактор: V Лейдена, протромбин G20210A фактора II.

Впервые показано влияние факторов тромбофилического риска – фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A фактора II – на развитие внутричерепных кровоизлияний и ПВЛ у недоношенных детей.

Впервые показано, что низкая свертываемость факторов свертываемости, таких как полиморфизм стимулятора фактора FII, FV, может не только увеличить риск внутричерепного кровоизлияния, но и влияет на состояние

мозгового кровообращения у преждевременно родившихся детей, способствуя развитию ПВЛ.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Замера генетического фона на ранней стадии заболевания позволяет определить влияние факторов тромбофилического риска – фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A – на развитие внутричерепных кровоизлияний и ПВЛ у детей раннего возраста, оценить состояние нервной системы в динамике, особенно у недоношенных детей, что позволяет объективизировать диагностику и контролировать эффективность терапии.

Лечебные мероприятия по поводу церебральных расстройств при ПВЛ следует проводить с учётом выраженности морфологических изменений и адаптационных резервов. Включение в комплексное лечение при ПВЛ церебролизина позволяет повысить эффективность терапии.

Реализация результатов. Результаты диссертационной работы внедрены в учебную программу кафедры неврологии детского возраста Ташкентского института усовершенствования врачей, а также в лечебно-диагностическую работу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, отделения микроневрологии ГКДБ.

Апробация работы. Основные положения работы доложены: на 7-м съезде акушеров-гинекологов (Ташкент, 2009), Ташкентском городском семинаре детских невропатологов (Ташкент, 2010), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской неврологии и использование новых технологий в диагностике неврологических заболеваний» Узбекистана (Ташкент, 2007), Втором Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2009), Международной научно-практической конференции «Социальная педиатрия» (Киев, 2009), на кафедральной и межкафедральной конференциях с участием кафедр невропатологии детского возраста, реанимации и анестезиологии детского возраста, неонатологии ТашИУВ; на заседании объединенного семинара Института Биохимии АН РУз (2010), на заседании научного семинара при Специализированном совете Д 087.49.02 ТашИУВ (№ 23от 1.10.2010).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 30 работ, в том числе 13 журнальных статей, 1 монографии, 14 тезисов и 2 методические разработки.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложенная на 218 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 306 литературный источник, в том числе отечественных и авторов из стран СНГ – 213, зарубежных – 87. Работа иллюстрирована 31 рисунками и 28 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. С 2005 по 2009 гг. в стационарных условиях было проведено комплексное обследование 150 детей в возрасте от 1-го дня до 1-го года жизни, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, осложненную перивентрикулярными кровоизлияниями, и 50 здоровых детей. Исследования проводились в РСПНМЦ акушерства и гинекологии и в отделении патологии недоношенных детской больницы №5 г. Ташкента. В катамнезе дети наблюдались в отделении микроневрологии ГКДБ.

Обследованные были разделены на три группы. 1-ю группу составили 102 (51,0%) ребенка с перивентрикулярной лейкомаляцией, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием. Во 2-ю группу включены 48 (24,0%) детей с перивентрикулярным кровоизлиянием. В 3-ю группу вошли 50 (25,0%) условно здоровых детей с невыраженной церебральной патологией.

Степень недоношенности определяли с учетом гестационного возраста, массы тела и роста, морфологических и функциональных признаков недоношенности. В 1 группе доношенных было 39 (38,2%), во 2 – 30 (62,5%), в 3 – 49 (98,0%); недоношенных соответственно 63 (61,8%), 18 (37,5%) и 1 (2,0%).

Характер перенесенной гипоксии определяли по схемам, разработанным Г. М. Савельевой (1981), М. В. Федоровой (1982), Н. П. Шабаловым и соавт. (1990), на основании совокупности анамнестических и документальных данных об особенностях течения беременности и родов, результатов гистологического исследования плацентарной ткани, клинического осмотра детей с выделением признаков, характерных для новорожденных, перенесших в период беременности хроническое кислородное голодание (внутриутробная гипотрофия, морфофункциональная незрелость, трофические нарушения и др.), неврологического статуса, а также по результатам анализа течения периода адаптации.

У всех детей проводили клинико-неврологические и параклинические исследования, которые включали оценку следующих параметров: антропометрические показатели (длина, масса тела, окружность грудной клетки, головы, периметр плечевого пояса) получены с помощью горизонтального ростомера, медицинских (электронных) весов и сантиметровой ленты. Точность измерения для длины тела, окружности груди, головы, периметр плечевого пояса составила $\pm 0,1$ см, массы тела ± 10 г.; клинико-анамнестический метод – применена карта комплексного обследования рожениц и новорожденных.

При неврологическом обследовании новорожденных детей основывались на данных Л. О. Бадаляна и Журба-Мастюковой.

У всех детей острого периода с 1-го по 6-й день жизни проводили нейросонографическое исследование на аппарате Siemens с помощью датчиков частотой 7,5 и 3,5 мГц, а также с переводом на второй этап выхаживания с 3 по 7-е сутки и далее в катамнезе до 1-го года жизни с использованием аппарата Sonoscope-300 (фирма Kransbuhler) датчиками частотой 7,5 и 3,5 мГц.

Технические параметры и возможности были одинаковыми. Кратность сканирования – в среднем 2-3 раза.

Анатомические структуры головного мозга исследовали по стандартной методике в коронарной и сагиттальной плоскостях в 10 стандартных сечениях. Специальной подготовки больных не требовалось, тяжесть состояния не являлась противопоказанием к проведению НСГ.

Стандартная НСГ головного мозга младенца включает модифицированное чрезродничковое исследование, дополнительное транскраниальное сканированием в режиме ТН0-ТН2 (3,5 S). Кроме того, в отличие от методик, предложенных С. М. Воеводиным, О. Е. Озеровой, при исследовании головы ребенка используются как секторный, так и линейный датчики. Такое сочетание устраняет недостатки, свойственные традиционному чрезродничковому сканированию. Использование режима F(5L)-сканирования расширяет диагностические возможности. В данном режиме можно более четко оценить пульсацию сосудов головного мозга, определить зону герминального матрикса и состояние мозга в области частого возникновения перивентрикулярной лейкомаляции – передней «излюбленной» зоны ПВЛ.

У всех детей проводилось доплеросонографическое исследование с использованием аппарата SonoIyer Versa Pro (Siemens, Германия) с конвексимальным датчиком 5,5-7,5 мГц с доплеровской частотой 2,0 мГц в режиме цветового и импульсно-пульсового картирования, в остром периоде с 1-х по 6-е сутки жизни, а также после проведенного курса лечения. Кратность сканирования – в среднем 2-3.

Клинико-электроэнцефалографическое обследование проводилось у больных с ПВЛ во время физиологического дневного сна. Во время регистрации ЭЭГ мать находилась с ребенком. ЭЭГ-исследование осуществляли на 8-канальном электроэнцефалографе Биоскрипт, регистрацию сигналов ЭЭГ – по международной системе в электроэнцефалографической камере в 8 стандартных отведениях (лобных, центральных, затылочных, височных обоих полушарий) моно- и биполярными способами. Помимо фоновой записи проводили функциональную пробу – световую ритмическую фотостимуляцию. При идентификации спектральной картины ЭЭГ использовали систему визуальной качественной оценки, которая позволяет выявить взаимосвязь между становлением биоэлектрической активности мозга и его морфофункциональными особенностями на разных этапах развития ребенка.

В исследовании перивентрикулярной лейкомаляции у детей одним из основных направлений является молекулярно-генетическое исследование по выявлению так называемых генов-кандидатов.

Молекулярно-генетический полиморфизм генов фактора V Лейдена, мутация протромбина G20210A фактора II изучены у 200 детей раннего возраста узбекской национальности в лаборатории функциональной геномики НИИ генетики и экспериментальной биологии. Из них контрольную группу составили 50 условно здоровых детей, не состоящих между собой в родственных

отношениях.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки и Biostatistics для Windows (версия 4.03). Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних количественных величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат).

Клиническая характеристика перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием. Клиническая оценка перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, основывалась на результатах объективного обследования и данных акушерского анамнеза. Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что риск возникновения ПВЛ коррелирует с частотой ПВК. В наших исследованиях среди больных 2-й группы с перивентрикулярным кровоизлиянием мальчиков было 32 (66,7%), девочек – 9 (18,8%). У 17 детей при рождении состояние было оценено как среднетяжелое, у 28 – как тяжелое. Недоношенных было 18 (37,5%), из них в срок менее 34 нед. родились 9 (18,8%); доношенных – 31 (64,6%). Гипоксия среди детей 2-й группы была у 15 (31,3%), асфиксия – у 13 (27,1%), травма в родах – у 11 (22,9%).

Возраст большинства матерей детей 1-й группы был в пределах 19-30 лет, но, в отличие от 2-й группы, было больше женщин в возрасте до 19 лет и от 31 года до 40 лет. У 46 (45,1%) этой группы это была 1-я беременность, у 63 (61,8%) – 1-е роды. При анализе состояния здоровья матерей данной группы выявлено, что все 102 женщины к началу беременности страдали различными хроническими соматическими и гинекологическими заболеваниями (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринными). Во время беременности у 6 (5,9%) обследованных матерей был выявлен токсоплазмоз, у 29 (28,4%) – ЦМВ, у 10 (9,8%) – хламидии, у 21 (20,6%) – герпес. Анемия II степени на протяжении 2-й половины беременности была у 84 (82,4%), ОРВИ – у 19 (18,6%), токсикоз – у 10 (9,8%), угроза прерывания беременности – у 55 (53,9%) женщин.

Не менее важную роль в возникновении перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, играют интранатальные факторы, среди которых, согласно анамнестическим данным, раннее излитие околоплодных вод было у 41 (40,2%), загрязненные воды – у 42 (41,2%); с обвитием пуповины вокруг шеи родились 9 (8,8%) новорожден-

ных, быстрые роды имели место у 28 (35,4%), ягодичное предлежание – у 14 (13,7%), ножное – у 7 (6,9%).

Полученные данные показывают, что у детей 1-й группы риск развития перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, значительно выше, чем у детей 2-й группы (с перивентрикулярным кровоизлиянием), что связано, главным образом, с родовой асфиксией и травмой. Родоразрешение у этих женщин осуществлялось с использованием акушерских пособий: кесарево сечение выполнено у 24 (23,5%), акушерские щипцы применялись у 5 (4,9%), вакуум – у 5 (4,9%), ручное обследование – у 5 (4,9%).

К особенностям клинического течения перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием следует отнести более тяжелое состояние, чем у пациентов 2-й группы (с перивентрикулярным кровоизлиянием). Тяжесть состояния, оцениваемая по шкале Апгар на 1 минуте жизни, составляла 6-7 баллов у 24 (23,6%) детей, 5-6 баллов – у 33 (32,4%), 4-5 баллов – у 25 (24,5%), 3-4 балла – у 13 (12,7%), 1-2 балла – у 5 (4,9%). У 77 (75,5%) новорожденных состояние при рождении было оценено как тяжелое, что выражалось в нарастании вялости, снижении спонтанной двигательной активности, угнетении врожденных рефлексов – у 84 (82,4%), мышечной дистонии – у 65 (63,7%). У 100% были обнаружены симптомы, характерные для ПВЛ. При общем осмотре обращали внимание на позу новорожденного: головка несколько откинута назад, выражены спастические синкинезии, ножки в положении экстензии, отсутствовал или был резко снижен защитный рефлекс. При вызывании шагового рефлекса отмечалось его извращение: рефлекс латерализовался (ребенок шагал в стороны) – рефлекс Вольпа.

Результаты неврологического обследования свидетельствуют о том, что у больных 1-й группы клинические симптомы, особенно изменения черепно-мозговой иннервации и двигательной сферы, были более выраженными, чем во 2-й. Так, сходящееся косоглазие больше слева отмечалось у 31 (30,4%), расходящееся слева – у 14 (13,7%) детей 1-й группы, тогда как в 2-й группе – соответственно у 12 (25,0%) и 41 (85,4%).

В 1-й группе реакция зрачков на свет была ослаблена у 84 (82,4%) больных, во 2-й – у 34 (70,8%). Со стороны мышечного тонуса более выраженные изменения также наблюдались в 1-й группе. Если в 1-й группе снижение тонуса отмечались у 16 (15,7%) больных, а во 2-й – у 22,9%, то во 1-й группе чаще отмечалась тенденция к дистонии (63,7%), спастичность тонуса – у 1,0%, анизотония – у 2,0%; во 2-й группе эти явления регистрировались соответственно у 37,5, 0 и 2,1% детей. В рефлекторной сфере явные диссоциации обнаружены в выраженности рефлексов как орального, так и спинального автоматизма, рефлекторная сфера имела тенденцию к угнетению. В послеродовом периоде синдром угнетения ЦНС выражался в гиподинамии, гипотонии, гипорефлексии, снижении сосательного рефлекса у 97 (95,1%), глотательного

у 94 (92,2%). Наблюдалось угнетение спинальных рефлексов (опоры – у 92,2%, автоматической ходьбы – у 72,5%, защитного – у 75,5%, шейного АШТР – у 90,2%).

В раннем восстановительном периоде у 30,4% детей симптомы угнетения сохранялись. Так, слабый четверохолмный симптом (у 87,3%), слабая опора (у 92,2%), слабый глотательный (у 92,2%) сменились признаками нервно-рефлекторной возбудимости: гипертонусом мышц, крупноразмашистым тремором конечностей, вздрагиванием, горизонтальным или вертикальным нистагмом.

Наряду с этим у 22,5% детей отмечались признаки внутричерепной гипертензии, которые проявлялись пароксизмами пронзительного вскрикивания (у 5,8%), напряжением (у 88,2%), набуханием (у 64,7%) и пульсацией (у 53,9%) большого родничка, сочетанием симптомов Греффе, выраженным напряжением (у 45,1%), ослабленной реакцией зрачков (у 82,4%), гемисиндромом (у 7,8%).

Как в остром периоде (7-10-й день), так и в раннем восстановительном периоде (после 10 дней жизни) наблюдались симптомы вегетоллабильности: цианоз в покое (у 79,4%), синий цвет кожи (у 79,4%), симптом «Арлекина», нарушение терморегуляции, дискинезии желудочно-кишечного тракта – срыгивания.

Судорожные реакции у больных 1-й группы проявлялись полиморфно, с преобладанием оперкулярных (у 15,7%), окулярных (у 14,7%), генерализованно-клонических (у 9,8%), тонические (у 10,8%), что свидетельствовало о более диффузной реакции коры больших полушарий головного мозга.

Тяжесть состояния у детей этой группы усугублялась наличием сопутствующих заболеваний, таких как анемия (у 27,5%), конъюгационная желтуха (у 13,7%), сепсис (у 2,9%), гипотрофия (у 82,4%), которые в значительной степени ухудшали соматический статус. Это проявлялось симптомами интоксикации: повышением температуры до субфебрильных и фебрильных цифр, остановкой прибавки массы тела, появлением срыгивания, вздутием живота за счет пареза кишечника, увеличением печени. Среди детей, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, осложненную перивентрикулярным кровоизлиянием с признаками инфекционного токсикоза, наблюдались признаки ДВС-синдрома, что проявлялось повышенной кровоточивостью из мест инъекции, наличием мелкоточечных кожных кровоизлияний.

Следует отметить, что перивентрикулярная лейкомаляция, осложненная перивентрикулярным кровоизлиянием, протекает более неблагоприятно, чем перивентрикулярное кровоизлияние и имеет тенденцию к трансформации в органический дефект. Частота, длительность, характер и вид вызываемых неврологических нарушений характеризуются причинно-следственной зависимостью, своевременность и достоверность выявления которых обеспечивают решение проблем ранней диагностики и терапии, эффективной профи-

лактики и дальнейшего прогноза перивентрикулярной лейкомаляции у детей раннего возраста.

Клиническая характеристика детей раннего возраста с перивентрикулярным кровоизлиянием. Среди детей 2-й группы с перивентрикулярным кровоизлиянием мальчиков было 31 (64,6%), девочек – 17 (35,4%). У 17 (35,4%) детей состояние при рождении расценено как среднетяжелое, у 28 (58,3%) – как тяжелое. Недоношенных было 18 (37,5%): в сроки гестации менее 34 нед. родились 9 (18,8%) детей; доношенных было 30 (62,5%).

Гипоксия отмечалась у 15 (31,3%), в состоянии асфиксии родились 13 (27,1%), травма при родах была у 11 (22,9%).

Большинство матерей детей 2-й группы были в возрасте 20-35 лет. Патологическое течение периода гестации было больше характерно для первобеременных женщин – у 25 (52,1%), среди женщин со 2-й и 3-й беременностью патологическое течение ее отмечалось соответственно у 16,7 и 10,4% обследованных.

У 24 (50,0%) матерей 2-й группы беременность протекала с преэклампсией I-III степени, у 38 (79,2%) с многоводием, анемией II степени во 2-й половине беременности. Быстрые роды у 17 (35,4%) матерей были осложнены слабостью родовой деятельности, у 14 (29,2%) были сухие безводные роды, у 6 (12,5%) отмечалось ягодичное предлежание плода, у 7 (14,6%) – раннее отхождение околоплодных вод, у 14 (29,2%) – двукратное обвитие пуповиной вокруг шеи. У 11 (22,9%) женщин выявлен ЦМВ, у 5 (10,4%) герпес (рис. 1).

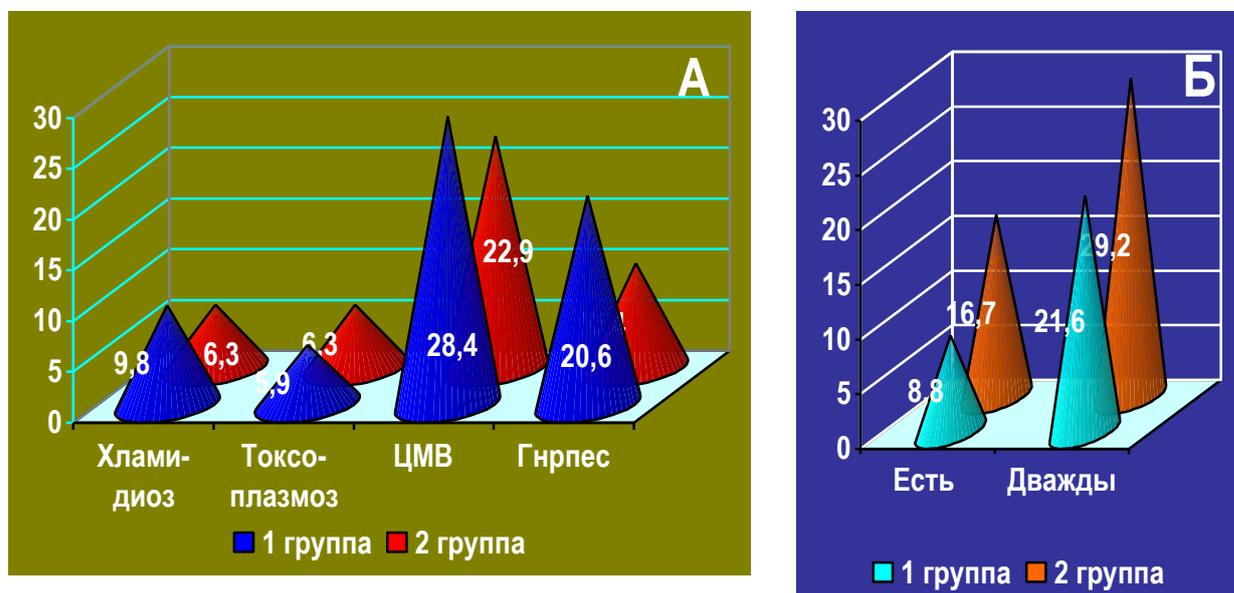


Рис. 1. Осложнения течения беременности: А – инфекции во время беременности, Б – обвития пуповины

У 53,8% детей этой группы состояние при рождении было тяжелое: оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах составила 6-7 баллов у 17 (35,4%), 5-6 баллов – у 15 (31,3%), 4-5 баллов – у 12 (25,0%).

При поступлении в отделение патологии новорожденных у 48 детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией травматического генеза (с ПВК) кожные покровы имели бледную окраску, с мраморным рисунком у 34 (70,8%), цианозом в покое у 34 (70,8%). У 34 (29,2%) детей отмечались клинические признаки дистрофических изменений кожных покровов: сухость, мацерация стоп и ладоней, паховых складок, шелушение.

Неврологическое обследование детей выявило многообразие неврологических отклонений у новорожденных ГИЭ с ПВК. Так, во 2-й группе у 7 (14,6%) отмечался синдром угнетения ЦНС, у 12 (25,0%) – с судорожным синдромом, у 14 (29,2%) – гипертензионный синдром, у 17 (35,4%) – синдром двигательных нарушений. Непосредственно в послеродовом периоде синдром угнетения ЦНС у 79,2% детей выражался гиподинамией, гипотонией, гипорефлексией, снижением сосательного рефлекса. Наблюдалось угнетение спинальных рефлексов (опоры – 85,4%, автоматической ходьбы – 62,5%, защитный – 50,0%, шейный АШТР – 83,3%).

Наряду с этим отмечались угнетение рефлексов Моро (37,5%), Бабкина (14,6%), Россолимо, Бабинского, снижение и дистонический тонус (22,9-37,5%), снижение сухожильных рефлексов (60,4%), вялость, срыгивания, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника в покое (70,8%), акроцианоз, брадикардия, приглушение тонов сердца, ослабление дыхания, вздутие живота.

На 3-4-е сутки с момента поступления в ОПН синдром угнетения сменялся синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, который, как и у 27,9% детей, изначально поступивших с клинической семиотикой данного синдрома, в основном проявлялся усилением спонтанной двигательной активности, беспокойством, поверхностным сном, удлинением периода активного бодрствования, трудностью засыпания, пароксизмами немотивированного плача, усилением врожденных рефлексов, мышечной дистонией, наличием мелкокоразмашистого тремора подбородка и конечностей.

Гипоксия во 2-й группе была у 15 (31,3%), асфиксия – у 13 (27,1%), травма в родах – у 11 (22,9%). Результаты обследования позволили установить особенности течения ГИЭ с ПВК, развивающейся при хронической внутриутробной гипоксии ишемического генеза и при сочетании с асфиксией и травмой в родах усугубляющей клиническое состояние. Вследствие слабой активности компенсаторных и защитных механизмов организма гипоксически-ишемические поражения головного мозга с перивентрикулярным кровоизлияниями могут возникать при отягощенных преморбидных состояниях: анемии, хронических инфекциях, интоксикации, гипотрофии и др., которые приводят к недостаточности компенсаторно-приспособительных механизмов.

В качестве контрольной (3-я) группы обследованы 50 здоровых новорожденных: 20 (40,0%) девочек и 30 (60,0%) мальчиков. В сроки гестации менее 33 нед. родился 1 (2,0%), 37 нед. – 2 (4,0%), т. е. были недоношенными, 38 нед. – 1 (2,0%), 39 нед. – 23 (46,0%), 40 нед. – 13 (26,0%). Матери детей

контрольной группы были здоровы. В возрасте от 17 до 19 лет было 14 (28,0%), 20-30 лет – 36 (72,0%) женщин. Во время беременности все они находились под регулярным наблюдением. Беременность, роды и послеродовой период у всех женщин протекал без осложнений.

При анализе состояния здоровья матерей данной группы выявлено, что 19 (93,3%) из них к началу беременности не страдали хроническими соматическими и гинекологическими заболеваниями. Роды протекали без стимуляции у 11 (68,8%), самопроизвольно – у 50 (100,0%). При рождении состояние было оценено по шкале Апгар в пределах 7-10 баллов у 49 (98,0%) детей. Обвития пуповиной и родовых травм не было, все дети закричали сразу.

Клинические проявления у детей контрольной группы: зрачки у детей раннего возраста были округлой формы, симметричны, диаметр 2-3 мм.

Для здорового новорожденного характерен громкий, хорошо модулированный, эмоциональный крик. У здорового доношенного новорожденного отмечалась так называемая эмбриональная поза вследствие флексорного повышения тонуса-руки.

При оценке рефлекторной деятельности нормальная амплитуда рефлекса при первом тестировании и последующее ее снижение свидетельствовали об общей истощаемости.

В контрольной группе среди недоношенных были новорожденные с гестационным возрастом 33 и 37 нед. С массой тела 2500-3000 г родился 21 (42,0%) ребенок, 3000-3500 г – 29 (58,0%). Длина тела в среднем равнялась $49,2 \pm 0,43$, окружность головы соответствовала гестационному возрасту. Период адаптации у всех новорожденных этой группы протекал без осложнений.

Состояние нейроиммуноэндокринной системы при перивентрикулярной лейкомаляции у детей. Нами была изучена гормональная адаптация детей с ПВЛ в зависимости от характера и продолжительности течения заболевания.

Анализ полученных результатов показал, что у здоровых детей с увеличением срока жизни наблюдается динамический рост показателей, характеризующих функциональную активность гипофизарно-тиреоидной системы.

У детей с ПВЛ, формируются гормональные расстройства, играющие важную роль в нарушении процессов адаптации детей к внеутробным условиям. Выраженность гормонального дисбаланса, зависит от характера и длительности течения данного заболевания.

Ответом на любой вид перинатального стресса является активация гормональной функции надпочечников, которая у детей, перенесших ПВЛ, сохранялась на протяжении раннего неонатального периода, свидетельствуя о подключении компенсаторных механизмов. Известно, что эффективность адаптации детей в значительной степени зависит от функционального состояния коры надпочечников. При слабости глюкокортикоидной активности даже незначительные дополнительные стрессовые воздействия могут приве-

сти к срыву адаптационных реакций у детей. В наших наблюдениях этот показатель благодаря парентеральному введению глюкокортикоидов, что обосновывает их значение в раннем неонатальном периоде детям с ПВЛ. Функциональная активность гипофиза, о которой судим по динамике уровня ТТГ, у здоровых детей к концу неонатального периода наблюдалось повышение уровня ТТГ. Наиболее выраженное угнетение выработки ТТГ на протяжении раннего неонатального периода наблюдается и в группе с ПВЛ. Это по видимому, является одним из факторов неблагоприятного течения адаптационного периода у этих детей с ПВЛ. Изучение взаимодействия эндокринных желез по изменению коэффициентов ТТГ/Т3, ТТГ/Т4 и Т3/Т4 выявлено снижение гипофизарно- тиреоидного влияния после перенесенной ПВЛ. Наиболее тяжелое течение постнатальной адаптации наблюдалось у детей с ПВЛ. У детей этой группы уже при рождении имело место истощение нейроэндокринных компенсаторных возможностей, а в последующем у них чаще наблюдалось угнетение функциональной активности эндокринных желез. Дети с ПВЛ, при поступлении в стационар были сопоставимы по своему «иммунологическому» статусу и представляли собой «группу риска». Полученные данные позволяют сделать вывод, что общепринятое «базисное» лечение детей с ПВЛ, не всегда эффективно, поэтому необходимо проведение дополнительного иммунокорректирующей терапии, направленной на стимуляцию выработки иммунокомпетентных клеток.

Молекулярно-генетические показатели перивентрикулярной лейкомаляции и ее осложнения. Нами изучены клиничко-молекулярно-генетические показатели у детей узбекской национальности с ПВЛ и при ее осложнениях в зависимости от полиморфизма генов FII, FV и их сочетаний.

Для подтверждения предварительных исследований генетических связей с церебрально-васкулярными нарушениями мы изучили воздействие генетических вариантов, биохимически связанных с гемостазом (фактор V Лейдена, протромбин G20210A фактора FII) на большое число детей. Кроме того, мы проанализировали воздействие этих генотипов на другие параметры.

Молекулярно-генетический полиморфизм генов фактор V Лейдена, мутация протромбина G20210A фактора FII изучены у 200 детей раннего возраста в лаборатории функциональной геномики НИИ генетики и экспериментальной биологии. Контрольную группу составили 50 условно здоровых детей, не имеющих между собой родственных отношений.

Согласно результатам исследования, мутации генов FII достоверно чаще встречаются в гетерозиготном и гомозиготном варианте, FII 20210A (G/A) – у 26 (17,3%) детей, FII 20210A (A/A) – у 4 (2,4%); в контроле соответственно у 5 (10,0%) (табл. 1).

Мутация генов FV G169A также достоверно чаще встречалась в гетерозиготном и гомозиготном варианте, G169A (G/A) – у 24 (16,0%), G169A (A/A) – у 11 (7,3%) детей, в контроле G169A (G/A) – у 10 (20,0%), G169A

(A/A) – у 0. Гомозиготный вариант генов FII, FV у детей контрольной группы не обнаружен.

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизмов генов FII, FV в общей группе

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости генотипа				χ^2	P
		больные, n=150		здоровые, n=50			
		абс	%	абс	%		
FII 20210A	20210(G/A)	26	17,3	5	10,0	1,03	>0,05
	20210(A/A)	4	2,7	-	-	0,34	>0,05
FV G169A	169A (G/A)	24	16,0	10	20,0	0,19	>0,05
	169A (A/A)	11	7,3	-	-	2,60	<0,01

Исследования показали, что из 150 больных доношенных было 69, недоношенных 81. Мутация генов FII достоверно чаще встречаются в гетерозиготном и гомозиготном варианте, FII 20210A (G/A) – у 11 (13,6%) недоношенных детей, FII 20210A (A/A) – у 2 (2,5%); среди доношенных 20210A (G/A) – у 15 (21,7%) и 20210A (A/A) – у 2 (2,9%).

Мутация генов FV G169A достоверно чаще встречалась также в гетерозиготном и гомозиготном варианте, среди недоношенных G169A (G/A) – у 10 (12,3%), G169A (A/A) – у 6 (7,4%) детей, среди доношенных G169A (G/A) – у 14 (20,3%), G169A (A/A) – у 5 (7,2%). Изучение показателей в зависимости от полиморфизмов генов FII 20210A и FV G169A различий не выявило.

Согласно данным исследования, проведенного у 121 больного ребенка узбекской национальности, мутация генов FII достоверно чаще встречается в гетерозиготном и гомозиготном варианте, FII 20210A (G/A) – у 19,0%, FII 20210A (A/A) – у 3,3% ($\chi^2=0,575$, $P>0,05$); в контроле 20210A (G/A) – у 112,2%, 20210A (A/A) – у 0 ($\chi^2=0,356$, $P>0,05$)

Мутация генов FV G169A также достоверно чаще обнаруживалась в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) обнаружена у 15,7%, G169A (A/A) – у 7,4% ($\chi^2=0,456$, $P>0,05$) детей, в контроле G169A (G/A) – у 22,0%, G169A (A/A) – у 0 ($\chi^2=1,967$, $P>0,05$). Гомозиготный вариант генов FII, FV в контрольной группе узбекской национальности не обнаружен.

Среди больных ПВЛ (n=60) с G/A-генотипом (соответственно 6,7 и 15,0%) и A/A-генотипом (1,7 и 15,0%) с полиморфным маркером гена FII различия по значениям A/A выявлены у 1,7% с некоторым преобладанием

средних значений параметров при носительстве А/А-генотипов фактора FV – у 15,0%.

Среди больных с ПВК (n=47) с G/A-генотипом у 14,9 и 23,4% и А/А-генотипами 0 и 4,3% полиморфного маркера гена FII выявлены различия по значениям А/А 0% с некоторым преобладанием средних значений параметров при носительстве А/А-генотипов фактора FV у 4,3%. Таким образом, в группе с ПВК гомозиготный вариант встречался реже, чем в группе с ПВЛ.

Оценивая группу ПВЛ с ПВК с G/A-генотипом у 11,6 и 9,3% и А/А-генотипами 7,0 и 0% полиморфного маркера гена FII выявлены различия по значениям А/А 0% с некоторым преобладанием средних значений параметров при носительстве G/A-генотипов фактора FII у 11,6%. Таким образом, в группе ПВЛ с ПВК гетерозиготный вариант регистрировался реже, чем в группе с ПВК.

Из этиологических факторов, приведших к ПВЛ у детей узбекской национальности, наиболее часто встречается гипоксия: в гене FII (G/A) – у 15,4%, (А/А) – у 5,8% ($\chi^2=1,627$ и $P>0,05$). Мутация генов FV G169A также достоверно исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) – у 19,2%, G169A (А/А) – у 5,8% ($\chi^2=3,165$ и $P>0,05$); асфиксия (n=53) в гене FII (G/A) – у 17,0%, (А/А) – у 1,9% ($\chi^2=5,410$ и $P<0,05$). Также мутация генов FV G169A достоверно исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) – у 15,1%, G169A (А/А) – у 7,5% ($\chi^2=0,846$ и $P>0,05$); травма (n=104) в гене FII (G/A) у 16,3%, (А/А) у 2,9% ($\chi^2=9,616$ и $P<0,01$). Мутация генов FV G169A также исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) – у 15,4%, G169A (А/А) – у 4,8% ($\chi^2=5,297$ и $P<0,05$); инфекция (n=62) в гене FII (G/A) – у 14,5%, (А/А) – у 4,8% ($\chi^2=2,307$ и $P>0,05$), также мутация генов FV G169A исследовался в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) - у 16,1%, G169A (А/А) - у 6,5% ($\chi^2=2,013$ и $P>0,05$).

Учитывая гетерогенный характер клинических проявлений перивентрикулярной лейкомаляции и ее осложнения, мы провели анализ распределения изученных полиморфизмов, а также «ген-генных взаимодействий» между ними. Чаще всего такие сочетания определяли при комбинации полиморфизмов генотипов (FII + FV), в группах с ПВЛ G/A – у 24,5%; с ПВК G/A – у 15,8%; с ПВЛ в сочетании с ПВК G/A – у 14,7%.

Но гомозиготный мутант встречается также у больных с ПВЛ, ПВК, с уменьшенным носителем А/А у 14,3 и 5,3% и только в генотипе FV.

Для оценки неврологического статуса и степени функциональной активности больные с перивентрикулярной лейкомаляцией, осложненной ПВК, были разделены в зависимости от синдромов поражения, к которым относились синдром угнетения, синдром двигательных нарушений, гипертензионный и судорожные синдромы.

Наиболее часто при перивентрикулярной лейкомаляции встречался синдром двигательных нарушений (n=55) в гене FII (G/A) – у 12,7%, (A/A) – у 1,8% ($\chi^2=3,370$ и $P>0,05$), также мутация генов FV G169A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) – у 10,9%, G169A (A/A) – у 9,1% ($\chi^2=0,000$ и $P>0,05$); при синдроме угнетения (n=38) в гене FII (G/A) – у 18,4%, (A/A) – у 2,6% ($\chi^2=3,493$ и $P>0,05$), также мутация генов FV G169A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) – у 15,8%, G169A (A/A) – у 2,6% ($\chi^2=2,518$ и $P>0,105$); при гипертензионном синдроме (n=37) в гене FII (G/A) – у 13,5%, (A/A) – у 2,7% ($\chi^2=1,632$ и $P>0,05$), также мутация генов FV G169A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности, G169A (G/A) – у 16,2%, G169A (A/A) – у 5,4% ($\chi^2=1,261$ и $P>0,05$); при судорожном синдроме (n=18) в гене FII (G/A) – у 22,2%, (A/A) – у 5,6% ($\chi^2=0,929$ и $P>0,05$), также мутация генов FV G169A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте в узбекской национальности G169A (G/A) – у 11,1%, G169A (A/A) – у 0% ($\chi^2=0,529$ и $P>0,05$).

Для выявления причинно-следственной связи между существованием осложнений ПВЛ или заболеваний, осложняющих ПВЛ и ПВК, в основной и контрольной группах (случай-контроль) были рассчитаны шанс и риск возникновения ПВЛ у детей раннего возраста узбекской национальности (рис.2).

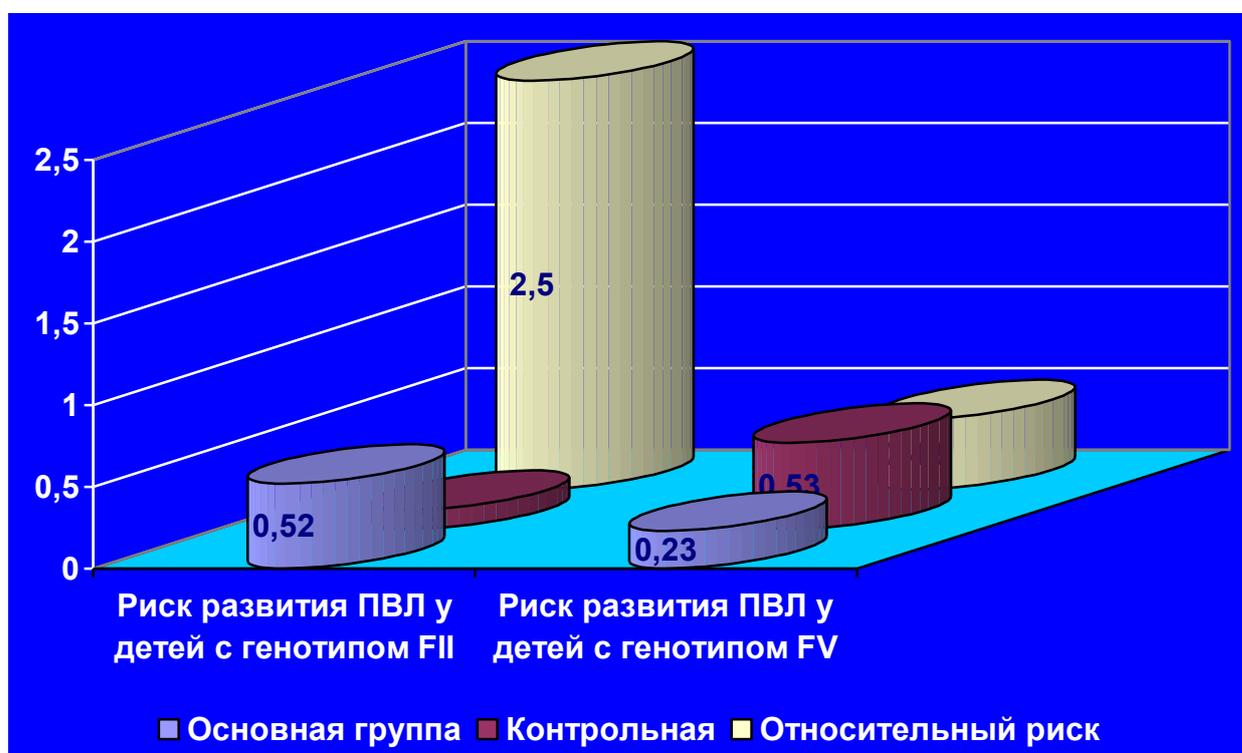


Рис. 2. Причинно-следственные между существованием осложнений ПВЛ или заболеваний, осложняющих ПВЛ и ПВК, в основной и контрольных группах

В основной группе (всего 150 детей) детей узбекской национальности было 121, в контрольной (всего 50 детей) – 41. В основную группу вошли 27 новорожденных с ПВЛ и 25 без ПВЛ, в контрольную – 5 с ПВЛ и 19 – без нее. Всего было 76 пациентов.

У больных основной группы шанс развития ПВЛ в 4,1 раза выше, чем в контрольной, что доказывает наличие гетерозиготной и гомозиготной встречаемости полиморфизмов генов FII у больных детей узбекской национальности с различными типами ПВЛ. Относительный риск развития заболевания в 2,5 раза выше.

У недоношенных детей резко возрастает риск заболеваний и смертности. Результаты наших исследований показывают, что генетические варианты факторов свертываемости могут играть важную роль в развитии определенных состояний у детей, родившихся недоношенным. Изученные нами факторы тромбофилического риска, такие как фактор V Лейдена и мутация протромбина G20210A, могут оказывать влияние на развитие внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей.

У больных узбекской национальности с ПВЛ чаще выявились сочетания генотипов FII 20210A+ FV G169A. При комбинации генотипов FII 20210A + FV G169A риск развития ПВЛ у здоровых детей увеличивается в 11,6 раза.

Характеристика эхографических данных у детей раннего возраста с ПВЛ, ПВК и в сочетании ПВЛ с ПВК. Нейросонографию проводили у детей всех групп с последующим анализом полученных результатов. У 47 (89,5%) больных 3-й группы эхографической патологии не выявлено и только у 3 (5,3%) обнаружен отек вещества головного мозга.

Для полного эхографического исследования 1-2 группу больных было разделено на три группы.

В 1-й группе ПВЛ (n=60) больных, уплотнение перивентрикулярной зоны выявлено у 8,3%, венгерулодилатация - у 3 (10,0%) с последующим изменением размера ликворных пространств, приводящих к венгерулодилатации, ПВЛ II-III (транзиторное перивентрикулярное уплотнение) (менее чем через 7 дней), образование кисты задних рогов боковых желудочков - у 41 (68,3%), ПВЛ III-IV степени, распространение кист в перивентрикулярных участках белого вещества - у 20 (33,3%), перивентрикулярное кровоизлияние ПВК II-III у 2(5,0%). Эти данные свидетельствуют, что при нейросонографическом исследовании у новорожденных регистрировалось повышение эхоплотности перивентрикулярных областей, базальных ганглиев и таламусов, островковой доли, области межполушарной щели. Встречаются при эхографически и ПВК, субэпендимальные кровоизлияния у 2 (5,0%).

Во 2-й группе у 47 больных с ПВК также проводилось нейросонографическое исследование с последующим количественным и качественным анализом показателей в 1-й день жизни неоднократно повторялось до 1 года жизни. Вследствие кистообразования при ПВЛ наблюдается пассивное расширение ликворных пространств.

При ПВК (проявление более тяжелой формы ГИЭ) более интенсивное уплотнение мозговой ткани в перивентрикулярной области наблюдалось у 3 (6,4%) больных, ПВЛ II-III степени транзиторное перивентрикулярное уплотнение (менее чем через 7 дней), образование локальных кист у задних рогов боковых желудочков, ПВЛ III-IV степени распространение кист в перивентрикулярные участки белого вещества или тотальный некроз не было выявлено, ПВК II-III субэпендимальные кровоизлияния – у 33 (70,2%), ПВК III-IV степени у 14 (29,8%) .

В 3-й группе у 43 больных ПВЛ с ПВК нейросонографическое исследование показало, что с последующим количественным и качественным анализом показателей в 1-й день жизни неоднократно повторяются до 1 года жизни. Вследствие кистообразования при ПВЛ наблюдается пассивное расширение ликворных пространств.

При ПВЛ с ПВК более интенсивное уплотнение мозговой ткани в перивентрикулярной области наблюдалось у 5 (11,6%) больных, ПВЛ II-III степени транзиторное перивентрикулярное уплотнение (менее чем через 7 дней), образование локальных кист у задних рогов боковых желудочков у 29 (67,4%), ПВЛ III-IV степени распространение кист в перивентрикулярные участки белого вещества или тотальный некроз выявлено у 10 (23,3%), ПВК II-III субэпендимальные кровоизлияния – у 34 (79,1%), ПВК III-IV степени у 8(18,6%).

При исследовании нейросонографии больные также были разделены на доношенных и недоношенных детей раннего возраста.

Клинико-сонографическая оценка неврологического состояния больного - это совокупная характеристика внутричерепных структурных изменений и связанных с ними функциональных расстройств. Среди различных способов оценки функционального состояния головного мозга наиболее простым, безвредным и доступным является традиционный клинический метод. Она определяет состояние мозга на момент осмотра и относится к статистическому параметру.

У доношенных с мышечной дистонией с преобладанием гипотонии на эхограммах выявлялось диффузное повышение эхогенности, а при преобладании гипертонуса в структуре дистонии у равного числа больных - как локальное, так и диффузное уплотнение. У детей же с мышечным гипертонусом чаще обнаруживалось локальное уплотнение на эхограммах.

У недоношенных с гестационным возрастом 35-37 нед наблюдалась аналогичная картина. Во всех случаях мышечной дистонии с гипотонией на эхограммах отмечалось диффузное поражение, а при выявлении гипертонуса - локальное повышение эхогенности в ПВВ. При мышечной дистонии с преобладанием гипертонуса в 17,8% случаев обнаружено локальное поражение.

Помимо мышечного тонуса был проведен анализ распространенности гиперэхогенности в зависимости от выраженности безусловных рефлексов, выявлена четкая связь степени угнетения рефлексов от характера распро-

странности патологического процесса. У доношенных угнетение большинства безусловных рефлексов наблюдалось только при диффузном распространении гиперэхогенности. Рефлексы, быстро угасающие после выявления, в 70% случаев были обнаружены при диффузном процессе, а остальные - при локальном. У детей с неизменными рефлексами мы всегда выявляли локальное повышение эхогенности в перивентрикулярной области.

Закономерность, отмеченная у доношенных, повторялась и у недоношенных детей независимо от гестационного возраста.

Следовательно, при выявлении угнетения безусловных рефлексов распространенность поражения перивентрикулярной области на нейросонограммах всегда бывает диффузной, а при неизменных рефлексах – локальной независимо от степени недоношенности. В большинстве случаев при угасающих рефлексах в ПВВ обнаруживалась диффузная гиперэхогенность. В отличие с ПВЛ у доношенных при с ПВЛ у недоношенных детей эхогенность ПВВ идентична эхогенности сосудистых сплетений и дополнительно выявляется сужение боковых желудочков. Также может выявляться неоднородность уплотнения в виде ячеистости. Следует отметить, что диффузные поражения сопровождались сужением боковых желудочков как при сочетании с локальным уплотнением, так и без него.

В 75% случаев мышечной дистонии с гипотонией наблюдалось локальное уплотнение с ячеистой структурой и только в 25% - диффузное повышение эхогенности с сужением боковых желудочков. Аналогичная закономерность выявлена и для состояния безусловных рефлексов.

У всех доношенных с ПВК при мышечной дистонии с гипотонией на эхограммах наблюдалось кровоизлияние в сосудистое сплетение, тогда как при преобладании гипертенуза у большинства больных - кровоизлияния в углах лобных рогов боковых желудочков и лишь у трети новорожденных – в ТКВ.

Среди недоношенных 35-37 нед. гестации мышечная дистония с преобладанием гипотонии у 40% сопровождалась изолированным кровоизлиянием в ТКВ, а у остальных - кровоизлияние в ТКВ кровоизлиянием в сосудистое сплетение, а также в хвостатое ядро, как изолированно, так и в сочетании с сосудистым сплетением.

У всех больных с мышечной дистонией с преобладанием гипертенуза обнаруживалось только изолированное кровоизлияние в ТКВ. Среди недоношенных 32-34 нед с мышечной дистонией преобладание гипертенуза у 75% и преобладание гипотонуса у 50% сочеталось с изолированным кровоизлиянием в ТКВ.

У доношенных изолированные кровоизлияния в сосудистые сплетения проявлялись мышечной дистонией с преобладанием гипотонии. У недоношенных последняя может возникнуть при кровоизлиянии в ТКВ, либо в хвостатое ядро, либо при их сочетании, а также сочетании кровоизлияний в сосудистое сплетение и ТКВ или в хвостатое ядро. При недоношенности уве-

личивалось число лиц с кровоизлиянием в ТКВ и уменьшалось число новорожденных с кровоизлиянием в углах боковых желудочков, при которых выявлялась мышечная дистония с преобладанием гипертонуса по сравнению с доношенными новорожденными.

Таким образом, мы проанализировали отечественные и зарубежные данные исследования структур головного мозга и стандартизировали методику, которая выполняется у любого пациента вне зависимости от его тяжести состояния и возраста. Тяжесть состояния не являлась противопоказанием для проведения НСГ. Стандартным алгоритмом методики исследования является сканирование во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Предлагаемые стандартные сечения отработаны нами на основании проведения патоморфологических срезов через основные структуры мозга и для каждого сечения предложены основные маркеры нормальных анатомических образований воспроизводимых при эхографическом исследовании. Данная методика позволяет получить максимум информации, необходимой клиницистам, о патологически измененном мозге, при минимуме затрат, как по времени на одно исследование, так и отсутствию противопоказаний со стороны пациента по тяжести его состояния. По условиям выхаживания недоношенного ребенка необходимо минимизировать любые манипуляции с пациентом, т.к. они нередко усугубляют тяжесть его состояния. Аксиальную плоскость сканирования, а также исследование через швы черепа и большое затылочное отверстие следует считать дополнительными, т.к. исследование в этих плоскостях воспроизводимы не у каждого ребенка, и, следовательно, не могут относиться к стандартной (скрининговой) методике. Отсутствие четких анатомических маркеров затрудняет воспроизводимость их другими исследователями. Следует учитывать особенности нормальной эхоанатомии, в зависимости от гестационного возраста ребенка и возраста его постнатальной жизни. Особенностью незрелого мозга является наличие дополнительных полостей, содержащих ликвор: полость прозрачной перегородки и полость Верге. Проведенное исследование позволило проследить динамику постепенного их закрытия и исчезновения в течение первого полугодия жизни. Однако, при наличии данных образований у детей старше трех месяцев жизни, они требуют динамического контроля, так как необходимо исключать аномалии развития (кисту полости прозрачной перегородки, септохиазмальную дисплазию, аневризму вены Галена) и провести МРТ.

Клинико-доплерографические данные у детей раннего возраста с ПVL, с ПВК и в сочетании ПVL с ПВК. Допплерографию сосудов головного мозга проводили у детей групп с последующим трехкратным анализом полученных результатов.

Скорости церебрального артериального кровотока как у доношенных, так и у недоношенных значительно варьируют. Диапазон колебаний максимальной систолической скорости кровотока по магистральной систолической

скорости кровотока и магистральным церебральным сосудам составляет от 24 до 60 см/с.

Более объективными и постоянными являются уголнезависимые показатели (индекс сосудистой резистентности RJ, пульсационный индекс, систолодиастолическое соотношение). При исследовании, проведенного у 60 больных с ПВЛ, с ПВК у 47 детей и ПВЛ с ПВК у 43 детей, были получены следующие данные (табл. 2).

В раннем неонатальном периоде значение индекса резистентности церебральных артерий у детей 1-й и 2-й групп одинаковы и лежат в диапазоне 0,73-0,69. В 1-й группе индекс резистентности понижен на 19%, в дальнейшем в процессе постнатальной жизни он постепенно уменьшается с одновременным повышением скорости кровотока.

Показатели церебрального кровотока в трех артериях до лечения, свидетельствуют, о том что параметры в артериях ПМА, СМА, ЗМА индекса резистентности отражают состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения, варьируют в пределах 0,74-0,79, пульсационный индекс, представляющий отношение разности максимальной систолической и диастолической скорости кровотока к средней скорости, лежит в диапазоне 1,46-1,32, систолодиастолическое отношение отражает упругоэластические свойства стенки сосуда и сопротивление колеблется в пределах 4,61-5,25.

Таблица 2

Характеристика изменений индекса резистентности, пульсационного индекса и систолодиастолического соотношения до лечения у обследованных групп

Индексы артерии	PI	RI	S/D
	ПВЛ (n=60)		
ПМА	1,54±0,053	0,77±0,011	4,67±0,231
СМА	1,55±0,119	0,80±0,016	5,77±0,667
ЗМА	1,28±0,173	0,69±0,064	4,03±0,872
ПВК (n=47)			
ПМА	2,13±0,071***	1,44±0,016***	5,93±0,336**
СМА	2,24±0,070***	1,46±0,013***	6,31±0,289
ЗМА	1,68±0,098*	1,11±0,019***	4,00±0,282
ПВЛ+ПВК (n=43)			
ПМА	1,49±0,067	0,76±0,021	6,21±0,839
СМА	1,67±0,107	0,79±0,019	6,40±1,088
ЗМА	1,29±0,127	0,71±0,033	3,77±0,455

Примечание * - различия относительно данных группы ПВЛ значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Показатели биоэлектрической активности головного мозга у детей раннего возраста с ПВЛ и ПВК. Исследование биоэлектрической активно-

сти мозга методом ЭЭГ проводили в трех группах детей с последующим анализом полученных результатов.

В рамках многопланового проспективного изучения ПВЛ параллельно клиническим исследованиям проводился визуальный и компьютерный анализ биологической активности коры головного мозга у детей раннего возраста. Выбор для электрофизиологических исследований данной возрастной группы был установлен имеющимися в литературе сведениями о том, что к 5 мес. жизни на ЭЭГ бодрствующего ребенка выявляется достаточно сформированная ритмическая активность. Спектральная мощность дельта-волн, доминирующих на ЭЭГ детей первого года жизни, в этот период уменьшается не так резко, как в возрасте 3 и 8-10 мес.

Анализировали частотно-амплитудные параметры ЭЭГ локализацию и выраженность доминирующих ритмов, для количественной оценки на ЭЭГ каждого ребенка были отобраны 6-10 секундные отрезки безартефактной записи во всех отведениях. Для каждого отрезка записи строили частотную гистограмму с шагом в 1 Гц. Затем вычисляли индексы колебаний частотных диапазонов ЭЭГ, определяли доминирующую частоту и коэффициент ритмичности на этой частоте для каждого обследуемого.

Результаты количественной оценки ритмизированности ЭЭГ на частоте доминирующего ритма, расчетов показателей активности в диапазонах частот доминирующих ритмах коры головного мозга достоверно не отличались, но если сравнивать между доминирующими ритмах в определенной участке коры головного мозга как дельта, тета и альфа ритм во всех областях, то идет постепенное увеличение ритма частоты от 1,6 до 7,9 мкВ.

В группе детей с ПВЛ до лечения в фоновой записи выявлялись редкие, низкоамплитудные, медленные нерегулярные волны, сопровождающиеся короткими вспышками регулярных волн частотой от 5 до 13 Гц, а также частые нерегулярные низкоамплитудные волны до 50 Гц, отмечались значительные участки кривой, близкие к изоэлектрической линии. У недоношенных детей начинает регистрироваться непрерывная электрическая активность, которая по своему характеру уже напоминает ЭЭГ детей раннего возраста, она носит полиморфный характер, регистрируются колебания различной частоты и периода, преобладают волны 1-2 и 3-4 колебаний в секунду. У недоношенных впервые начинает регистрироваться электрическая активность, синергичная в обоих полушариях. Появляются различия в ЭЭГ при смене цикла сон-бодрствование. Приближение ЭЭГ недоношенных к подобной для ЭЭГ доношенных детей происходит к 1-3 мес постнатальной жизни.

Четкий регулярный ритм на ЭЭГ над затылочными областями появляется у детей только в возрасте 3 мес. Частота этого ритма составляет 2-3 Гц, амплитуда 70-90 мкВ.

Тем не менее, для ЭЭГ характерны неустойчивость и кратковременность ритмической деятельности около 1,5-2 с, а также более позднее становление ритмической активности над лобными и височными отделами.

Однако наряду с ритмическими колебаниями в ЭЭГ постоянно присутствуют и неритмические колебания различной частоты. Особенно интенсивно биопотенциалы головного мозга изменяются в первые месяцы жизни ребенка, когда имеется переход от крайне медленных нерегулярных волн к менее медленным и регулярным. Типичный для взрослых людей альфа-ритм у детей раннего возраста отсутствует, однако волны с частотой порядка 9 Гц в секунду могут выявляться при помощи автоматического анализатора частот уже у детей первых недель жизни. С возрастом ребенка число альфа-волн на ЭЭГ увеличивается.

Визуальный анализ ЭЭГ обследованных новорожденных показал, что большинство визуальных электрографических специфических паттернов, в частности фронтальная дизритмия, синхронизация и brushes, достоверно чаще встречались у детей 2-й группы. ЭЭГ у детей с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью схожа с таковой у детей с правополушарным поражением нервной системы, с одной стороны, и мало отличима от визуальных данных ЭЭГ у детей с левополушарным поражением и здоровых детей.

У детей с ПВЛ обнаружено снижение амплитуды бета-2-ритма (18-30 Гц) в височных долях и увеличение тета-активности в потенциально интактных зонах.

Таким образом, при ПВЛ у детей наряду с общемозговыми проявлениями отмечается очаговая неврологическая симптоматика, преимущественно в двигательной сфере, выражающаяся в виде асимметрии краниальной иннервации, мышечного тонуса и периостальных рефлексов, имеющиеся очаговые нарушения коррелируют с конкретными паттернами на ЭЭГ – снижение мощности альфа-активности в пораженной теменной области и повышение мощности тета-активности в интактной теменной области, а также достоверное снижение вероятности переходов из ритма в ритм в пораженной височной области.

Применение нейропротекторов для лечения церебральной лейкомаляции. Мета-анализ международных исследований (Бедненко Л. П. и соавт., 1995) показал, что цитопротекция при ПВЛ значительно улучшает церебральный энергетический метаболизм, вызывая регресс неврологической симптоматики даже после тяжелой черепно-мозговой травмы. Мы остановили свой выбор на некоторых препаратах в связи с их высокой эффективностью при постгипоксической энцефалопатии в отдаленном постреанимационном периоде.

Согласно результатам экспериментальных исследований, церебролизин обладает активным мультимодальным действием, направленным на ряд ключевых механизмов процесса нейродегенерации. Однако воздействие церебролизина на молекулярно-генетические показатели при ПВЛ не изучено. Церебролизин имеет преимущественные фармакологические характеристики,

что позволяет использовать его у детей раннего возраста с ПВЛ с учетом патогенетических механизмов возникновения церебральных повреждений.

Церебролизин вводили внутримышечно из расчета 0,2 мг/кг/сут. с 3-х по 25-е сутки жизни после кормления в первой половине дня, курс лечения 10-20 дней.

Пациентам 2-й группы с 3-7-е сутки жизни, а в последующем кортексин из расчета 0,5-1 мг/кг/сут. внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10-14 дней.

Добавление церебролизина к общепринятому лечению почти на 45% укорачивает этот период. У недоношенных 35-37 нед. гестации данный показатель составил 30 дней, превышая этот период у доношенных приблизительно на 19%.

Церебролизин укорачивает период нормализации мышечного тонуса более чем на 36%. Аналогичную картину обнаружили и при более выраженной степени незрелости. Срок нормализации двигательной активности, составлявший 20 дней у доношенных, сокращался под влиянием церебролизина до 18 дней. Подобное уменьшение сроков нормализации этого симптома под влиянием церебролизина наблюдалось у недоношенных 35-37 нед. гестации. Несмотря на то, что двигательная активность у недоношенных 32-34 нед., принимающих эти препараты, нормализовалась в более поздний срок, тенденция к его сокращению сохранялась. Такая же картина характерна и для сроков нормализации безусловных рефлексов под влиянием церебролизина.

В то же время эти препараты не вызывали достоверных изменений в сроках исчезновения тремора и спонтанного рефлекса Моро.

Следовательно, динамика восстановления мышечного тонуса, двигательной активности и рефлексов зависит от степени гестационной зрелости. Однако церебролизин в одинаковой степени укорачивал время восстановления этих признаков, что свидетельствует об улучшении метаболизма нервной ткани без значительного влияния на ее созревание.

Двигательная активность нормализуется в среднем в течение 16-40 дней в зависимости от гестационного возраста. При лечении церебролизином было отмечено сокращение сроков нормализации до 15-30 дней.

Такая же тенденция прослеживается в отношении безусловных рефлексов. При включении в лечение церебролизина сроки восстановления рефлексов сокращаются приблизительно на 22-28%. Вместе с тем не было отмечено статистически значимых изменений в сроках исчезновения тремора и спонтанного Моро.

Помимо этого, у доношенных под влиянием церебролизина симптомы внутричерепной гипертензии исчезали в течение 10-15 дней, а в контрольной группе – 10-20 дней. Несколько дольше (15-20 дней) сохранялась глазная симптоматика в виде симптома Греффе, нистагма. Следует отметить, что на симптомы нервно-рефлекторной возбудимости препараты не оказывали заметного влияния. У недоношенных 35-37 нед. раньше исчезал как общий, так

и периоральный цианоз и акроцианоз. У детей, которые получали эти препараты, сроки купирования таких вегето-висцеральных расстройств, как мраморность кожных покровов, срыгивания, приступы апноэ уменьшались в среднем на 12-18 дней.

Восстановление первоначальной массы тела у недоношенных 35-37 нед. начиналось на 16-18-й день жизни, у более незрелых недоношенных – на 8-10 дней позже.

Действие церебролизина на показатели недоношенных со сроком гестации менее 31 нед. подтверждает предположение о более значительном влиянии этого препарата на постгипоксическое поражение, что объясняется усилением процессов созревания нервных клеток.

Развитие ПВЛ у недоношенных способствовало более глубокому угнетению общей активности, мышечного тонуса и рефлексов (соответственно в 3 и 4 раза) по сравнению с таковыми у почти доношенных.

Комплексное лечение с включением церебролизина приводило к полной нормализации общей активности и мышечного тонуса детей. Лишь показатели рефлексов новорожденных, получавших церебролизин, еще не достигали контрольного уровня. Тем не менее, усредненная оценка по «профилю» при оценке состояния новорожденных, леченных церебролизином, статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы. У доношенных новорожденных на 15-й день жизни за счет значительного снижения исходно повышенного мышечного тонуса нормализовалась общая двигательная активность.

На 15-й день жизни у доношенных новорожденных с ПВЛ изменяется мышечный тонус, активизируются рефлексы на фоне нормализации двигательной активности. Этот процесс становится более интенсивным при назначении церебролизина. У недоношенных через 15 дней после рождения угнетение двигательной активности и рефлексов, а также низкий мышечный тонус сохраняются. Эти параметры мало отличаются от таковых у этих же детей сразу после рождения.

Сроки нормализации эхогенности паренхимы на фоне церебролизина составляют в среднем 10-15 дней в зависимости от степени недоношенности и доношенности детей.

Сужение боковых желудочков, которое сохранялось в среднем 3 дня, исчезало ко 2-му дню. Такая же тенденция прослеживается в отношении повышенной эхогенности базальных ганглиев, которая сохранялась до 6 дней, тогда как при применении церебролизина этот срок в среднем сокращается до 4 дней.

Следовательно, включение церебролизина в комплексную терапию приводит к более быстрому регрессу основных клинических признаков гипоксического поражения, а также более быстрой нормализации эхографических параметров ишемического поражения.

При проведении ультразвуковой доплерографии выявлены изменения

скорости кровотока в передней мозговой артерии. Показатель индекса резистентности значимо возростал с 0,734 до 0,810 см/с. При этом регистрировалось снижение скорости мозгового кровотока – максимальной (V_{max}) с 26,45 см/с до 11,51 см/с и минимальной (V_{min}) с 6,87 до 3,45 см/с, что свидетельствует о нарушении ауторегуляции мозгового кровотока и развитии состояния вазоконстрикции церебральных сосудов, ведущей к гипоперфузии и ишемии мозговой ткани (табл. 3).

Таблица 3

Показатели церебрального кровотока у больных детей, получавших церебролизин

Индексы	PI	RI	S/D
	До лечения		
Артерии	ПВЛ, n=60		
ПМА	1,54±0,053	0,77±0,011	4,67±0,231
СМА	1,55±0,119	0,80±0,016	5,77±0,667
ЗМА	1,28±0,173	0,69±0,064	4,03±0,872
	ПВК, n=47		
ПМА	2,13±0,071	1,44±0,016	5,93±0,336
СМА	2,24±0,070	1,46±0,013	6,31±0,289
ЗМА	1,68±0,098	1,11±0,019	4,00±0,282
	ПВЛ+ПВК, n=43		
ПМА	1,49±0,067	0,76±0,021	6,21±0,839
СМА	1,67±0,107	0,79±0,019	6,40±1,088
ЗМА	1,29±0,127	0,71±0,033	3,77±0,455
	После лечения		
	ПВЛ, n=60		
ПМА	1,10±0,025***	0,66±0,008***	3,04±0,088***
СМА	1,04±0,051***	0,65±0,013***	2,71±0,185***
ЗМА	1,07±0,133	0,65±0,031	3,08±0,495
	ПВК, n=47		
ПМА	1,75±0,027***	1,35±0,009***	3,64±0,111***
СМА	1,71±0,053***	1,32±0,015***	3,40±0,189***
ЗМА	1,46±0,107	1,08±0,031	3,17±0,341
	ПВЛ+ПВК, n=43		
ПМА	1,13±0,028***	0,70±0,030	3,23±0,137**
СМА	1,09±0,056***	0,66±0,012***	3,06±0,170**
ЗМА	1,04±0,103	0,67±0,037	2,94±0,388

Примечание различия по сравнению с данными до лечения значимы (** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Следовательно, у детей после курса лечения церебролизином наблюдалась нормализация показателей церебральной гемодинамики. Так, среднее значение систолической скорости повысилось на 17,03 см/с, диастолической – на 4,66 см/с. Индекс резистентности снизился на 0,050 см/с. У детей 1-й группы на фоне применения церебролизина как по клиническим данным, так и результатам ультразвуковой доплеросонографии положительная динамика регистрировалась уже на 8-е сутки. Эти дети стали фиксировать взгляд, у них оживились сосательный и глотательный рефлекс, стабилизировалась легочно-сердечная деятельность, возросла спонтанная двигательная активность, несколько повысился мышечный тонус. На доплеросонографии сосудов головного мозга отмечалось снижение показателей периферического сопротивления, повышение скорости мозгового кровотока как у доношенных так и у недоношенных детей.

Клинико-электроэнцефалографические сопоставления проведены у 75 больных с ПВЛ. У ряда больных очаговых изменений на фоновой ЭЭГ при обычно визуальном анализе не выявлялось, в то время как анализ по параметру асимметрии фронтов волн ЭЭГ позволил обнаружить у тех же больных очаговые изменения, соответствовавшие клинической картине. Вариантов нормы на ЭЭГ в этой группе больных не отмечалось как до лечения, так и в период катамнестических наблюдений.

У больных положительный уровень асимметрии значительно нарастает во всех областях головного мозга, особенно в зоне очага. Наряду с этим продольный и поперечный градиенты меняют свое направление. Характер изменений на усредненной и индивидуальных схемах распределений параметра асимметрий фронтов волн по конвексимальной коре позволяет отнести их, согласно проведенным ранее исследованиями, к III десинхронному типу ЭЭГ (по классификации Жирмунской Е. А.). Переход от десинхронной к гиперсинхронной структуре ЭЭГ под влиянием терапии церебролизином нельзя объяснить только сосудорасширяющим эффектом последнего, усиливающим мозговой кровоток и улучшающим метаболизм головного мозга. Возможно, что гиперсинхронизация ЭЭГ в большей степени связана с центральным действием церебролизина на синхронизирующие отделы ретикулярной формации.

Таким образом, при исследовании эффективности церебролизина выявили, что данная схема эффективно ликвидирует неврологический дефицит у детей с ПВЛ. Основные показатели интракраниального кровотока и эхографические характеристики в группе детей, получающих нейропротекторное лечение, нормализовались на 2-4 недели быстрее.

Выделение группы детей, имеющих только изолированные сосудистые нарушения (без структурных изменений), по нашему мнению, важно для клиницистов. Умея правильно интерпретировать значения показателей кровотока, можно индивидуально подобрать корректирующую терапию, направленную на ликвидацию сосудистых нарушений и предотвратить структурные

изменения мозга. Оценка венозного оттока во внутренних мозговых венах, в частности в вене Галена, позволяла своевременно выявлять признаки венозной дисциркуляции. По показателям венозного оттока с учетом клинической картины следует назначать и дегидратационную терапию до появления структурных ликвородинамических нарушений, видимых на эхограмме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Неврологические симптомы в раннем неонатальном периоде с четкой объективизацией в 75,5% случаев бывают обусловлены поражением церебральных структур, что диктует необходимость проведения комплекса нейровизуализационных исследований в первые 5-7 дней.

2. Характер и частота возникновения ПВЛ, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, зависят от гестационного и постнатального возраста. Наиболее частыми геморрагическими нарушениями у недоношенных детей являются пери-интравентрикулярные кровоизлияния, у доношенных – кровоизлияния в сосудистое сплетение. Среди ишемических нарушений у недоношенных детей в 68,3% случаев диагностируется перивентрикулярная лейкомаляция, у доношенных в 33,3% – субкортикальная лейкомаляция.

3. На развитие внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей при всех изучаемых генотипах, влияют факторы тромбофилического риска (фактор V Лейдена и мутация протромбина G20210A). Относительный риск развития и шанс возникновения заболевания с мутациями при полиморфизме генов FII, FV возрастает в 2,5 раза.

4. Анализ «ген-генных взаимодействий» у лиц узбекской национальности с ПВЛ выявил генотипический тип сочетания генотипов «FII 20210A+FV G169A», ассоциированных с риском развития данной патологии. Данная комбинация генотипов увеличивает риск развития ПВЛ в группе здоровых в 11,6 раза.

5. Наличие при ДСГ у детей первых дней жизни флюктуирующего характера кровотока, изменений индекса резистентности (RI) в магистральных артериях мозга свидетельствуют о высоком риске развития у них ПВК, что требует динамического ультразвукового исследования ежедневно до 7-го дня жизни и далее еженедельно. Высокие цифры RI при наличии у детей признаков перивентрикулярного ореола после 14-го дня жизни свидетельствуют об угрозе возникновения кистозной перивентрикулярной лейкомаляции, что также требует проведения динамической НСГ и ДСГ сосудов головного мозга еженедельно.

6. Комплексное ультразвуковое исследование является методом выбора в диагностике структурных и гемодинамических изменений при ПВЛ, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием у детей. Своевременно полученные данные об изменении интракраниального кровотока, доплерографический мониторинг позволяют выбрать объем лечебных и медикамен-

тозных мероприятий, что влияет на прогноз и неврологический исход при ПВЛ, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием.

7. Наиболее частыми проявлениями ПВЛ на первом году жизни являются синдромы угнетения, двигательных и ликворологических нарушений. Сочетание выраженной мышечной гипотонии и стойкого снижения индекса резистентности в бассейне передней мозговой артерии, является неблагоприятным прогностическим признаком.

8. Комплексная терапия ПВЛ с применением нейропротекторного препарата церебролизин, назначаемого с учетом структуры осложнения ПВЛ- достоверно улучшает патогенетические механизмы перивентрикулярных кровоизлияний и способствует предотвращению дальнейших осложнений, следовательно снижению инвалидности и смертности.

Практические рекомендации:

1. Дети первого года жизни с ПВЛ, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, должны быть обследованы комплексно на предмет выявления осложнений, которые встречаются: при гестационном возрасте менее 36 нед.; при массе тела при рождении менее 2800 г; при оценке по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов; при с клиническими признаками поражения ЦНС; при множественными стигмами дисэмбриогенеза; при синдромом дыхательных расстройств; при с инфекционными заболеваниями у матери и ребенка и ухудшением состояния.

2. Выявленные этиологические и клинико-патогенетические факторы перинатальных поражений, способствующие развитию ПВЛ, дают основание рекомендовать проводить необходимо доношенным детям в роддоме НСГ однократно перед выпиской, недоношенным – в зависимости от клинической ситуации и гестационного возраста ребенка (на 1-4 сут. жизни и далее каждые 7-14 дней). В детской поликлинике – в зависимости от неврологического статуса: детям с клиническими проявлениями ПВЛ, НСГ проводят 1 раз месяц; остальным – ежеквартально.

3. Учитывая неинвазивность, высокую достоверность и минимальную лучевую нагрузку на организм ребенка НСГ и ДСГ исследования необходимо шире использовать для уточнения топике поражения и раннего выявления осложнений ПВЛ с ПВК.

4. Проведенные исследования обосновывают необходимость рекомендовать проводить молекулярно-генетическую диагностику генов-кандидатов ПВЛ: FII, FV.

5. Превентивное выявление мутаций генов FII, FV и их сочетаний позволяет выделить группу повышенного риска и провести своевременную первичную профилактику ПВЛ и ее осложнений.

6. Определяя тактику лечения ПВЛ, осложненная перивентрикулярным кровоизлиянием с учетом патогенетического механизма возникновения церебральных повреждений, рекомендуется препарат церебролизин, вводимый

внутримышечно из расчета 0,2 мг/кг/сут, с 3-х по 25 сутки жизни после кормления в первой половине дня, курс лечения 10-20 дней.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Монографии и статьи опубликованные в научных журналах:

1. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш. Перивентрикулярная лейкомаляция как следствие гипоксически-ишемического поражения мозга у новорожденных // Узбекистон врачлар уюшмасининг бюллетени. – Тошкент, 2001. - №2. - С. 31-32.
2. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш. Клиника и диагностические критерии перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Неврология. – Ташкент, 2001. - №2. - С. 31-32.
3. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш. Пренатальные и постнатальные факторы риска развития перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Медицинские новости Грузии (Ежемесячный научный бюллетень Грузии). - 2002. - №9 (90). - С. 77-79.
4. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш., Гулямова М. К. Эффективность поздней восстановительной метаболической терапии при перивентрикулярной лейкомаляции у детей раннего возраста // Социальная педиатрия. – Киев, 2003. - С. 293-296.
5. Сайфутдинова С. Р. Динамические наблюдения гормональных показателей первой недели жизни при перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Медицинские новости Грузии. - Тбилиси-Нью-Йорк, 2008. - №2 (155). - С. 7-9.
6. Сайфутдинова С. Р. Клинические и иммунологические показатели прогноза при перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Медицинские новости Грузии. - Тбилиси-Нью-Йорк, 2008. - №2. - С.10-12.
7. Сайфутдинова С. Р. Особенности церебральной гемодинамики при перивентрикулярной лейкомаляции у детей первого года жизни // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2008. - №3. - С. 40-43.
8. Сайфутдинова С. Р. Клинико-иммунологическая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Международный неврологический журнал. – Киев, 2008. - №3 (19). - С. 143-146.
9. Сайфутдинова С. Р. Перспективы в диагностике гормональных показателей первой недели жизни при перивентрикулярной лейкомаляции у детей раннего возраста // Неврология. – 2009. - №2. - С. 50-52.

10. Сайфутдинова С. Р. Особенности этиологии и клинико-параклинических проявлений судорожного синдрома у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Неврология. – 2009. - №3. - С. 48-50.

11. Сайфутдинова С. Р. Современные подходы генетического исследования при перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей в узбекской популяции // Молодой учёный. – Чита, 2010. - Том 2, №5 (16). - С. 216-219.

12. Сайфутдинова С. Р. Pathogenetic confirmation of the use of cerebrolizine for treatment of periventricular lecomalacia in premature infants // Журнал European Academy Of Natural History. – 2010. - №2. - С. 11-13.

13. Сайфутдинова С. Р. The role of molecular-genetic investigations in periventricular leukomacia in premature infants of uzbek population // Журнал European Academy Of Natural History. – 2010. - №2. - С. 13-16.

14. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей раннего возраста. Монография. – Ташкент, 2010. - 124 с.

Статьи, опубликованные в сборниках научных трудов, тезисы:

15. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш., Гулямова М. К, Азимова В.Д. Клиническая характеристика перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Узбекистон педиатрларининг IV съезди «Педиатриянинг долзарб муаммолари», 27-29 сентябрь 2000. Тез.док. – Тошкент, 2000. – С. 40.

16. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш., Гулямова М. К, Реджабаева М. З. Инстенон в лечении гипоксических поражений нервной системы у детей раннего возраста // Материалы III съезда неврологов Узбекистана. – Неврология, 2002. - №4. - С. 189.

17. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш., Гулямова М. К., Клинико-ультразвуковая диагностика перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Ассоциация детских неврологов Республики Казахстан, 19-20 июня 2003 г. – Алматы, 2003. С. 178-179.

18. Сайфутдинова С. Р., Курбанов Д. Ж., Ходжаева Г. Т. Допплероэхографическая диагностика нарушений мозгового кровообращения у новорожденных с диабетической фетопатией // Педиатрия (Специальный выпуск), VI съезд акушеров-гинекологов, Тез. док. – Ташкент, 2003. - С. 122-124.

19. Сайфутдинова С. Р., Курбанов Д. Ж., Ходжаева Г. Т. Ранняя эходопплерографическая диагностика развития перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией // V Международная научно-практическая конференция радиологов Узбекистана «Актуальные вопросы медицинской визуализации и интервенционной радиологии», Узбекистан Центр хирургии им. Академика В. Вахидова. - Ташкент, 2003. - 7-8 мая. - С. 94-96.

20. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш., Гулямова М. К. Диагностическое значение ультразвуковой диагностики перивентрикулярной лей-

комаляции при гипоксически-ишемической энцефалопатии // Материалы IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Научно-практический журнал Союза педиатров России, Тез. док. - Москва, 2004. 10-12 февраля. - №1, приложение. - С. 458.

21. Сайфутдинова С. Р. Некоторые клинико-иммунологические соотношения гипоксически-ишемической энцефалопатии с перивентрикулярной лейкомаляцией у детей // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской неврологии и использование новых технологий в диагностике неврологических заболеваний», Тез. док. – Ташкент, 2007. -С. 98.

22. Сайфутдинова С. Р. Влияние гормональных показателей первой недели жизни при перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской неврологии и использование новых технологий в диагностике неврологических заболеваний», Тез. док. – Ташкент, 2007. - С. 99.

23. Сайфутдинова С. Р. и соавтр. Значение клинико-нейрофизиологических показателей в диагностике минимальной мозговой дисфункции у детей дошкольного возраста // Сборник тезисов научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской неврологии» посвященной памяти Шамансурова Шамурада Шарасуловича. – Ташкент, 2007. - С. 133-134.

24. Сайфутдинова С. Р. Клинико-электроэнцефалографические факторы риска развития перивентрикулярной лейкомаляции // Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. – Ташкент, 2008. - С. 166-167.

25. Сайфутдинова С. Р. Электро-клинические параллели у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. – Ташкент, 2008. - С. 167-168.

26. Сайфутдинова С. Р. Молекулярно-генетические исследования при перивентрикулярной лейкомаляции у детей // Вестник врача, VII съезд акушеров-гинекологов, Тез. док. – Ташкент, 2009. - С. 85-87.

27. Сайфутдинова С. Р. Особенности параклинических исследований судорожного синдрома у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Второй Балтийский конгресс по детской неврологии. - Санкт-Петербург, 2009. - С. 85-86.

28. Сайфутдинова С. Р. Молекулярный анализ генетических маркеров гена при перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей в узбекской популяции // Второй Балтийский конгресс по детской неврологии. - Санкт-Петербург, 2009. - С. 86-87.

Методические рекомендации:

29. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш., Рафикова З. Б., Гулямова. М. К, Исроилова М. Ш. Нарушение мозгового кровообращения у новорожденных. Перинатальные энцефалопатии: Методические рекомендации. – Ташкент, 2000. - 40 с.

30. Сайфутдинова С. Р., Шамансуров Ш. Ш., Мирсаидова Н. А. Бир ёшгача булган болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияси: Методические рекомендации. – Ташкент, 2009. – 40 с.

Тиббиёт фанлари доктори илмий даражасига талабгор Сайфутдинова Сайёра Рауповнанинг 14.00.13 – Асаб кассаликлари ва 14.00.38 – Медицина генетикаси ихтисослари бўйича «Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик аспекти (иммуногенетик параллеллар ва даволашга ёндошув)» мавзусидаги диссертациясининг

ХУЛОСАСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: перивентрикуляр лейкомаляция, перивентрикуляр қон қуйилиши, миянинг биоэлектрик фаоллиги.

Тадқиқот объектлари: перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляция ўтказган 1 кундан 1 ёшгача бўлган 150 бола ва 50 соғлом бола текширувдан ўтказилди.

Ишнинг мақсади: эрта ёшдаги болаларда ген полиморфизмига мос равишда перивентрикуляр лейкомаляция ва унинг асоратлари клиник-генетик аспектиларини комплекс ўрганиш ва нейропротекторларни қуйланиши.

Тадқиқот методлари: антропометрик кўрсаткичлар, янги туғилган чақалоқларнинг етилганлиги ва уларнинг ҳолати, Л. О. Бадалян ва Журба-Мастюкованинг баҳолаш шкаласини қўллаш билан неврологик текширувдан ўтказиш, нейрофизиологик усуллар: нейросонография, доплеросонография, электроэнцефалография, КТ, МРТ, молекуляр-генетик текширувлар, олинган натижаларни статистик қайта ишлаш.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Ўзбекистонда илк бор касалликнинг этиологияси, муддати, патологик ўчоқнинг чуқурлиги ва тарқалганлиги билан боғлиқ бўлган ПВЛ ва ПВКнинг асоратлари структураси ўрганилди; илк бор ўзбек популяциясига мансуб болаларда ПВЛ номзод-генлар полиморфизми, Лейден V омили, протромбин G20210A FII омили ўрганилди, тромбофилик хавф омиллари - Лейден V омили ва протромбин G20210A мутацияларининг чала туғилган болаларда бош мия ичига қон қуйилиши ва ПВЛ ривожланишига таъсири кўрсатилди;

Амалий ахамияти: Касалликнинг илк даврида генетик фонни ўрганиш Лейден V омили ва протромбин G20210A мутацияларининг эрта ёшдаги болаларда, айниқса чала туғилган болаларда бош мияга қон қуйилиши ва ПВЛ ривожланишига таъсирини аниқлаш, динамикада нерв системаси ҳолатини баҳолаш имконини беради, бу эса ташхисотнинг ҳолиселиги ва даволаш самарасини назорат қилишни таъминлайди. ПВЛда даволаш

комплексига церебролизинни киритилиши даволаш самарадорлигини ошириш имконини беради.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: диссертация иши натижалари Тошкент врачлар малакасини ошириш институти болалар невропатологияси кафедраси ўқув дастури, шунингдек РИА ва Г ИМ, ГКДБ микроневрология бўлими даво-ташҳисот фаолиятига тадбиқ этилди.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: болалар реанимацияси, янги туғилган чақалоқлар патологияси бўлими, микроневрология ва неврология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Сайфутдинова Сайёра Рауповна на тему «Клинико-патогенетические аспекты перивентрикулярной лейкомаляции у детей (иммуногенетические параллели и подходы к терапии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.00.13 – Неврология и 14.00.38 – Медицинская генетика

Ключевые слова: перивентрикулярная лейкомаляция, перивентрикулярное кровоизлияние, биоэлектрическая активность мозга.

Объекты исследования: обследовано 150 детей в возрасте от 1-го дня до 1-го года жизни, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, осложненную перивентрикулярными кровоизлияниями, и 50 здоровых детей.

Цель работы: Комплексное изучение клинико-генетических аспектов перивентрикулярной лейкомаляции и ее осложнений, в зависимости от полиморфизма генов у детей и обоснование целесообразности применения нейропротекторной терапии.

Методы исследования: антропометрических показателей, зрелости новорожденных и их состояние, неврологическое обследование с использованием оценочных шкал Бадаляна и Журба-Мастюковой, нейрофизиологические методы: нейросонография, доплеросонография, электроэнцефалография, КТ, МРТ, показатели гормонального статуса, молекулярно-генетические исследования, статистическая обработка полученных результатов.

Полученные результаты и их новизна: впервые в Узбекистане изучена структура осложнений ПВЛ и ПВК, которые зависят от этиологии, длительности заболевания, глубины и распространенности патологического очага; впервые изучено полиморфизм генов-кандидатов при ПВЛ у детей узбекской национальности фактор V Лейдена, протромбин G20210A фактор II, показано влияние факторов тромбофилического риска – фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A – на развитие внутричерепных кровоизлияний и ПВЛ чаще у недоношенных детей.

Практическая значимость: Замер генетического фона на ранней стадии заболевания позволяет определить влияние факторов тромбофилического риска – фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A F II – на развитие внутричерепных кровоизлияний и ПВЛ у детей раннего возраста, оценить состояние нервной системы в динамике, особенно у недоношенных детей, что позволяет объективизировать диагностику и контролировать эф-

фективность терапии. Включение в комплексное лечение при ПВЛ церебро-лизина позволяет повысить эффективность терапии.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты диссертационной работы внедрены в учебную программу кафедры невропатологии детского возраста ТашИУВ, а также в лечебно-диагностическую работу РСНПМЦ А и Г, отделения микроневрологии ГКДБ.

Область применения: отделение детской реанимации, патологии новорожденных, микроневрология и неврология.

RESUME

Theses Safutdinova S.R. of a scientific degree competition of the doctor of medical sciences on a speciality 14.00.13 - Neurology and 14.00.38 – medical genetics: «Clinical and pathogenetic aspects of periventricular leukomalation in children (immunogenetic parallels and approaches to therapy)»

Key words: periventricular leukomalation, periventrikular hemorrhage, brain activity

Subjects of research: the study involved 150 children aged from 1 day to 1 year of life undergoing periventricular leukomalation, complications with periventricular hemorrhage, and 50 healthy children.

Purpose of work: comprehensive study of clinical and genetic aspects of the ne-riventrikulyarnoy leukomalation and its complications, depending on the polymorphism of genes in infants

Methods of research: anthropometry parameters, maturity of newborns and their status, neurological examination using the rating scales of L. O. Badalian and Zhurba-Mastyukova, neurophysiological methods: neurosonography, dopplerosonography, electric troentsefalography, KT, MRT, and molecular genetic studies, the statistical treatment of results

The results obtained and their novelty: the first time in Uzbekistan, studied the structure of complications of periventricular leukomalation and periventrikular hemorrhage, which depend on the etiology, the duration of the disease, the depth and extent of the pathological focus, first studied polymorphisms of candidate genes for periventricular leukomalation in children Uzbek population factor V Leiden, prothrombin G20210A factor F II, shows the effect of thrombophilic risk factors - factor V Leiden and prothrombin mutation G20210A - the development of intracranial hemorrhage and periventricular leukomalation in preterm infants, demonstrated that low factors of coagulation factors, such as polymorphism stimulator factor FV, FII, might not only increase the risk of intracranial hemorrhage, but also affects the state of a cerebral blood flow in premature births, contributing to the development of periventricular leukomalation.

Practical value: metering of genetic background on the early terminal stages of the disease to determine the influence of factors thrombophilic second risk - factor V. Leiden and prothrombin mutation G20210A - to development of intracranial hemorrhage and periventricular leukomalation in infants, estimate the condition of

the nervous system dynamics, especially in periventricular leukomalacia, which allows objectify the diagnosis and control efficiency of therapy.

Degree of embed and economic effectivity: the results of the thesis introduced in the curriculum of the Department of Neuropathology of childhood Tashkent Institute of Postgraduate Education, as well as in medical diagnostic work of the Republican specialized scientific-practical medical center Obstetrics and Gynecology, Branch mikroneurology Clinical Hospital

Field of application: pediatric intensive care, pathology, newborns, mikroneurology and neurology.