

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»  
Ордена Трудового Красного Знамени  
Медицинский институт им. С. И. Георгиевского

Ислямова Ирина Евгеньевна

**ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ  
ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ  
С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**

Научно-квалификационная работа

Аспирант 3-го года обучения кафедры педиатрии, физиотерапии и  
курортологии:

Направления подготовки 31.06.01 Клиническая медицина

Профиль Педиатрия

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор Каладзе Н.Н.

г. Симферополь, 2024 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1. Современные представления об особенностях перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных с малой массой тела при рождении.....	16
1.1.1. Особенности перивентрикулярных поражений белого вещества головного мозга у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы.....	18
1.1.2. Особенности одностороннего поражения головного мозга у преждевременно рожденных детей, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы.....	21
1.2. Прогностические методы определения отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей с малой массой тела при рождении.....	23
1.2.1. Нейровизуализирующие маркеры последствий перенесенного перинатального поражения нервной системы у преждевременно рожденных детей.....	24
1.2.2. Маркеры отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей.....	26
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	28
2.1. Характеристика исследованных лиц.....	28
2.2. Методы исследования.....	33
2.2.1. Инструментальные методы исследования.....	33
2.2.2. Функциональные методы исследования.....	35
2.2.3. Нейрофизиологические методы диагностики. ....	36
2.2.3. Статистическая обработка материала .....	37
Глава 3. Результаты собственных исследований .....	38

3.1. Клинико-неврологические особенности у недоношенных новорожденных с малой массой тела при рождении.....	38
3.2. Морфологические изменения головного мозга у преждевременно рожденных детей с малой массой тела при рождении.....	40
3.3. Изменения биоэлектрической активности головного мозга у недоношенных детей с малой массой тела при рождении .....	45
Заключение.....	48
Практические рекомендации .....	52
Перечень сокращений и условных обозначений.....	53
Список литературы.....	54

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Перинатально обусловленные поражения центральной нервной системы (ЦНС) у преждевременно рожденных детей, различного срока гестации, объединяют в большую многофакторную группу патологических состояний. Наибольший процент поражений центральной нервной системы приходится на долю детей, рожденных раньше своего гестационного срока, имеющих малую массу тела при рождении, а так же экстремально низкую массу тела при рождении. По данным различных авторов (Петрухин А.С., Немкова С. А. Гусева В.И.), отдаленные осложнения повреждений центральной нервной системы можно отследить в более позднем возрасте. За последние несколько лет установлено, что около 5,1 % детей, проживающих на территории Республики Крым, имеют статус детей с ограниченными возможностями, большинство причин такого состояния были вызваны различными патологическими состояниями, возникшими в перинатальный период. Также некоторые авторы (Барашнев Ю.И., Володин Н.Н., Заваденко Н.Н.), выделяют несколько вариантов течения и исходов перинатального поражения центральной нервной системы: органическое поражение центральной нервной системы с тяжелым поражением моторной функции головного мозга, которое в большинстве случаев сопровождается дефектом интеллектуального развития от легкой до тяжелой степени.

Примером может быть церебральная дисфункция (ЦД) различной степени выраженности, органическая церебральная недостаточность резидуального типа (ОЦН). Все эти поражения нервной системы пренатально обусловлены повреждением клеток головного мозга, в большинстве своем на ранних этапах развития, и представляют собой большую группу состояний с различным течением (Бадалян И.О., Семенова К.А., Куренков А.Л.). Перинатально обусловленные ишемически-гипоксические повреждения ЦНС у детей, рожденных преждевременно, могут в дальнейшем проявляться как в

виде очагового поражения нервной системы, так и неврологической симптоматикой общего характера, которая в свою очередь проявляется внутричерепным повышением давления, симптоматикой вегето-астенической дисфункции, а также неврозоподобными состояниями (Володин Н.Н., Коваленко В.А, Барашнев Ю. И., Буркова А.С.). К таким группам патологических состояний могут быть отнесены: нарушения слуха отоневрологического характера, ретинальные нарушения (Новикова Л.Н. Володин Н.Н., Королева И.В.). У таких детей нарушения церебральной функции проявляется клинико-лабораторными данными в виде незрелости и несостоятельности высших психических функций в более старшем возрасте (Пальчик А.Б., Халецкая О.В., Чутко Л.С., Трошин В.М.). Такие проявления становятся более выраженными в позднем возрасте, к примеру, у детей более старшего возраста, при становлении когнитивных функций, отмечаются трудности в процессах обучения, снижение памяти и концентрации внимания, а также ментальные расстройства различной степени выраженности. В связи с вышеизложенным актуальность данной темы крайне высока, и распространенность в последние годы нарушений неврологического характера у детей, которые столкнулись с ишемически-гипоксическим повреждением (ГИП) нервной системы в перинатальном периоде, сохраняется на довольно значительном уровне. Несмотря на объем мер оказания помощи на этапах социализации и реабилитации, такие детей в дальнейшем сохраняют высокий риск инвалидизации, что представляет собой большую социальную и экономическую проблему в обществе. В связи с этим, одним из необходимых направлений является реабилитация с углубленной психологической диагностикой, а также изучение нейрофизиологических особенностей, что, в свою очередь, позволит определить грамотный подход к стратегии дальнейшего лечения.

Реабилитация в более раннем периоде у данной группы детей позволяет максимально компенсировать мозговую дисфункцию, что

увеличивает темпы когнитивного роста, и, как следствие, улучшает неврологический прогноз в дальнейшем, способствует более выраженной социальной адаптации (Скворцов И.А., Пальчик А.Б., Халецкая О.В., Ермоленко Н.А.).

Учитывая, что больше 10 % всех детей рождаются раньше предположительного гестационного срока, способы и методы выхаживания и реабилитации в дальнейшем таких детей, в большинстве стран мира, являются одним из приоритетных направлений современной медицины и здравоохранения. В нашей стране, несмотря на внедрение методов оказания высокотехнологической медицинской помощи на раннем этапе выхаживания недоношенных новорожденных детей с малой и экстремальной массой тела, причинами инвалидизации все же являются неврологические расстройства различной степени тяжести в высоком процентном отношении. Весомая составляющая причин из этой группы может проявлять себя и в более отдаленном периоде жизни – в виде задержки периода адаптации, социализации, нарушений нервно-психического развития, когнитивных дефицитов различной степени выраженности. На сегодняшний день частота встречаемости отдаленных исходов перинатального поражения нервной системы может варьировать от 1,0:1000 до 9,5:1000 от всех новорожденных. Среди них около 18 % всех детей с неврологическим диагнозом имеют какие-либо психомоторные и поведенческие нарушения различной степени выраженности. Среди этой группы детей большой процент составляют дети с нарушением периода адаптации.

Значимыми последствиями и осложнениями, возникшими в раннем периоде у данной группы пациентов, могут быть такие состояния как: внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) вследствие незрелости герминативного матрикса, а также формирование перивентрикулярной лейкомаляции, связанной с нейро-аксональным разрывом нервных волокон.

За последние десятилетия исследования темы, посвященные особенностям и отдаленным последствиям ишемически-гипоксического поражения нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста, занимают существенное место. Однако число прогностических маркеров отдаленных последствий перинатально обусловленного повреждения центральной нервной системы у детей с малой и экстремально малой массой тела при рождении является ограниченным, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день проблема нарушений психомоторного развития и поведенческого спектра расстройств у детей составляет большой процент в доле всех детей с диагнозом инвалидность. Недостаточная оценка объективных клинико-диагностических и прогностических критериев, перинатально обусловленных патологией нервной системы у недоношенных детей с малой и экстремально малой массой тела, позволяет не всегда в должной мере отобразить истинную частоту распространения патологии среди всей выборки детей с повреждением нервной системы различной степени выраженности (Александрова В.А., Гусева В.И., Макаров Е.А.). Как известно, перинатально обусловленные поражения нервной системы, не всегда могут протекать в виде классической клинической картины, а зачастую проявляют себя волнообразно и могут манифестировать в более отдаленном возрасте, проявляться более выражено в критические периоды развития нервной системы ребенка (Скворцова А.И., Крукович Е.В., Ермоленко Н.А.). По данным многих авторов, именно ранний дошкольный период может быть своего рода критическим в данном случае. Этот период характеризуется становлением, активным развитием аналитической функции полушарий головного мозга, возникновением действий целенаправленного характера, активацией роли 2й сигнальной системы, что, в свою очередь,

способствует более успешной социализации ребенка и адаптации в обществе. (Крукович Е.В., Барашнев Ю.И.; Скворцов И.А., Ермоленко Н.А.). Практически все имеющиеся в настоящее время исследования посвящены раннему школьному периоду становления высшей нервной деятельности у ребенка, а работ, которые были бы связаны с изучением влияния перинатального поражения нервной системы различного генеза в неонатальном периоде у преждевременно рожденных детей с малой и экстремально малой массой тела, практически нет. В связи с этим, актуальность проблемы реабилитации детей с перинатально обусловленными поражениями нервной системы определяется не только потребностью в более детальном изучении клинических особенностей и нейрофизиологических отклонений, но и необходимостью разработки плана по дальнейшей реабилитации и социализации данной группы пациентов.

Таким образом, несмотря на объем проводимых исследований по изучению центральной нервной системы и ее патологии у детей различных возрастных групп, все же сохраняется проблема поиска диагностических критериев, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований для решения проблемы последующей реабилитации, социализации данной категории пациентов в современном обществе.

**Цель исследования** заключается в изучении особенностей клинического течения, нейрофизиологии и нейропсихологии нервной системы у недоношенных детей с малой масса тела при рождении, в выявлении прогностически неблагоприятных критериев у данной группы пациентов.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить варианты и типы течения перинатального повреждения центральной нервной системы у детей, рожденных раньше предполагаемого срока и имеющих малую массу.



2. Выявить особенности биоэлектрической активности головного мозга, скоростных показателей кровотока и ликвородинамики у недоношенных новорожденных с малой массой тела при рождении.

3. Оценить развитие нейропсихической функций у недоношенных новорожденных детей, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы.

4. Установить особенности изменения двигательного-рефлекторного развития у детей, рожденных раньше срока и имеющих малую массу тела при рождении.

5. Разработать патогенетически обоснованные методы реабилитации у данной группы детей.

### **Научная новизна**

Впервые установлена взаимосвязь между степенью выраженности структурных изменений головного мозга (компьютерная томография головного мозга (КТ ГМ), магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ), нейросонография (НСГ) при перинатально обусловленных повреждениях центральной нервной системы и изменениями в биоэлектрической активности мозга, выявленными при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) у недоношенных новорожденных с малой массой тела при рождении.

Установлена объективная картина состояния нейро-мышечного развития у недоношенных детей с малой массой тела при рождении, их динамика в период новорожденности в сравнении с нормальными показателями.

Разработан патогенетически обоснованный подход к дальнейшей реабилитации и социализации таких детей в обществе.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Данные, которые были получены в результате исследования, указывают на распространенность различных форм перинатального поражения центральной нервной системы у преждевременно рождённых детей с малой массой тела при рождении. Это в свою очередь позволило оценить объем медико-социальной помощи таким детям в дальнейшем. Выявленные типы клинического течения патологии центральной нервной системы у преждевременно рождённых детей, перенесших перинатально обусловленное поражение центральной нервной системы, дали возможность более объективно и детально выбрать вариант подхода к дальнейшим реабилитационным мероприятиям.

По результатам работы были выявлены группы риска в плане развития неврологических особенностей в максимально раннем периоде и их оценка. Полученные результаты способствуют внедрению необходимых мероприятий лечебно-диагностического и профилактического характера в максимально ранние сроки с момента выявления неврологического дефицита. Такой подход к проблеме выявления недоношенных новорожденных детей с перинатально обусловленным поражением центральной нервной системы позволит максимально своевременно и эффективно проводить в дальнейшем реабилитационные мероприятия.

## **Методология и методы исследования**

Компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ).

Исследование выполнялось согласно стандартам протокола обследования новорожденных с помощью программ компьютерного комплекса с использованием записи ЭЭГ с последующей регистрацией основных волн биоэлектрической активности головного мозга (альфа-, бета-, дельта-, тета- ритм) и регистрацией сигналов различной амплитудной частоты.

Транскраниальная доплерография при проведении нейросонографии. НСГ проводилась на ультразвуковом приборе фирм Midrey, SanoSaote, с возможностью использования режима цветовой доплерографии. Для проведения исследования были использованы линейный и микроконвексный датчики с непрерывным, импульсно-волновым излучением, с частотой от 2,5 до 7 МГц. В результатах оценивалась доплерография с выявлением срединной линейной скорости кровотока, а так же были визуализированы морфологические особенности изменений структур головного мозга и особенности ликвородинамики.

Методы нейровизуализации (КТ и МРТ). С целью верификации структурных изменений и поражений головного мозга использовались такие методы: КТ ГМ и МРТ ГМ, которые были проведены у 10 детей с перинатальным повреждением центральной нервной системы.

При визуализации картины КТ и МРТ были проанализированы диффузно-очаговые изменения серого и белого вещества головного мозга, состояние желудочков мозга и субарахноидального пространства, выраженность степени поражения данных изменений, а также исключались присутствие различных врожденных аномалий и пороков развития головного мозга.

#### Статистические методы

Статистические методы обработки полученных результатов включали использование стандартных методик программного обеспечения с помощью MicrosoftExcelXP, Statistica 7,0. Результаты оценивались в корреляционной взаимосвязи между группами, с использованием независимых выборок по каждому из изучаемых показателей с помощью критериев Стьюдента.

Данное исследование относится к открытому рандомизированному клиническому исследованию, объектом которого явились

110 недоношенных детей с гестационным возрастом 28-32 недели и весом 1000-1500 с подтвержденным пренатальным повреждением центральной нервной системы различной степени выраженности.

Исследования базировались на изучении особенностей перинатального повреждения ЦНС у детей, рожденных раньше положенного срока в Республике Крым, в условиях Республиканского Перинатального центра. В исследовании также были выявлены факторы риска развития неврологических нарушений с использованием различных таблиц и шкал; были проведены клиничко-лабораторное, инструментальное исследование, а также неврологическое обследование с использованием нейрофизиологических методов. Всем детям с ПР ЦНС было проведено стандартное лечение, целью которого было протезирование жизненно важных функций и минимизирование возможных осложнений.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Структурные изменения белого вещества головного мозга и ишемически-гипоксические поражения морфологии серого вещества головного мозга, возникшие в перинатальном периоде у недоношенных новорожденных детей с малой массой тела при рождении, показывают большую как клиническую, так и диагностическую значимость в раннем неонатальном периоде ( $r = 0.86$ ;  $p < 0.0001$ ), а также небольшое значение в прогностической ценности в период более позднего становления нервной у детей ( $r = 0.35$ ;  $p < 0.0001$ ).

2. Показатели функциональной активности головного мозга при проведении ЭЭГ продемонстрировали высокий диагностический критерий при определении осложнений повреждения нервной системы, перинатально обусловленной у детей, рожденных раньше предполагаемого срока гестации ( $r=0.80$ ,  $p < 0.001$ ). В то время как нарушения биоэлектрической активности головного мозга, в виде

депрессии дельта ритма, эпизодов асинхронии, нестабильности амплитуды ритма с периодами изопотенциальной линии более 30 секунд, показывают диагностический критерий средней значимости ( $r=0.6$ ,  $p < 0.0001$ ).

3. Корреляционная взаимосвязь между степенью незрелости, тяжести перенесенного ишемического повреждения головного мозга и степенью выраженности нарушений психомоторного развития в раннем неонатальном периоде средней значимости ( $r=0.65$ ,  $p < 0,0001$ ).

### **Структура и объем работы**

Данная научно-квалификационная работа включает: введение, основную часть, результаты исследования, выводы, список условных обозначений и список литературы, который включает в себя источники как на русском языке, так и материалы иностранных публикаций.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Многие авторы приходят к выводам, что перинатальные поражения центральной нервной системы у преждевременно рожденных детей включает в себя не только нарушение функции высшей нервной системы, но и структурно-морфологические изменения головного мозга, которые могут быть различного происхождения, отличительной чертой которых является, то что все они возникли в период беременности, родов и первых недель жизни ребёнка (Лобанов Л.В., 2000). По своему этиологическому происхождению и типам течения все перинатально обусловленные поражения центральной нервной системы и мозга можно разделить на:

- ишемически-гипоксические – могут проявляться как результат недостаточного поступления, утилизации кислорода в организм плода в период беременности и родов. Делятся, в свою очередь, на гипоксию плода длительного, хронического характера либо острую асфиксию новорожденного;

- возникшие в результате травматического повреждения на одном из этапов родоразрешения;

- смешанные, которые включают гипоксические и травматические поражения центральной нервной системы новорожденных.

Критериями для установления диагноза перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей с малой массой тела могут быть как подтвержденные структурно-морфологически, так и функциональные отклонения от нормальных значений показатели, которые могут варьировать в зависимости от причин их возникновения, массы тела и гестационного возраста новорожденного ребенка. Так, ряд авторов, таких как Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, уделяют пристальное внимание данной патологии, поскольку последствия перинатального поражения центральной нервной системы занимают одно из

ведущих мест в структуре неврологических нарушений и патологических состояний у новорожденных детей различного срока гестации, могут сопровождаться высоким риском ранней инвалидизации и, как следствие, становиться одной из причин смертности в неонатальном периоде.

Как показывает практика, отдаленные неблагоприятные последствия и исходы в виде неврологического дефицита различной степени выраженности у преждевременно рождённых детей, которые потребовали с первых минут жизни оказания реанимационной помощи в условиях родильного зала, операционной и ОРИТН, в дальнейшем представляют весьма значимую социальную и экономически затратную проблему (Баранова А.А., 2015). Преждевременные роды составляют около 11,2 % всех родов в мире, из них 10% ГВ 28–31 недель и 4% недоношенных ГВ менее 28 недель. Это составляет почти 15 миллионов детей в год согласно данным Harrison M.S. 2020 г, и цифра продолжает расти, как считает автор.

Несмотря на то, что на сегодняшний день при своевременном выявлении факторов риска преждевременных родов, а также несмотря на высокий процент использования современных методов выхаживания и технологий лечения детей с малой массой тела при рождении раньше срока в условиях ОРИТН, средний показатель распространенности неврологических нарушений различной степени выраженности сохраняется на высоком уровне (Эвенсен К. А., 2020 г.). Э.Фанзал и соавторы в своих исследованиях в 2020-2021 гг. выявили минимальный уровень жизнеспособности, и, как следствие, выживаемости у детей, рожденных в сроке гестации менее 22 недель, и порядка 50 % выживаемость у детей с экстремально низкой массой тела и скором гестации до 24 недель.

Исследования, которые проводились на базе Викторианского исследовательского института, на протяжении последних десятилетий, выявили процентное соотношение в пользу увеличения выживаемости среди детей с массой тела до 1000 г с 38 % в 1985 г. до 57 % в 1991 г. Этот

показатель с каждым годом растет и на сегодняшний день составляет более 85 % согласно последним статистическим данным ВОЗ (2021-2022г).

Современные методы выхаживания новорожденных детей, оказание высокотехнологических методов реанимационной помощи в неонатологии создает благоприятные условия на всех этапах оказания помощи детям, рожденным раньше срока с малой и экстремально малой массой тела. В связи с вышесказанным критерии живорожденности пересмотрены, и на сегодняшний день жизнеспособным можно считать рождение ребенка в сроке не менее 22 недель гестации. D.Wilson-Costello и соавторы утверждают, что на базе перинатального центра в Кливленде, выживаемость младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении в период с 1990-1998 гг. по 2001-2002 г. увеличилась на 80-85%; на каждые 100 детей, рожденных с малой и экстремально малой массой тела в период 2001–2002 гг. выживаемость составляла 19 детей.

### **1.1 Современные представления об особенностях перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей с малой массой тела при рождении**

Перинатально обусловленное повреждение нервной системы у недоношенных детей – многофакторное состояние, включающее в себя много компонентов, такие как нарушения функции и/или структурные повреждения головного мозга различного происхождения, которые могли возникнуть в период беременности, родов и первой недели жизни ребёнка в результате различных причин (Лобанов Л.В., 2000).

К типичным вариантам осложнений в виде последствий перинатально обусловленного повреждения нервной системы у детей относятся: нарушения когнитивного развития различной степени выраженности, нарушения ментального состояния ребенка, двигательные-рефлекторные



поражения, перивентрикулярная лейкомаляция, эпилептический статус различной степени выраженности, гидроцефальный синдром, синдром вегетовисцеральной дисфункции, а также минимальная церебральная дисфункция, которая, в свою очередь, может проявляться синдромом дефицита внимания либо же гиперактивности ребенка.

В более отдаленном периоде у детей, столкнувшихся с перинатальным поражением центральной нервной системы, могут отмечаться нарушения адаптации к условиям внешней среды, которые проявляются когнитивными и ментальными расстройствами, поражением речевого спектра, нарушениями в поведении, невротоподобными и астеническими проявлениями, синдромом гиперактивности и гипервозбудимости, нарушением адаптации в обществе, проявлением вегетативно-висцеральных функциональных нарушений и рядом других осложнений.

Следует помнить, что при раннем выявлении рисков, связанных с повреждением нервной системы у детей, рожденных раньше срока, в большинстве случаев их можно минимизировать, и дети, в дальнейшем, при своевременной реабилитации, могут жить полноценной жизнью, быть социально адаптированными к условиям внешней среды.

В своих исследованиях американский нейрофизиолог Маргарет Кеннард установила взаимосвязь между воздействием повреждающего фактора на клетки головного мозга и характеристикой возникших осложнений в более раннем периоде формирования нервной системы. Данные исследования были объединены под сборным названием «метод Кеннард», который указывал на минимальное проявление повреждений клеток головного мозга в более раннем гестационном возрасте. Исследования позволили установить корреляционную взаимосвязь двигательных нарушений при одностороннем поражении серого вещества головного мозга у млекопитающих приматов в зависимости от возрастной группы. Данные результаты были применены и для исследования развития и формирования

головного мозга у детей, для оценки факторов, оказывающих повреждающее влияние на клетки головного мозга. Однако Дюваль Дж., Браун и соавторы, в своих трактатах о повреждении мозга и влиянии на IQ, опровергли тот факт, что дети со структурными поражениями головного мозга быстрее восстанавливаются, нежели более взрослые особи. Данное исследование позволило выделить следующие принципы формирования критериев поражения нейронов в зависимости от срока гестации, глубины поражения и возрастных особенностей.

Результаты МРТ и КТ у детей с перенесенным поражением центральной нервной системы показывают, что наиболее частыми поражениями у детей являются ВЖК, субархноидальные кровоизлияния (САК), церебральная ишемия и, как следствие, развитие перивентрикулярной лейкомаляции.

В структуре перинатально обусловленных поражений головного мозга следующие состояния: диффузные поражения серого (коркового) вещества головного мозга (более чем в 18 % случаев), поражения таламического отдела головного мозга (10 %) и очаговые поражения коры головного мозга (менее 10 %). В свою очередь, следует отметить, что у около 12 % всех детей с перинатально обусловленным повреждением нервной системы имеют место морфологические поражения головного мозга при проведении КТ и МРТ головного мозга и МРТ шейного отдела.

### **1.1.1 Особенности перивентрикулярных поражений белого вещества головного мозга у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы.**

Поражения перивентрикулярной зоны головного мозга являются более характерными для ранних недоношенных детей со сроком гестации 24-32 недели (Шимченко Е.В., 2017). Такие поражения структур головного

мозга характеризуются усилением эхогенности, более выраженной в перивентрикулярной зоне головного мозга, при проведении нейровизуальных методов обследования, к которым относятся НСГ с линейной доплерографией.

Результаты обследования данной группы детей установили взаимосвязь между очаговыми структурными поражениями головного мозга развитием гипоксически-ишемического поражения с последующей трансформацией в кистозную перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ). В качестве одного из вариантов отдаленного последствия перинатального поражения центральной нервной системы в большом проценте случаев авторы называют детский церебральный паралич (ДЦП) (Митиш М.Д., 2004).

Перивентрикулярная лейкомаляция относится к наиболее изученному состоянию при ГИП ЦНС у детей различного гестационного возраста. Более частое распространение неврологических поражений со схожей между собой симптоматикой довольно часто приводит к гипердиагностике, так как зачастую любые структурные изменения в области белого вещества головного мозга в виде кистозных образований могут быть расценены как перивентрикулярная лейкомаляция, в связи с чем ПВЛ следует рассматривать как обособленную и специфическую форму – отдельно стоящую нозологию. Характерной чертой ПВЛ может служить возникновение мелких очагов поражения вещества головного мозга в виде некроза, преимущественно коагуляционного типа, в области перивентрикулярных зон больших полушарий головного мозга. Эти очаги в большинстве случаев могут находиться в симметричных отделах структур вещества головного мозга, в 5-6 мм от эпендимальной оболочки боковых желудочков. При ПВЛ возникновение спастического пареза нижних конечностей может быть связано с вовлечением в процесс как восходящих, так и нисходящих ассоциативных путей головного мозга. Но в целом, ПВЛ редко встречается у недоношенных детей с малой массой тела. Это

состояние все же в большей мере характеризует повреждение церебрального звена более зрелых новорожденных детей и может проявлять себя в качестве отдаленных осложнений поражения ЦНС у более поздних недоношенных детей и детей с нормальной массой тела при рождении. Возникает ПВЛ преимущественно интранатально; антенатальное поражение у ранних преждевременно рождённых детей с малой массой тела при рождении встречается довольно редко. Однако это не исключает его возникновения при нарушении церебрального кровотока у ранних недоношенных детей по типу гипоперфузии при таких патологических состояниях как интраназальная асфиксия различной степени тяжести, затяжное, повторяющиеся апноэ, состояния, сопровождающиеся шоком различной этиологии, сепсис, необходимость в длительной вентиляции легких при тяжелом поражении легочной ткани, а также при различных врожденных пороках развития.

Многие данные указывают на более высокий риск развития церебральной ишемии при перинатальном повреждении отделов головного мозга заднечерепной ямки, нежели при повреждении лобных долей головного мозга. Кроме вышесказанного, тяжелые последствия церебральной ишемии и перивентрикулярной лейкомаляции имеют прямую зависимость от степени выраженности кистозных трансформаций вещества головного мозга. Так, кисты очагового характера могут быть причиной двустороннего ДЦП с диплегическим распределением, в то время как кисты, занимающее более обширную площадь, приводят к возникновению квадриплегического распределения (Митиш М.Д., 2004).

В настоящее время все типы ГИП ЦНС могут быть подразделены на следующие подтипы, согласно классификации В.В. Власюка, которая строится на принципах морфологической дифференцировки.

1. Морфологические изменения головного мозга с большим вовлечением серого вещества, к которому может быть отнесен очаговый и диффузный некроз.

2. Морфологические поражения белого вещества, которое в свою очередь делятся на полный и неполный некроз.

3. Смешанные структурные поражения вещества головного мозга, такие как инфаркты вещества головного мозга и мультикистозные энцефаломалиции.

Выявление изменений в структуре головного мозга при перивентрикулярной лейкомаляции может быть выполнено при проведении НСГ (и зависит от сроков его проведения). На протяжении первых 3 недель жизни отмечается выраженное повышение эхогенности перивентрикулярных зон – ранняя, докистозная стадия ПВЛ. При проведении НСГ, как правило, эхогенность перивентрикулярных зон сопоставима с плотностью сосудистых сплетений и симметрична с обеих сторон. В случаях асимметричности поражения сторон, их дислокации, нечеткости и асимметрии границ следует думать о возможности возникновения кровоизлияний вследствие незрелости герминативного матрикса и сосудистой стенки. При проведении дифференциальной диагностики ПВЛ с другими структурными повреждениями вещества мозга, следует всегда помнить, что повышение эхогенности в перивентрикулярной зоне может быть не только начальной стадией ПВЛ, но и одним из проявлений структурных поражений с геморрагическим компонентом.

### **1.1.2. Особенности одностороннего поражения головного мозга у преждевременно рождённых детей, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы.**

Чаще всего возникновение одностороннего поражения нервной системы в виде перивентрикулярного геморрагического инфаркта характерно для детей с гестационный возрастом (ГВ) 24-32 недели. В то время, как более поздние недоношенные дети, со сроком гестации 34-36 недель склонны к

возникновению поражений, связанных с нарушением церебрального кровотока, чаще всего в бассейне средней мозговой артерии, которые проявляют себя в виде гипо- или гиперперфузии. Этот аспект более детально можно выявить при проведении краниальной доплерографии сосудов головного мозга. Данные поражения можно включить в группу перинатально обусловленных поражений головного мозга одностороннего спектра повреждения. В некоторых случаях отмечается сочетание одностороннего повреждения и повреждения головного мозга с обеих сторон, в соотношении 3:1.

Профессор-эпилептолог Мартин Штаудт в многочисленных исследованиях и в своих трактатах описывал взаимосвязь между морфологическими особенностями при одностороннем поражении церебральных клеток и временем возникновения патологического очага, а также течением церебральной ишемии и частотой распространения данного отклонения в зависимости от гестационного возраста ребенка. В соответствии с данными, полученными в результате исследования, была выявлена корреляционная взаимосвязь между ипсилатеральной кортикоспинальной проекцией и гестационным возрастом новорожденного. Таким образом, чем меньше составлял гестационный возраст пациента, тем более высока была вероятность кортикоспинальной проекции.

## **1.2. Прогностические методы определения отдаленных последствий перинатального повреждения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей с малой массой тела при рождении**

Поиск наиболее ранних диагностических критериев у детей после перенесенного перинатально обусловленного повреждения нейронов, с точки зрения прогностики отдаленных последствий, является предпочтительным и необходимым действием в течение первого года после рождения (Пальчик А.Б., 2000, 2011; Кешишян Е.С., 2004). Эта необходимость продиктована фактом, что в этот период на первый план выходит двойная неокортикальная схема, со своими блоками нейрональной подложки в кортикальной пластине, которая со временем, как правило, замещается общей схемой развивающихся сетей в кортикальной пластине. Также морфология мозжечка имеет способность к существенным изменениям в период своего развития. Учет этих данных необходим для диагностики нейробиологических изменений.

Особенности нервной системы, сменяющиеся в зависимости от возрастного влияния, могут в свою очередь проявляться в виде так называемой нейрональной дисфункции.

Степень оценки изменений структур головного мозга имеют большое значение для прогнозирования морфофункциональных повреждений перинатального генеза в раннем детском возрасте, которые в свою очередь могут манифестировать в виде осложнений различной степени выраженности.

Наряду с функциональными методами исследования интерес представляет поиск биохимических маркеров повреждения, к кандидатам в которые следует отнести медиаторы и их метаболиты, ввиду их значительного влияния на формирование психических и когнитивных функций. Интерес в этом отношении представляет, например,

дофаминергическая система, поскольку изменения в ней связаны с нарушением психического развития и когнитивного спектра (Барашнев Ю.И., 2001, 2002).

Множество исследований продемонстрировали взаимосвязь когнитивных нарушений с наличием морфологических изменений при нейровизуализации путем проведения ультразвукового доплеровского исследования сосудов головного мозга и структурных изменений самого вещества головного мозга.

Адекватное и своевременное применение методов оценки последствий перинатально обусловленного поражения нервной системы у детей на этапе прогностического моделирования дает возможность улучшить выбор стратегии ведения данной группы пациентов в дальнейшем, на этапе реабилитации. К данной группе методов оценки структурных изменений головного мозга следует отнести нейровизуализацию с использованием НСГ, КТ, МРТ. К данной группе можно отнести также общеклинический метод обследования с более детальным изучением неврологического статуса и оценкой нейрофизиологических функций, неврологические и нейромоторные обследования, нейрофизиологические шкалы.

### **1.2.1. Нейровизуализирующие маркеры последствий перенесенного перинатального поражения нервной системы у преждевременно рождённых детей.**

Стоит отметить, что все новорождённые, вне зависимости от гестационного возраста и массового показателя развития детей, оцениваются, помимо общеклинического и неврологического осмотра, так же на наличие структурных отклонений от нормальных значений. Для этого используют нейровизуализацию, к которой можно отнести как проведение КТ, МРТ, так и проведение нейросонографии с оценкой скоростных показателей



церебрального кровотока. Стоит также отметить, что именно эти методы обследования имеют большое прогностическое значение, и являются незаменимыми при оценке состояния детей, рождённых раньше положенного срока. НСГ с проведением доплерографии достаточно четко может показать выраженные поражения белого вещества в перивентрикулярных зонах головного мозга, геморрагические повреждения, а также кистозную трансформацию структур головного мозга.

Для более детального исследования рекомендуется проводить нейросонографическую оценку структур мозга в динамике, в момент поступления, в первые 72 часа, и, при наличии показаний, в более короткие сроки. Специфичность данного метода весьма велика и составляет более 90 %, что позволяет использовать данный метод в оценке тяжести перинатального поражения центральной нервной системы.

Компьютерная томография относится к предпочтительным методикам визуализации для более детальной верификации структурных поражений головного мозга, у детей, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы различной степени выраженности. Стоит учесть, что данный метод визуализации является весьма специфичным, и имеет высокую чувствительность. Также стоит отметить, что на сегодняшний день большое значение придается использованию магнитно-резонансной томографии и спектроскопии, которая может дать более детальную картину микроскопической структуры клеток белого и серого вещества головного мозга, что наиболее важно у детей при диагностическом поиске органической патологии.

Также следует отметить, что при проведении ЭЭГ, непрерывная фоновая активность головного мозга, с амплитудой от 25 до 100 мкВ и частотой до 2 Гц, является нормальной картиной регистрации ЭЭГ у новорождённого ребенка, с периодом преобладания сна над бодрствованием.

ЭЭГ паттерн у преждевременно рождённых детей в виде альфа-щетки является наиболее физиологичным и специфическим показателем активности клеток головного мозга.

### **1.2.2. Маркеры отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей.**

Определение неврологического статуса ребенка направлено на выявление особенностей психомоторного развития в отсроченном периоде жизни детей, рождённых раньше срока и столкнувшихся с перинатальным повреждением центральной нервной системы. С этой целью проводят катамнестическое наблюдение за детьми до 3х летнего возраста и комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование групп пациентов данной категории. К шкалам для определения мышечно-постурального тонуса относят шкалу INFANIB, а так же шкалу нервно-психического развития новорожденных — BSID-II (Bayley Scales of Infant Development 2-nd ed).

Шкала INFANIB включает в себя тестовый контроль, который состоит из 20 пунктов и оценки шкалой от нуля до пяти баллов, которые по итогу суммируются. Диапазон оценки включает в себя 3 шкалы: нормальное значение, транзиторное нарушение и патология.

Шкала BSID-II показывает оценку качественного и количественного уровня психоневрологического развития ребенка. Сумма баллов, набранных в результате пройденного теста, равна общей сумме полностью выполненных заданий, которые по итогу регистрируются в центильных таблицах. На 2м этапе проведения данного исследования, рассчитывается индекс, который соответствует психическому и двигательному развитию. По итогу полученных баллов делаются выводы об определенном нервно-психическом

и психомоторном уровне развития обследуемого ребенка и его соответствии возрастной группе.

Тестирование по BSID-II подразделяет всех детей на группы, согласно количеству набранных баллов в сумме:

- 1) > 116 баллов соответствует детям с ускоренным развитием;
- 2) > 85 баллов, но < 116 баллов – оптимальное по всем параметрам развитие;
- 3) < 85 баллов соответствует пограничному расстройству.

Дети от 2х месяцев до 2х лет могут быть обследованы с помощью KID scale (Kent infant development scale), которая практически идентична Кентской шкале оценки развития детей. Данная методика позволяет оценить двигательную, когнитивную и социальную сферу развития ребенка.

Следует отметить, что оценка нервно-психического и психомоторного развития ребенка обязательна во всех лечебных учреждениях, полученные результаты дают возможность не только качественно и прогностически обоснованно оказывать помощь данной группе детей, но и значительно улучшить качество их жизни, путем выбора программы ранней реабилитации для таких детей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика исследованных лиц

Во время проведения исследования были соблюдены все морально-этические нормы, а также положения Хельсинкской декларации (1964 г, дополненной 2013 г.), соблюдались этические принципы, согласно ст. 24 Конституции РФ. В исследование были включены пациенты с письменного разрешения законного представителя. Работа выполнена на базе Крымского Республиканского Перинатального Центра. Группа контроля включала 110 недоношенных детей с гестационный возрастом 28-32 недели и весом 1000-1500 гр, сопоставимых по полу, возрасту и этническим данным.

Исследование включало данные неврологического, нейрофизиологического, нейропсихофизиологического обследования, а также клиничко-лабораторные результаты. Исследования проводились в несколько этапов: сразу после рождения, в первую неделю жизни и перед выпиской из Перинатального Центра. Также большинство детей динамически наблюдаются в возрасте 2,5-3 лет.

Всем пациентам проводились общеклиническое исследование, определение нейрофункциональной составляющей развития, оценка с определением уровня тяжести двигательно-рефлекторных нарушений в детском возрасте согласно шкале двигательных функций с учетом дифференцировки по возрастной градации, НСГ, в некоторых случаях компьютерная томография головного мозга и магнитно-резонансная томография головного мозга.

В исследование были включены дети, рожденные в сроке гестации 28-34 недель, с весом 1000-1500 г. дети, которые стартово получали интенсивную терапию, такую как: инотропную поддержку, протезирование дыхательной функции в режиме «постоянное положительное давление в

дыхательных путях» (Constant Positive Airway Pressure – CPAP), неинвазивной вентиляции легких и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с контролем дыхательного объема; дети с выявленными симптомами поражения инфекционного характера; а также дети, имеющие другие патологии.

При поступлении в отделение пациентов делили на подгруппы в соответствии со сроком гестации: 28-30 нед, 31-32 нед, 32-34 нед.

Масса тела новорожденных детей на момент рождения варьировала в пределах от 1000 до 1500 г (таблица 1).

Таблица 1. Соотношение массы тела при рождении к гестационному возрасту обследованных детей. (А/Ч – абсолютное число)

Масса тела при рождении	Основная группа (n=110)						Контрольная группа (n=90)					
	29 недель		30 недель		31 неделя		32 недели		33 недели		34 недели	
	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%
1000-1500 г	10	19,8	19	12,4	5	8,5	7	4,9	8	5,2	7	28,8
>1500 г	17	18	22	10	35	30,5	20	18,5	27	26,3	18	5,4
Всего	27	37,8	39	24,4	40	49	27	23,4	35	31,525		34,2

В исследование не были включены дети, рожденные в сроки гестации < 28 недель и > 36 недель; критериями исключения были также: наличие наследственных заболеваний различного генеза, дети со ЗВУР (задержка внутриутробного развития); наличие врожденных пороков развития.

В ходе проведенного исследования была установлена информация о матерях, родивших раньше срока, а именно: их возрастная дифференцировка, наличие/отсутствие экстрагенитальной патологии, заболеваний хронического

характера, вредных привычек и иных особенностей. Изучался акушерский анамнез, согласно которому были получены данные об особенностях течения беременности и родов. Группы риска, которые были использованы в шкале, соответствовали индексу возможных перинатальных осложнений.

Проводилось ранжирование пациентов по гендерному признаку. В исследовании основной и контрольной групп преобладали девочки (таблица 2).

Таблица 2. Распределение детей по гендерному признаку

Пол новорожденных детей	Основная группа (n=110)						Контрольная группа (n=90)					
	29 недели		30 недель		31 недель		32 недели		33 недель		34 недель	
	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%
Мужской	7	7,8	12	13,2	15	16,5	11	9,9	13	11,7	23	20,7
Женский	20	23	20	22	25	27,5	16	14,4	22	19,8	15	13,5
Всего	27	30,8	32	35,2	40	44	27	24,3	35	31,5	38	34,2

Сразу после рождения всем детям назначалась интенсивная терапия (ИТ) в условиях отделения. Все дети нуждались в проведении ИТ в режиме частичного или полного парентерального питания, проводилась инотропная поддержка согласно целевым показателям гемодинамического профиля, препаратами дофамином, добутамином, в некоторых случаях адреналином, норадреналином, в дозировке от 2,5 до 15 мкг/кг/мин путем внутривенной инфузии длительно. С первых суток жизни все дети нуждались в проведении респираторной поддержки в режиме ИВЛ с контролем дыхательного объема и параметров нормовентиляции, неинвазивной вентиляции легких и СРАР (коррекция которой проводилась на основании полученных результатов кислотно-основного состояния (КОС) крови), продолжительность которой была различной – от 1 суток до 28 суток и > в некоторых случаях.

Для проведения инфузионной терапии, длительного парентерального питания был уставлен периферический венозный доступ, у детей в крайне тяжелом состоянии был уставлен центральный венозный доступ (пупочная вена, глубокая венозная линия, подключичный катетер). Цели интенсивной терапия были направлены на стабилизацию и протезирование всех жизненно важных функций, поддержание гемодинамики и нормализацию газообмена. Адекватность проведения инфузионной терапии оценивалась по целевым показателям темпа диуреза, путем подсчета суточной продукции мочи (СПМ) и артериального давления, а также темпам прибавки массы тела.

В ОРИТН Перинатального центра практически все дети поступали в 1е 10-15 минут жизни, непосредственно из род. зала/ ПИТ операционной, реже из отделения совместного пребывания матери и ребенка. Неврологический статус в первые сутки жизни у большинства детей характеризовался выраженным синдромом угнетения.

Соответственно тяжести на момент осмотра рефлексы новорожденного вызывали минимальную ответную реакцию или были единичными, с эпизодом резкого угнетения и склонностью к быстрому истощению. Во всех случаях отмечалась гипотония, дистония, в 1% случаев зарегистрирована атония. У трети пациентов (32,6 %) наблюдали судорожная готовность, переходящий тремор, клонические и тонические судороги. Стволовые нарушения регистрировались нарушением ритма и частоты дыхания, изменениями зрачковых реакций, глазодвигательными нарушениями. Отмечалось нарушение в работе вегетативной нервной системы (постоянная или переходящая мраморность кожных покровов, симптом Арлекина, лабильность пульса разной степени выраженности). К третьим суткам жизни, находясь в отделении все дети получали однотипное лечение, такое как: объем внутривенной жидкости соответствовал физиологической потребности, но и включал при необходимости дополнительный объем на патологические потери, проводилась кардиотоническая поддержка;

протезирование функции внешнего дыхания проводилось аппаратным дыханием, с выбором определенного режима респираторной поддержки (ИВЛ, нИВЛ, СРАР) требовалось еще 40 детям, у остальных – сохранялась дыхательная недостаточность 1-2 степени и требовала неинвазивной респираторной поддержки, СРАР. Также все пациенты получали стартовую терапию антибактериальными препаратами согласно чувствительности выявленного возбудителя. Таким образом, новорожденные с 1х суток жизни получали однотипную терапию, целью которой была стабилизация состояния.

Общеклиническое наблюдение за состоянием ребенка на фоне проводимых методов терапии, а также регистрация неврологического статуса осуществлялись по общепринятым критериям и протоколам, принятым в неонатальной практике. Стандартно проводилось обследование, которое включало в себя исследование общего анализа крови и мочи, а также определение ряда биохимических параметров (электролиты, содержание общего белка, креатинина, билирубина, глюкозы, активность трансаминаз). Кислотно-основное состояние крови определяли при анализе капиллярной/артериальной/венозной крови в динамике. У 30% пациентов значения рН в первой пробе венозной или капиллярной крови были ниже 7,23, что говорит о том, что имел место декомпенсированный ацидоз, чаще всего связанный с респираторным компонентом, в более редких случаях отмечался ацидоз с метаболическим компонентом, и, как следствие, при исследовании КОС имело место выраженное снижение парциального напряжения кислорода, умеренная гиперкапния, дефицит буферных оснований различной выраженности. Функциональные и физиологические показатели гемодинамики определяли с помощью стандартной клинко-инструментальной диагностики. Всем детям произведено нейросонографическое исследование с проведением доплерографии сосудов головного мозга, с определением как минимального, так и максимального



кровотока в церебральном бассейне. НСГ проводилась в динамике с применением современного ультразвукового прибора фирмы Midrey с использованием линейного датчика 2-5 мГц, микроконвексного датчика с разрешающей способностью 2,5-7 мГц согласно стандартам проведения ультразвукового исследования. НСГ обследование показало, что у большинства пациентов было отмечено диффузно очаговое повышение эхогенности в перивентрикулярной области, а также в некоторых случаях структурные поражения головного мозга в виде геморрагического компонента.

Также следует отметить, что для оценки состояния нервной системы в период новорожденности, применяют нестандартные лабораторные методы. К нам относят выявление маркеров биохимического показателя повреждения нервной системы: определение уровня лактата с выявлением лактатацидоза, нейрон специфической энолазы (NSE), белка S-100, а также таких изоферментов как креатинфосфокиназы (КФК), уровня лейцинаминопептидазы, определение уровня С-реактивного белка. Выбор вышеуказанных биохимических факторов обусловлен данными современной литературы, где поузано, что NSE и S-100 могут быть использованы как для оценки динамики состояния ребенка, так и в качестве прогностических факторов отдаленных последствий патологии нервной системы.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Инструментальные методы диагностики**

*Транскраниальная доплерография при проведении нейросонографии.*  
НСГ проводилась на ультразвуковом приборе Midrey, а так же SanoesAote, с возможностью использования режима цветовой доплерографии. Для проведения исследования были использованы линейный и микроконвексный датчики с непрерывным, импульсно-волновым излучением, с частотой от 2,5

до 7 МГц. В результатах оценивалась доплерография с выявлением срединной линейной скорости кровотока, а также были визуализированы органические изменения структур головного мозга и нарушения ликворопродукции и динамики.

#### *Методы нейровизуализации (КТ и МРТ)*

С целью верификации структурных изменений и поражений головного мозга использовались такие методы: КТ ГМ и МРТ ГМ.

При оценке визуальной картины КТ и МРТ томограмм оценивали морфологические изменения структур головного мозга, состояние вентрикулярной системы и субарахноидального пространства, выраженность данных изменений, а также возможные пороки развития головного мозга.

В ходе проведения МРТ головного мозга использовался магнитно-резонансный томограф с высокой разрешающей способностью открытого типа японской фирмы HITACHI с постоянно-волновым магнитом 0,3 Тл.

Суммарный индекс объема поражения структур головного мозга был рассчитан по основным зонам, при выявлении изменений в определенной зоне – проводилась балльная оценка, которая соответствовала степени повреждения структуры головного мозга.

Так согласно классификации (Shamik B., Trivedi, 2017) изменений МРТ головного мозга при ГИП ЦНС были выставлены баллы (таблица 3).

Подкорковая область, образованная таламическим отделом, хвостатыми ядром, оценивалась следующим образом:

- 0 – без выявленных структурных изменений;
- 1 – структурные изменения составляют до 25% всей области поражения;
- 2 – структурные изменения от 25, но не более 50 % всей области поражения;
- 3 – структурные изменения составляют 50% и более всей исследуемой области.

Таблица 3. Классификация изменений структур ГМ по данным результатов МРТ при ГИП ЦНС

Степень поражения головного мозга при ГИП ЦНС	Суммарный индекс распространения и локализации повреждения
Легкое ГИП ЦНС	От 1 до 11 баллов
Умеренное ГИП ЦНС	От 12 до 32 баллов
Тяжелое ГИП ЦНС	От 33 до 58 баллов

Оценка структурного соотношения вещества ГМ, мозжечка, ствола головного мозга включала следующее:

- 1) частичная миелинизация (25%-50% всей области);
- 2) слабо выраженная миелинизация (не больше 25% всей области);
- 3) полное отсутствие как таковой миелинизации (менее 10% всей области).

Полученная сумма баллов свидетельствует об индексе распространения, локализации и степени ГИП ЦНС у детей рождённых раньше срока.

### **2.2.2. Функциональные методы диагностики.**

#### *Компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ)*

Исследование выполнялось согласно стандартам протокола обследования новорожденных детей с помощью программ компьютерного комплекса с использованием записи ЭЭГ с последующей регистрацией основных волн биоэлектрической активности головного мозга (альфа-, бета-, дельта-, тета- ритм) и регистрацией сигналов различной амплитудной частотой.

Во время проведения исследования регистрировались паттерны биоэлектрической активности головного мозга у преждевременно рождённых

детей с малой массой тела при рождении при помощи многоканального неонатального электроэнцефалографа «Нейрософт» с использованием тонкоигольчатых электродов.

Нормальная картина ЭЭГ характеризовалась незначительным снижением амплитуды, небольшой межполушарной асимметрией, отсутствием дифференцировки фаз сна и бодрствования.

Умеренные нарушения были представлены в виде асинхронной активности с эпизодами изопотенциальной линии менее 10 секунд.

Тяжелые нарушения характеризовались эпизодами изопотенциальной линий от 10 до 60 секунд, отмечалась выраженная депрессия активности головного мозга, асимметрия и асинхрония большей степени, отсутствие перехода между фазами сна и бодрствования.

### **2.2.3. Нейрофизиологические методы диагностики.**

К шкалам для определения мышечно-постурального тонуса относят шкалу INFANIB, шкалу нервно-психического развития новорожденных — BSID-II (Bayley Scales of Infant Development). С помощью шкалы BSID-II можно оценить качественный и количественный уровень нервно-психического развития.

Результаты тестирования соответствуют количеству выполненных заданий, которые вносятся в центильные таблицы с последующим вычислением индекса психического и моторного развития. На основании результатов выдается заключение о степени соответствия уровня нервно-психического и психомоторного развития обследуемого ребенка его возрастной группе.

Нервно-психическое развитие всех детей оценивалось по результатам исследования Mental Scale, с определением индекса психомоторного развития.

Психомоторное развитие – Motor Scale, в результате определялся индекс моторного развития – ИМР.

Также были включены шкалы поведенческих особенностей детей – Behavioral Scale, в результате получен поведенческий индекс – ИП.

Тестирование по BSID-II позволило разделить детей на группы:

- 1) Дети с ускоренным развитием, набравшие  $> 116$  бл.;
- 2) Дети с оптимальным уровнем моторного и/или нервно-психического развития набравшие  $> 85$  бл., но  $< 116$  бл.;
- 3) Дети с пограничной/ умеренной задержкой моторного и/или нервно-психического развития, набравшие  $< 85$  бл. суммарно.

Шкала INFANIB включает в себя тестовый контроль по 20 пунктам и оценкой от 0 до 5 баллов, которые суммируются по итогу. Диапазон оценки включает в себя 3 шкалы: нормальное значение, транзиторное нарушение и патология.

#### **2.2.4. Статистическая обработка материала.**

Статистическая обработка полученных результатов включала использование стандартных методик программного обеспечения с помощью MicrosoftExcelXP, Statistica 7,0; оценивались корреляционные взаимосвязи межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из изучаемых показателей с использованием критериев Стьюдента.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клинико-неврологические особенности у недоношенных новорожденных с малой массой тела при рождении

Согласно федеральным клиническим рекомендациям: «Базовая медицинская помощь новорожденному в родильном зале и в послеродовом отделении» 2015г. и методическому письму N15-4/10/2-3204 от 21.04.2010 г. «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» всем детям, рожденным в условиях перинатального центра, проводилась оценка по шкале Апгар на 1й, 5й и 10й минуте.

Результаты распределения оценки по шкале Апгар на 5 минуте жизни в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 4.

Следует отметить, что в основной группе оценка по шкале Апгар варьирует согласно гестационного срока и массы тела от 5,8 баллов  $\pm$  1,4, масса тела < 1000 г. и гестационный срок >28 недели до 6,5 баллов  $\pm$  2,8 в 34 недель, с массой тела 2000-2500 г., что может служить косвенным показателем наличия или развития в дальнейшем перинатально обусловленного поражения центральной нервной системы ( $p=0,005$ ) у детей с более низким сроком гестационного и меньшей массой тела при рождении.

Таблица 4. Распределение оценки по шкале Апгар на 5 минуте жизни в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела при рождении (грамм)	Основная группа (n=110)	Контрольная группа (n=90)
2000-2500	6,5 баллов ± 2,8	8,1 баллов ±2,8
2000-1500	6,4 баллов ± 2,3	7,9 баллов ±2,6
1500-1000	6,3 баллов ± 1,9	6,8 баллов ±2,1
Менее 1000	5,8 баллов ± 1,4	6,1 баллов ±1,8

Дети, рожденные в умеренной и тяжелой асфиксии также были обследованы по шкале Sarnat для оценки степени гипоксически-ишемического поражения ЦНС (таблица 5).

Таблица 5. Соотношение гипоксически-ишемического поражения ЦНС к гестационному возрасту у ранних недоношенных детей с малой массой тела при рождении (по шкале Sarnat )

Степень ГИП ЦНС	Основная группа (n=110)						
	29-30 нед		31-32 нед		33-34 нед		Всего по ЦИ
	А/Ч	%	А/Ч	%	А/Ч	%	
ГИП ЦНС 1	16	14,7	8	6,4	17	15,5	41 (33,5%)
ГИП ЦНС 2	16	14,7	18	18,2	17	15,5	51 (46,4%)
ГИП ЦНС 3	12	10,1	5	4,5	6	5,5	23 (20,1%)

Примечание. ГИП – гипоксически-ишемическое поражение.

Таблица 6. Соотношение оценки по шкале Апгар на 5й минуте к гестационному возрасту в основной и контрольной группах в зависимости от гипоксически-ишемического поражения ЦНС

Основная группа (n=110)		Контрольная группа (n=90)	
ГВ	Оценка по Апгар При ГИП ЦНС	ГВ	Оценка по Апгар без ГИП ЦНС
28-30 нед	4 баллов – 36,5%	28-30 нед	> 5 баллов 33,3%
31-32 нед	6 баллов - 30,1%	31-32 нед	7 баллов – 32,2%
33-34 нед	>7 баллов - 33,4%	33-34 недель	8 баллов – 34,4%

Примечание. ГВ – гестационный возраст. ГИП – гипоксически-ишемическое поражение

Следует отметить, что 36,4 % детей, рожденных раньше срока, имеющих ГИП ЦНС 2 степени в анамнезе, из основной группы имели оценку по шкале Апгар до 6 баллов на 5й минуте жизни. Дети в контрольной группе не имели признаков церебральной ишемии и средняя оценка по шкале Апгар составила 7 баллов.

### **3.2. Морфологические изменения головного мозга у преждевременно рождённых детей с малой массой тела при рождении**

Чаще всего у преждевременно рождённых детей с гестационным сроком < 34 недель были выявлены внутричерепные геморрагические поражения. Они легко визуализируются при проведении краниальной



нейросонографии с исследованием скоростных показателей церебрального кровотока.

В наибольшем процентном соотношении эти нарушения обнаруживаются у недоношенных детей с меньшей массой тела при рождении и меньшим гестационным сроком. При этом, даже при отсутствии кровоизлияний или лейкомаляций может развиваться существенный неврологический дефицит, проявляющийся в когнитивных, поведенческих, моторных нарушениях в более позднем возрасте.

Нейропатологические исследования показали, что повреждения белого вещества визуализируются в виде участков фокального некроза, уменьшения плотности клеточных элементов в перивентрикулярных областях и диффузных специфических изменений, по большей части затрагивающих преолигодендроциты, некротизируясь, в конечном итоге приводят к гипомиелинизации.

Следует отметить, что патологические особенности повреждения напрямую зависят от стадии развития нервной системы недоношенного ребенка. На гестационных сроках рождения детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела доминантной формой олигодендроглии являются преолигодендроциты. Нейроны субпластинки находятся в процессе формирования, «ожидаящие афферентные аксоны» проецируются из таламуса в кору полушарий, ГАМК-эргические нейроны находятся в процессе миграции, активно протекает синаптогенез и миелинизация, быстро формируется кора больших полушарий. Каждое из этих событий играет свою роль в развитии энцефалопатии недоношенных.

При преждевременных родах церебральные сосуды таких новорожденных всё еще проходят процесс дальнейшего развития и являются несостоятельными из-за своей незрелости. Как следствие – церебральный кровоток у преждевременно рождённых детей не обладает в должной мере механизмами ауторегуляции. Совокупность этих факторов приводит к

гипоксически-ишемическим поражениям в области терминальных артериол и артерии более крупного диаметра, что повышает риск поражения структуры головного мозга.

В ходе нашего исследования были получены НСГ-изменения, которые могут служить диагностическими маркерами в прогнозировании отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы и отклонения в психомоторном развитии у недоношенных детей различного гестационного возраста.

Одно из ведущих мест среди всех изменений при проведении НСГ с доплерографией заняло повышение эхогенности перивентрикулярной зоны как выявленной структурной аномалии, нарушение кровотока как по типу гипер- так и по типу гипоперфузии церебральных сосудов, а также прогностически значимым был такой критерий, как истончение мозолистого тела. На пренатальном УЗИ скрининге были установлены размеры мозолистого тела (*corpus callosum*) у пациентов разного гестационного возраста, практически все они соответствовали ГВ, какое-либо повышение эхогенности в структуре вещества, как правило, не давало диагностической значимости и сводилось к минимальным значениям. При анализе НСГ картины в первые 48-72 часа после рождения у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы, было выявлено уменьшение мозолистого тела по длине и ширине. Размеры по длине мозолистого тела были установлены: при сроке гестации 32 недели составляла – 50 мм, толщина тела – 1 мм, толщина колена – 2 мм; при сроке гестации 35 недель длина составляла – 52 мм, толщина тела – 2 мм, колена – 3 мм.

В контрольной группе нормальные показатели мозолистого тела отмечались у 50 (56%) детей. Истончение мозолистого тела (характеризовалось в 34 недели: длинна –  $25 \pm 1,7$  мм, толщина тела –  $0,5 \pm 0,3$  мм, толщина колена –  $1 \pm 1,1$  мм; в 35 недель длина составляла –  $26 \pm 1,7$  мм, толщина тела –  $1 \pm 1,2$  мм, колена –  $1,5 \pm 1,7$  мм; при сроке гестации 36 недель

длина составляла –  $27 \pm 1,7$  мм, толщина тела –  $1,5 \pm 1,3$  мм, колена –  $2 \pm 1,5$  мм) в основной группе отмечалось у 59 (54%) детей и в контрольной группе – у 39 (44%) пациентов.

Второе место среди НСГ-маркеров заняли следующие нарушения: расширение желудочковой системы головного мозга, нарушение ликворопродукции и, как следствие, ликвородинамики, характерное увеличение желудочкового комплекса до  $5 \pm 1,8$  мм: в основной группе – у 38 (35%) детей, в контрольной группе – у 17 (19%) пациентов.

Особый интерес представляло исследование факторов, влияющих на развитие и прогрессию внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей в неонатальном периоде, требовавших лечение в условиях ОРИТН. Так как развитию ВЖК способствует множество факторов, в нашей работе было проанализировано 100 случаев приобретенного ВЖК в периоде новорожденности у детей, потребовавших интенсивной терапии в условиях ОРИТН в 2022-2023гг. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния: ВЖК 1 ст. у 19% недоношенных новорожденных, ВЖК 2 ст. – 8%, и ВЖК 3 ст – 1,2% недоношенных новорожденных.

Срок, когда было впервые выявлено ВЖК, в большинстве случаев приходился на первые 24 часа, реже ко второму дню, либо к концу вторых суток. В работе удалось установить корреляционную взаимосвязь с оценкой Апгар к концу 1 и 5 минут жизни и развитием ВЖК различной степени тяжести. У детей с ВЖК 2-3 степени более часто требовалось проведение реанимационных мероприятий, и, как следствие, проведение респираторной поддержки как по типу нормовентиляции, так и с более «жесткими» параметрами ИВЛ и назначение симпатомиметиков и кардиотоников в терапию: в I группе потребность в инвазивной респираторной терапии отмечалась в 34,8% случаев, во II группе – в 80,8% случаев, в III группе – в 100% случаев; проведение инотропной терапии с использованием

добутина, дофамина, целью которой являлась стабилизация гемодинамики, в I группе потребовалось в 13,6% случаев, во II группе – в 50% случаев, в III группе – в 100% случаев. Была установлена зависимость от использования дозировок интроданных препаратов и развития осложнений в виде ВЖК: чем выше дозы адренергических и дофаминергических средств (Дофамин 0,5 % и Добутамин 1,25%), которые использовались для стабилизации гемодинамики, тем выше встречаемость ВЖК 2–3 степени.



Рисунок 1. Распределение процентного соотношения развития ВЖК 1-3

Таким образом, была установлена корреляционная взаимосвязь между массой тела, сроком гестации и наличием перинатального поражения нервной системы в виде внутричерепных кровоизлияния различной степени выраженности.

Сравнивая группы, установлено, что наибольший процент приходится на долю ВЖК 1й степени, в то время как процентная доля ВЖК 3й степени составляет практически минимальный процент, но наиболее часто встречается у преждевременно рождённых детей с меньшей массой тела и меньшим сроком гестации.

Также был установлен тот факт, что у недоношенных детей имеется высокий риск развития таких нарушений как: нейросенсорные поражения, проявляющиеся нарушением со стороны органов зрения, которые могут проявляться в виде агрессивной формы ретинальных поражений, нарушением слуха, задержкой моторного и ментального развития. В качестве скрининга нейросенсорных нарушений восприятия звука применяются тесты ЕОАЕ и ВАЕР/АВР.

### **3.3. Изменения биоэлектрической активности головного мозга у недоношенных детей с малой массой тела при рождении**

Использование ЭЭГ для определения активности клеток головного мозга было проведено на 4-7 сутки жизни с целью определения функциональной активности клеток головного мозга и возможности их восстановления после перенесенных перинатальных поражений нервной системы у незрелых новорожденных.

Степень поражения головного мозга, зарегистрированную на основании ЭЭГ у недоношенных новорожденных различного срока гестации представлена в таблице 7.

Таблица 7. Степень поражения головного мозга на основании ЭЭГ у недоношенных новорожденных различного срока гестации

Основная группа (n=110)		Контрольная группа (n=90)	
ГВ	Степень ЭЭГ отклонений	ГВ	Степень ЭЭГ отклонений
28-29 Нед	Легкие нарушения 13 (12,5 %)	28-29 Нед	Легкие 6 (6,5%)
	Умеренные 15 (13,6%)		Умеренные 18 (22,4%)
	Тяжелые 17 (8,1%)		Тяжелые 9 (4,8 %)
30-32 Нед	Легкие 17 (15,5%)	30-32 Нед	Легкие 10 (11,1%)
	Умеренные 11 (10,1%)		Умеренные 16 (17%)
	Тяжелые 3 (2,8%)		Тяжелые 3 (3,2%)
33-34 Нед	Легкие 27 (24,5%)	33-34 Нед	Легкие 18 (21%)
	Умеренные 7 (6,4%)		Умеренные 11 (12%)
	Тяжелые 6 (5,5 %)		Тяжелые 2 (2,2%)

Примечание. ГВ – гестационный возраст.

Таким образом, во время исследования было установлено, что нарушения биоэлектрической активности головного мозга были выявлены практически у всех новорожденных детей. Так, в основной группе они

составили порядка 30 (26,8 %,  $p=0,001$ ) изменений: приходится на ЭЭГ нарушения с зафиксированными эпизодами изопотенциальной линии более 10 секунд, но менее 60 сек, а также депрессия активности, выраженная асимметрия и, как следствие, гетерохрония, отсутствие различий между фазой сна и бодрствования, в то время как в контрольной группе наблюдались легкие нарушения в виде незначительной депрессии амплитуды, асимметрии, дифференцировки периодов сна и бодрствования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перинатально обусловленные поражения центральной нервной системы у преждевременно рожденных детей с малой массой тела при рождении представляют собой сложную междисциплинарную медицинскую проблему, ввиду распространенности, сложности ранней диагностики, а также значительного процента инвалидизирующих осложнений. Несмотря на объем мер оказания помощи на этапах социализации и реабилитации, такие дети в дальнейшем сохраняют высокий риск отдаленных последствий, что создает социальную и экономическую проблему в обществе. В связи с этим, одним из необходимых направлений является изучение особенностей клинического течения, нейрофизиологии и нейропсихологии нервной системы у недоношенных детей с малой масса тела при рождении, выявление прогностически неблагоприятных критериев у данной группы пациентов, что и явилось целью настоящего исследования. Решение указанной научной задачи способствует определению грамотного подхода к стратегии дальнейшего лечения, поскольку реабилитация в более раннем периоде у данной группы детей позволяет максимально компенсировать мозговую дисфункцию, увеличивает темпы когнитивного роста, и, как следствие, улучшает неврологический прогноз, способствует социальной адаптации.

В ходе проведенного исследования, было установлено, что:

1. Основными клиническими особенностями у группы обследованных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы были: гипотония, повышенная возбудимость, гипорефлексия, отсутствие судорог и тахикардия при нормальном уровне артериального давления ( $P=0,001$ ). У детей в сроке гестации 30-31 неделя, отмечалась выраженная гипотония, миоз, отсутствие судорог ( $p=0,001$ ). Дети в сроке гестации 28-



29 недель показали снижение уровня сознания, снижение рефлексов, миоз с плохой реакцией на свет, судорожную активность ( $p=0,001$ ).

2. Структурно-морфологические маркеры повреждения головного мозга, в виде диффузно-очаговых поражений белого вещества головного мозга, ишемически-гипоксического повреждения вещества головного мозга, с кистозной трансформацией демонстрируют высокую диагностическую значимость в неонатальном периоде (1-0,84,  $p<0,0001$ ) и низкую прогностическую эффективность в диагностике отдаленных последствий перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы у преждевременно рождённых детей с малой массой тела ( $\gamma=0,39$ ,  $p<0,0001$ ).

3. Функциональные маркеры биоэлектрической активности головного мозга при проведении ЭЭГ проявлялись по типу эпизодов низковольтной изолинии до 60 секунд, но не менее 10 секунд, выраженной депрессии дельта ритма. Также была характерна асимметрия и асинхрония, снижение активности амплитуды менее 10 мкВ, характерный нестабильный ритм. Все вышеуказанное демонстрирует взаимосвязь среднего значения в период новорождённости (1-0,54,  $p<0,0001$ ). Несмотря на это, ЭЭГ признаки все же показали высокую диагностическую значимость для дальнейшего изучения более отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у преждевременно рождённых детей ( $\gamma=0,78$ ,  $p<0,0001$ ).

Исследованием установлено, что уменьшение рисков развития перинатального поражения центральной нервной системы в первую очередь зависит от предупреждения преждевременных родов на раннем этапе, и выходит на первый план приоритетов современного здравоохранения в отношении снижения отдаленных последствий.

В исследовании выявлено, что процент уменьшения частоты и тяжести перинатально обусловленных осложнений и неблагоприятных исходов ЦНС может быть достигнут путем внедрения оптимального комплекса мер по оказанию реанимационных мероприятий с первых секунд жизни и

включения в практику индивидуального подхода к выбору методов интенсивной терапии, в том числе респираторной поддержки, инотропной и симпатомиметической, вазопрессорной и противосудорожной терапии в условиях ОРИТН.

Установлено, что регулярная и своевременная оценка гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы новорожденного, исследование церебрального кровотока с использованием доплерографии, а также постоянный мониторинг электрической активности нейронов с использованием стандартного ЭЭГ в процессе лечения является необходимым элементом контроля эффективности и безопасности ИТ, именно он и способствует уменьшению частоты тяжелых геморрагических осложнений в виде повреждения головного мозга у глубоко недоношенных детей.

Прицельный анализ факторов, которые могли бы по своему происхождению привести к развитию перинатальных повреждений центральной нервной системы у недоношенных детей различного гестационного возраста, позволил оценить и определить ранние маркеры неврологических нарушений и неблагоприятных отдаленных исходов перинатального поражения центральной нервной системы. Разработанный, с учетом полученных данных, и внедренный в практику отделения реанимации и интенсивной терапии комплекс лечебно-диагностических мероприятий позволил снизить процентное соотношение выраженных геморрагических поражений ЦНС у недоношенных детей и уменьшить частоту неблагоприятных отдаленных неврологических осложнений и исходов перинатальных заболеваний у детей.

В рамках проведенного исследования улучшение результатов лечения было достигнуто за счет оптимизации протокола реанимации и стабилизации состояния новорожденных детей в родильном зале, протоколов интенсивной респираторной и кардиотонической терапии. Внедрение метода

нейромониторинга электроэнцефалографии позволило своевременно проводить противосудорожную терапию, что способствует снижению летальности и развития отдаленных неблагоприятных последствий перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей различного гестационного возраста и массы тела.

## Практические рекомендации

При выхаживании и лечении детей, рожденных раньше срока и имеющих малую массу тела, с целью выявления нарушений функционального состояния нервной системы, необходимо проводить ряд комплексных мероприятий общеклинического и специфического обследования, которые в своей совокупности способствуют более прицельному выявлению групп риска по развитию отсроченных осложнений перинатально обусловленных поражений центральной нервной системы у детей с малой массой тела, рожденных раньше положенного гестационного срока. Также имеется необходимость в динамическом проведении нейросонографического обследования с рутинным измерением сосудистого кровотока головного мозга у всех новорожденных с определением максимальной и минимальной скоростных показателей, индекса резистентности, выявления структурных отклонений головного мозга.

Это дает возможность объективно обозначить степень дисциркуляторных изменений у данной группы пациентов и снизить к минимуму отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы.

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследования:** необходимо в дальнейшем исследовать биоэлектрические маркеры отдаленных последствий и осложнений, возникших в перинатальном периоде у глубоко недоношенных детей с очень малой массой тела и экстремально малой массой тела при рождении. Разработать тактику дальнейшей реабилитации данной группы детей.

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография

ГВ – гестационный возраст

ГИП ЦНС – гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОС – кислотно-основное состояние

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСГ – нейросонография

ОРИТН – отделение реанимации интенсивной терапии новорожденных

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦИ – церебральная ишемия

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

ВЕ – избыток\дефицит оснований

pH – водородный показатель

SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина крови кислородом

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.В. Беременность и роды при фетоплацентарной недостаточности различной степени выраженности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004 ; 3 (4): 514.
2. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Калмыкова Г.В. Нерешенные вопросы детской неврологии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицины и фармакологии . 2014; 28 (24-1): 5–7.
3. Барашнев Ю.И. Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия: ее гипотезы, патогенез церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002; 1: 6–13.
4. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных. Педиатрия. 2005; 3: 30–35.
5. Журба Л.Т. Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981: 272.
6. Зуйкова А.А., Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2014; 21 (2): 26–29.
7. Лобанов Л.В. Гипоксически-ишемические поражения нервной системы у доношенных новорожденных – причины, патогенез, клинко-ультразвуковая диагностика, прогноз и тактика ведения детей в раннем возрасте: Иваново, 2000: 45.
8. Мартинчик А.Н. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. По новым стандартам ВОЗ. Педиатрия. 2015; 94 (1): 156–160.

9. Шимченко Е.В., Клещенко Е.И. Нарушения физического развития у детей с различными исходами перинатального поражения головного мозга. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 1 (162): 142–144.
10. Eser S/ S, Lampugonani Miy G. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin ty-rosine phosphorylation in endothelial cells. Jc. Cello. Sc. 2000; (15): 1875.
11. Kaner F, Prechl HFR, Enogale H, Einospierer C. Prenatal and postnatal assessment of general movements in infants of women with type-I diabetes mellitus. Early Human Development. 1997; 50: 13–25.
12. WHO growth reference. WHO AnthroPlus software [Electronic resource]. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
13. M. de Onis. WHO growth standards for infants and young children. Arch. Pediatr. 2009; 16 (1): 47–53.
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Конова С.Р. и др. Разноуровневая система оказания комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам. Методические рекомендации М.: НЦЗД РАМН. 2012. 29 с.
15. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем. Справочник педиатра. 2006; 3: 9-14.
16. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Ильин А.Г., Конова С.Р. и др. Определение ограничений жизнедеятельности в категории «Способность к общению» («Общение») у детей разного возраста на основе международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. М.: ПедиатрЪ. 2013. 64 -96
17. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада -Х. 2001. 640 с.

18. Барашнев Ю.И. Особенности здоровья детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 204; 49(5): 12
19. Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В., Зайнитдинова Р.С. Немедикаментозные методы восстановительного лечения детей с перинатальным поражением нервной системы. Рос. педиатр. ж. 2011; 3:55-56.
20. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей. Под ред. Г.В. Яцык. М. ПедиатрЪ 2012.156 с.
21. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического развития здоровья недоношенного ребенка. Леч.врач.2004; 5: 21-57.
22. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации. М ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава». 2007. 88с.
23. Митиш М.Д. Отдаленные последствия перинатальных поражений мозга у детей. Автореферат дисс. докт. мед. наук. М.2004 25с.
24. Неонатология. Под ред. Т.Л.Гомеллог, М.Д. Каннигам. Пер. с англ. М.: Медицина 1995. 640 с.
25. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.И. Володина. М.: ГЭОТАР- Медиа. 2007. 848с.
26. Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: Медпресс. 2011. 352 с.
27. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. СПб.: Питер.2000. 224с.
28. Педиатрия. Под ред Дж Грефе. М.: Практика.1997. 912 с.
29. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей. Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Л.С. Намазовой-Барановой. М. 2013. с.172-204



30. Пшениснов К.В. Диагностика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 2009. 24 с.
31. Руководство по педиатрии. Неонатология. Под редакцией Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. М.: Династия. 2006. 464 с.
32. Современные медико-социальные проблемы неонатологии. Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. М. 2015. ПедиатрЪ. С 225-301
33. Шабалов Н.П. Асфиксия новорожденных. М.: Медицина. 1990. 310 с.
34. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: Мед-пресс-информ. 2004. Т.1. 608 с.
35. Шилко В.И., Зеленцова В.Л., Попова Н.П. Опыт реабилитации недоношенных детей с перинатальным поражением мозга. Росс. вестн. перинатолог. и педиатр. 2003;2:43-47.
36. Шмаков А.Н., Конхно В.Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). Новосибирск: Коста. 2009. 165 с.
37. Яцык Г.В. Выхаживание глубоко недоношенных детей. Медицинская газета. №66. 26 августа 2005 г. (электронная версия).
38. Яцык Г.В., Бомбардирова Е.П. Избранные лекции по педиатрии. Под редакцией А.А. Баранова, Р.Р. Шилаева, Б.С. Каганова. М.: Династия. 2005. С.57-67.
39. Володин, Н. Н. Клинические рекомендации. Неонатология / Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярев, Д. С. Крючко. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 320 с.