

Статистически значимое различие амплитуд суточного ритма САД и ДАД в периоде новорожденности не является неожиданным, поскольку критерием распределения обследованных детей на подгруппы было повышенное значение амплитуды САД, а между ДАД и САД существует корреляция. Мезоры САД и ДАД были численно выше у новорожденных детей подгруппы А, чем у детей подгруппы Б. В школьном возрасте значения всех параметров суточных ритмов (кроме амплитуды САД) были выше в подгруппе А, чем в подгруппе Б, хотя различия недостоверны.

Таким образом, дети с более высокими амплитудами суточных ритмов САД и ДАД в периоде новорожденности сохраняют повышенные показатели АД в дальнейшей жизни и, соответственно, имеют более высокие значения ИМЛЖ в школьном возрасте, чем дети с низкими амплитудами АД. Это указывает на необходимость проведения мониторинга АД у детей в периоде новорожденности и биоритмологического анализа полученных данных для выявления детей с повышенными амплитудами показателей АД с целью своевременной профилактики формирования АГ.

Выводы

1. У детей с отягощенным семейным анамнезом по ССП отмечаются повышенные амплитуды суточных ритмов САД и ДАД в периоде новорожденности. В школьном возрасте у них имеется достоверное повышение не только амплитуд, но и среднесуточных значений (мезоров) показателей АД.

2. Повышение амплитуд суточных ритмов показателей АД у детей в периоде новорожденности независимо от наличия или отсутствия отягощенной наследственности является фактором риска развития

АГ в дальнейшей жизни. Первые признаки АГ проявляются в возрасте 8–10 лет.

3. Необходимо мониторировать АД у новорожденных детей и проводить биоритмологический анализ полученных данных для выявления детей с повышенными амплитудами показателей АД с целью своевременной профилактики развития АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка суточного ритма артериального давления у подростков: Пособие для врачей / Леонтьева И. В., Белозеров Ю. М., Агапатов Л. И. и др. – СПб.: Инкарт, 2000.
2. Петров В. И., Ледаев М. Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков. – Волгоград, 1999.
3. Садыкова Д. И., Лутфуллин И. Я. // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 16–21.
4. Cassanas G., Mainardi G., Tarquini B. et al. // Chronobiologia. – 1989. – Vol. 16. – P. 121–123.
5. Cornelissen G., Halberg F., Johnson D. et al. // Cell. Mol. Biol. – 1996. – Vol. 42 (suppl.). – P. S83–S84.
6. Devereux R., Alonso D., Lutas E. // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 54. – P. 50–58.
7. Gutgesell H. P., Rembold C. M. // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 662–668.
8. Halberg F. // Ann. Rev. Physiol. – 1969. – Vol. 31. – P. 675–725.
9. Halberg F., Cornelissen G., Bingham C. et al. // Postgrad. Med. – 1986. – Vol. 79. – P. 44–46.
10. Halberg J., Halberg F., Halberg F. et al. // Chronobiologia. – 1987. – Vol. 16. – P. 297–299.
11. Lurbe E., Redon J., Liao Y. // J. Hypertens. – 1994. – Vol. 12. – P. 1417–1423.
12. Soergel M., Kirschstein M., Busch C. et al. // J. Pediatr. – 1997. – Vol. 130. – P. 178–184.
13. Sorof J. M., Lai D., Turner J. et al. // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113, N 3. – P. 475–482.

Поступила 13.03.12

Сведения об авторах:

Митиш Мария Дмитриевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отделения для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД, e-mail: mari_mitish@mail.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.831-005.4-053.3-036.1-07

Р. С. Зайниддинова, И. Е. Смирнов, А. А. Степанов, А. Г. Зябкина, Г. Ф. Задкова, И. А. Беляева, Г. В. Яцык

ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ДЕТЕЙ 1-ГО ГОДА ЖИЗНИ ЗАВИСИТ ОТ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Проведено комплексное обследование новорожденных детей разных сроков гестации с перинатальным поражением ЦНС с использованием информативных диагностических технологий и установлено, что структурно-функциональные нарушения, обусловленные церебральной ишемией, сопровождаются значимыми изменениями биоэлектрической активности головного мозга, выраженность которых увеличивается по мере снижения гестационного возраста новорожденных детей.

Показано, что определенные концентрации плазменных факторов гемостаза у новорожденных детей являются маркерами тяжести церебральной ишемии, интенсивности адаптационных процессов и эффективности комплексной нейропротективной терапии.

Установлены позитивные эффекты нейропротектора Глиатилина в комплексной терапии новорожденных детей с церебральной ишемией, которые сопровождалась нормализацией клинического состояния, неврологической симптоматики и стабилизацией плазменного гемостаза, что определяло темпы восстановительного лечения ишемических повреждений мозга.

Ключевые слова: церебральная ишемия, новорожденные дети, нейропротективная терапия, глиатилин

DYNAMICS OF THE NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF CEREBRAL ISCHEMIA IN INFANTS DEPENDS ON THE SEVERITY OF ISCHEMIC DAMAGE TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Federal State budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, №2/62 Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russia

The complex examination of newborns of different gestational age with perinatal damage of CNS has been performed with the use of informative diagnostic technologies. The structural and functional disorders caused by cerebral ischemia were found to be accompanied by significant changes in brain activity, the severity of which increases along with the decline of gestational age of infants. The certain concentrations of plasma factors of hemostasis in newborns have been shown to be markers of the severity of cerebral ischemia, the intensity of the adaptation processes and the efficacy of comprehensive neuroprotective therapy. Positive effects of Gliatilin as a neuroprotectant in the treatment of infants with cerebral ischemia, which were accompanied by normalization of clinical status, neurologic symptoms and stabilization of plasma hemostasis, that determined the rate of recovery treatment of ischemic brain damage, have been established

Key words: cerebral ischemia, newborns, neuroprotective therapy Gliatilin

В современной перинатальной неврологии появились новые возможности оценки структурно-функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) посредством таких информативных неинвазивных технологий, как эхоэнцефалография (ЭхоЭГ), доплерография сосудов головного мозга, автоматический мониторинг кровообращения, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография (ЭЭГ) с визуализацией и топографическим картированием [1, 16–18]. Существенно расширился спектр специализированных лабораторных исследований, хотя сохраняет актуальность поиск специфических биомаркеров церебральной ишемии, позволяющих оценивать степень поражения мозга на начальном этапе, эффективность проводимой терапии и прогноз развития психоневрологической патологии [7, 8].

Это необходимо для определения патофизиологических механизмов повреждений головного мозга новорожденного ребенка при гипоксически-ишемических поражениях, что позволит предотвратить или уменьшить отдаленное развитие инвалидизирующей психоневрологической патологии.

В последние годы достигнуты большие успехи в выхаживании и реабилитации маловесных детей. Предложены эффективные методы реабилитации детей первых месяцев жизни – медикаментозные (сосудистые препараты, ноотропы, противосудорожные средства, миорелаксанты и т. д.) и немедикаментозные (сухая иммерсия, лазеротерапия, ароматотерапия, музыкотерапия, психосенсорная стимуляция, массаж, лечебная физкультура, упражнения в воде) [2, 11].

Основной задачей лечебных мероприятий при церебральной ишемии у новорожденных детей являются обеспечение нормализации кровообращения и метаболизма повреждений головного мозга и оптимизация условий функционирования сохранившихся структур мозга для предупреждения формирования тяжелых церебральных расстройств [10, 14]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых средств

нейропротекторного действия, а также совершенствование существующих методов лечения, в частности, предупреждение стрессового воздействия процедурной боли на организм новорожденного ребенка.

Необходимо также отметить, что, несмотря на многочисленные исследования, посвященные различным формам перинатальных повреждений ЦНС, до настоящего времени не разработан алгоритм реализации комплекса эффективных диагностических и терапевтических мероприятий при различной тяжести церебральной ишемии у детей первых месяцев жизни, что стало основанием для проведения данной работы.

Материалы и методы

Комплексно обследованы 198 детей в возрасте от 3 дней до 13 мес. Гестационный возраст детей колебался от 28 до 42 нед. Недоношенные дети составили 55% от общего числа.

Всех детей распределили на группы по зрелости и степени тяжести (тяжелая и средняя) церебральной ишемии. Всех детей при поступлении в возрасте 5–7 дней, а затем неоднократно в динамике осматривали неонатолог и невролог. Катамнестическое наблюдение детей проводили в возрасте 2,5–3 мес и далее до 13 мес жизни на базе Федерального центра реабилитации маловесных и недоношенных детей Минздравсоцразвития России. Локальный этический комитет одобрил протокол исследования. У родителей всех наблюдавшихся детей было получено добровольное информированное согласие и гарантировано лечение с доказанной эффективностью.

Проводили тщательный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей, течения настоящей беременности и родов.

Степень тяжести церебральной ишемии у детей определяли в соответствии с классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных детей (2000) на основании данных анамнеза о течении беременности и родов, гестационного возраста, динамики показателей по шкале Апгар и шкале Сильвермана, объема и длительности реанимационных мероприятий, характера неврологических нарушений [3, 4].

Ультразвуковое исследование головного мозга проводили с использованием системы «SSA 270A»

Для корреспонденции: Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru

фирмы «Toshiba» секторными датчиками с диапазоном частоты от 2,5 до 3,75 МГц всем детям при поступлении (4–7-е сут жизни), в возрасте 20–30 дней, а также при катанестическом обследовании в возрасте 3–6 и 7–9 мес по стандартной методике.

Церебральное кровообращение изучали методом цветовой и импульсной доплерографии с помощью той же ультразвуковой системы. Определяли следующие параметры кровотока в магистральных артериях головного мозга: максимальную систолическую скорость (V_c), конечную диастолическую скорость (V_d), среднюю скорость кровотока (V_{cp}) и индекс резистентности (ИР) сосудов мозга [9].

Для оценки степени морфологической и функциональной зрелости различных структур головного мозга, определения взаимодействия коры и подкорковых мозговых структур использовали метод компьютерной электроэнцефалографии с топографическим картированием в реальном времени и последующим амплитудно-частотным и спектральным анализом, что позволило выявить изменения функциональной активности головного мозга, особенно значимые при церебральной ишемии.

Комплексную оценку функционального состояния новорожденных детей проводили на основании мониторинга с одновременной регистрацией ЭЭГ, ЭКГ и пульсометрией. При этом учитывали полиморфность ЭЭГ у новорожденных детей, а также наличие редких, низкоамплитудных, медленных нерегулярных волн, сопровождающихся короткими вспышками регулярных волн частотой от 5 до 13 Гц; частые нерегулярные низкоамплитудные волны (до 50 Гц) и значительные участки кривой, близкие к изозлектрической линии; более длительный латентный период в ответ на вспышки света; во внимание принимали не только календарный и гестационный возраст, но и задержку внутриутробного развития у части детей.

Регистрацию параметров кровообращения: систолического артериального давления (САД), диастолического (ДАД) и среднего АД (AD_{cp}), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) – производили осциллометрическим методом с помощью мониторов ВР-3200 (ЕМЕ, Великобритания) и ВХ-5 («Colin», Япония). Подбор одноразовых манжеток осуществляли индивидуально с учетом длины округлости плеча ребенка. Измерения производили через каждые 60 мин на протяжении первых 8 сут жизни, а затем 1 раз в 2,5 мес.

Основные параметры коагуляционного гемостаза определяли с помощью реагентов НПО «Ренам» и НПО «Медиолаб» (Москва) и анализаторов Option-8 и ACL 7000 (США).

Все дети получали базовую комплексную терапию. А именно медикаментозную: посиндромную (дегидратационную, спазмолитическую и др.); этиопатогенетическую (парацетам, кавинтон, дибазол и др.); общеукрепляющую (метаболиты, витамины, аминокислоты); антибактериальную (при наличии воспалительных очагов или угрозе инфицирования), а также немедикаментозные формы коррекции неврологических нарушений: массаж (в том числе точечный); физические упражнения; упражнения в воде; сухую иммерсию; музыкотерапию [2].

У 58 детей различного гестационного возраста с разной выраженностью неврологических проявлений церебральной ишемии комплексно исследовали эффекты нейропротекторного препарата Глиатилин (альфа-глицерилфосфорилхолин, *alpha-glycerylphosphorylcholine*) – соединение, содержащее 40% холина и превращающееся в организме в метаболически активную форму – фосфорилхолин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Использование этого средства у детей раннего возраста определяется необходимостью восстановления функциональной интеграции ЦНС и устранения неврологического дефицита [6].

Все полученные данные обработаны статистически с помощью компьютерных программ STATISTICA 6.0. Оценивали коэффициенты корреляции (критерий Фишера–Стьюдента); проводили многофакторный анализ частоты и характера сочетаний определенных факторов риска. Последующий анализ выявленных причинно-следственных связей базировался на определении коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена при статистической значимости корреляции ($p < 0,05$) [5].

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных клинических исследований показали, что состояние детей на момент обследования оценивалось от клинически удовлетворительного до тяжелого. В клинической картине у всех детей ведущей была неврологическая симптоматика.

Основными клиническими проявлениями поражения ЦНС стали синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, мышечной дистонии, угнетения, гипертензионный, судорожный, вегетовисцеральных нарушений. Наиболее тяжелые клинические проявления наблюдали у глубококонедоношенных детей. Ведущей симптоматикой у детей в возрасте 5–7 дней было угнетение ЦНС. У детей в возрасте 18–20 дней основными проявлениями неврологической патологии являлись синдромы мышечной дистонии и вегетовисцеральных нарушений; они отмечались у детей разного гестационного возраста и характеризовали среднюю степень церебральной ишемии. Эти нарушения в сочетании с гипертензионным синдромом и синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости были характерны для большинства глубококонедоношенных детей и характеризовали тяжелую степень церебральной ишемии.

Степень тяжести и характер течения церебральной ишемии и ее неврологических проявлений проявлялись различной выраженностью и длительностью изменений ультразвуковых и ЭЭГ-параметров на протяжении всего периода наблюдения, а также существенно зависели от гестационного возраста детей.

При церебральной ишемии средней тяжести установили зависимость характера проявлений перинатального поражения мозга от гестационного возраста детей. У наименее зрелых детей этой группы

отмечали более тяжелую клиническую симптоматику перинатального поражения мозга: выраженное угнетение (23%), судорожную готовность (18%), гипертензионно-гидроцефальный синдром (12%). Для более зрелых детей, родившихся после 33-й недели гестации, были характерны вегетовисцеральные расстройства (46%) на фоне мышечной гипотонии. У доношенных новорожденных детей преобладала повышенная нервно-рефлекторная возбудимость на фоне мышечного гипертонуса (36%).

При проведении эхоэнцефалографии у 80% детей данной группы визуализировали участки перивентрикулярных уплотнений с обеих сторон, сочетавшиеся у 20% с расширением желудочковой системы и других ликворосодержащих пространств (табл. 1).

Таблица 1
Изменения ультразвуковых и электрофизиологических параметров у детей с ишемическим поражением ЦНС средней степени тяжести

Параметр	Частота выявления, %	
ЭхоЭГ	Норма	18
	ПВУ	80
	Вентрикуломегалия	20
	ПИВК	–
ИР ПМА	Норма	62,3
	< 0,65	4
	> 0,8	3
Vс ПМА	Норма	14,8
	Умеренное увеличение	37
	Выраженное увеличение или снижение	34
Характер ЭЭГ	Норма	3,3
	Неустойчивые и кратковременные изменения	73,4
	Разнообразие паттернов, наличие эпипаттернов	23,3
Исследование стволовых слуховых ВП (интенсивность 75 дБ)	Слуховая афферентация не нарушена	3,4
	Нерезкое замедление проведения на стволовом уровне с двух сторон	6,4
Исследование зрительных ВП на реверсивный шахматный паттерн (бинокулярно)	Зрительная афферентация сохранена	4,2
	Дисфункция неспецифической зрительной афферентации	7,5

Примечание. Здесь и в табл. 6: ПВУ – перивентрикулярные уплотнения; ПИВК – перинтравентрикулярные кровоизлияния; ВП – вызванные потенциалы.

Лишь у 18% детей, состояние которых при поступлении было расценено как среднетяжелое, не выявили отклонений, свидетельствующих о структурных нарушениях головного мозга.

У 65% детей ИР передней мозговой артерии (ПМА) существенно не отличался от референтных значений и составил $0,74 \pm 0,23$, повышение ИР более 0,8 установили у 36% (преимущественно с вентрикуломегалией и выраженными обширными перивентрикулярными уплотнениями), а снижение ИР менее 0,65 выявили у 4% пациентов. Условно нормативные значения скорости мозгового кровотока (1300–1400 см/мин) были зарегистрированы у 14,8% детей данной группы. У 37% детей отмечено усиление кровотока (выше 1450 см/мин). Значительные отклонения от условно-нормативных значений в сторону как увеличения, так и замедления скоростей мозгового кровотока выявили у 34% больных.

При анализе биоэлектрической активности головного мозга у 74% недоношенных детей регистрировали ЭЭГ непостоянного характера с наличием редких, низкоамплитудных медленных волн, короткими периодами регулярных волн частотой от 5 до 13 Гц, а также частых нерегулярных низкоамплитудных волн (до 50 Гц). У 22% детей этой группы отметили разнообразие паттернов ЭЭГ и наличие волн эпилептического характера в составе ритмических колебаний. Лишь у 3% детей с церебральной ишемией средней степени тяжести не обнаружили значимых отклонений ЭЭГ от нормы.

У 79% больных с поражением ЦНС средней тяжести выявили нарушения слуховой и зрительной афферентации. При этом дисфункция неспецифической зрительной афферентации была характерна как для клинически тяжелых, так и для глубоконедоношенных детей этой группы (26%).

При мониторинговании пульса и уровня оксигенации в первые дни после поступления детей с поражением ЦНС средней тяжести отметили небольшую амплитуду колебаний (в пределах 10–15%) соответствующих показателей.

При исследовании концентрации плазменных факторов свертывания крови у новорожденных детей с поражением ЦНС средней тяжести установили преобладание явлений умеренной гиперкоагуляции в течение первых 18–20 дней жизни (табл. 2). При этом отметили умеренное и значимое по сравнению с контролем снижение хронометрических показателей в тромбиновом тесте по активированному частичному тромбoplastиновому времени (АЧТВ), уменьшение протромбинового времени, а также повышенное накопление растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) и повышение содержания фибриногена, что характеризовало гиперкоагуляционную направленность гемостаза [13]. При наблюдении только к 30–32-му дню жизни выявили нормализацию этих параметров, что указывало на длительность восстановительного периода у этих детей.

При тяжелой церебральной ишемии наиболее выраженные нарушения неврологического и соматического статуса обнаружили у недоношенных детей с

Таблица 2
Изменения плазменных факторов свертывания крови у детей с церебральной ишемией средней тяжести ($M \pm m$)

Параметр	Период наблюдения, дни			
	5–7	18–20	30–32	90–92
Протромбин, с	9,4 ± 1,70*	9,6 ± 1,85*	12,8 ± 2,12	12,4 ± 1,95
АЧТВ, с	20,2 ± 1,12*	19,7 ± 1,49*	28,2 ± 3,65	30,2 ± 3,55
Тромбиновое время, с	16,5 ± 2,20*	20,4 ± 2,38*	25,8 ± 2,30	25,0 ± 1,64
РФМК, мкг/мл	49,8 ± 2,60*	48,3 ± 1,96*	33,5 ± 2,73	30,7 ± 2,45
Фибриноген, г/л	3,95 ± 0,21*	3,78 ± 0,24*	2,58 ± 0,78	2,44 ± 0,26

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в контроле.

проявлениями тяжелой хронической гипоксии, сочетавшейся с интранатальной асфиксией.

У всех детей этой группы определили диффузное повышение эхогенности мозговой паренхимы, у 68% с локальным усилением эхосигнала в области перивентрикулярных структур, особенно выраженное у недоношенных новорожденных (табл. 3). У 36% детей обнаружили пери- и интравентрикулярные кровоизлияния, что обусловлено значимым преобладанием в данной группе незрелых (65%) и глубоко недоношенных (42%) детей. Такую высокую частоту выявления спонтанных внутричерепных кровоизлияний отметили у новорожденных детей с гестационным возрастом менее 32 нед, для которых характерна как морфофункциональная незрелость организма в целом, так и особенно сосудов герминативного матрикса, что приводит к деструкции сосудистой стенки под влиянием различных факторов (гемодинамических, ишемических, гипоксических и др.) [10, 18].

У 11% новорожденных детей с тяжелым ишемическим поражением ЦНС выявили значимое уменьшение ИР менее $0,56 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) при общем снижении скорости мозгового кровотока в 1,5 раза ($976 \pm 45,2$ см/мин) ($p < 0,05$). У большинства (67%) детей данной группы отметили умеренное снижение скорости мозгового кровотока ($1060 \pm 50,2$ см/мин) при значительном повышении ИР ($0,87 \pm 0,23$), что свидетельствовало о нарастании гидрофильности мозговой ткани и усилении процессов набухания и отека мозга, а также могло быть вызвано повышением внутричерепного давления.

При электроэнцефалографическом исследовании с регистрацией вызванных слуховых и зрительных потенциалов у детей с тяжелой церебральной ишемией выявили значимые отклонения от нормы у всех больных. Только у 16% детей этой

группы изменения ЭЭГ носили неустойчивый и кратковременный характер. У остальных при исследовании биоэлектрической активности мозга наблюдали значительное разнообразие патологических паттернов, в том числе часто отмечали эпилептиформные паттерны.

При тяжелой степени поражения мозга у 75% новорожденных детей выявили изменения стволовых слуховых и зрительных вызванных потенциалов, в том числе значительное замедление и в тяжелых случаях угнетение проведения электрических импульсов с периферических рецепторных органов к соответствующим центрам мозга. Лишь у 12% детей этой группы не обнаружили нарушений слуховой афферентации и у 13% зрительной. Важно отметить, что наиболее тяжелую и прогностически неблагоприятную картину на ЭЭГ выявили у наименее зрелых детей.

Детям с тяжелым ишемическим повреждением головного мозга были свойственны значительные нарушения изученных функций, что стало следствием воздействия на плод комплекса анте- и интранатальных

Таблица 3
Изменения ультразвуковых и электрофизиологических параметров у детей с тяжелым ишемическим поражением ЦНС

Параметр	Частота выявления, %	
ЭхоЭГ	Норма	–
	ПВУ	65,5
	Вентрикуломегалия	51,6
	ПВК	35,4
ИР ПМА	Норма	–
	< 0,65	17,3
	> 0,8	34,4
V _c ПМА	Норма	14,6
	Умеренное увеличение	18,9
	Выраженное увеличение или снижение	66,5
ЭЭГ	Неустойчивые и кратковременные изменения	15,7
	Разнообразие патологических паттернов, эпилептиформные паттерны	84,3
Исследование стволовых слуховых ВП (интенсивность 75 дБ)	Нерезкое замедление проведения на стволовом уровне с двух сторон	16,9
	Дисфункция слуховой афферентации на периферическом уровне с двух сторон	23,4
Исследование зрительных ВП на реверсивный шахматный паттерн бинокулярно	Дисфункция неспецифической зрительной афферентации	14,2
	Дисфункция проводящих зрительных путей и корковых центров	19

Таблица 4

Изменения плазменных факторов свертывания крови у детей с тяжелой церебральной ишемией ($M \pm m$)

Параметр	Период наблюдения, дни			
	5–7	18–20	30–32	90–92
Протромбин, с	7,8 ± 2,50*	8,5 ± 2,16*	9,5 ± 2,75*	12,8 ± 1,56
АЧТВ, с	16,4 ± 2,16*	18,7 ± 2,12*	18,3 ± 2,15*	27,8 ± 3,86
Тромбиновое время, с	15,8 ± 1,54*	19,4 ± 2,38*	20,8 ± 2,42*	25,6 ± 2,24
РФМК, мкг/мл	50,8 ± 2,40*	48,2 ± 2,34*	47,5 ± 2,73*	46,8 ± 2,20*
Фибриноген, г/л	3,96 ± 0,28*	3,80 ± 0,27*	3,78 ± 0,40*	3,54 ± 0,37*

патогенных факторов. Закономерным представляется выявление грубой соматической патологии (синдром дыхательных расстройств, воспалительные заболевания) в сочетании с неврологической симптоматикой у 38% глубоконедоношенных новорожденных детей, которые формировались в условиях тяжелой хронической гипоксии, интранатальной асфиксии, сочетавшейся с травматизацией в родах [16, 17].

У детей с тяжелым поражением ЦНС в остром периоде отметили наибольшую лабильность пульса в течение суток ($p < 0,05$). При этом амплитуда колебаний показателей насыщения периферической крови кислородом (SO_2) ($97,2 \pm 12,5\%$) также была выше, чем у детей с поражением ЦНС средней степени тяжести ($98,4 \pm 5,5\%$).

При тяжелой церебральной ишемии у детей выявили выраженные проявления гиперкоагуляции, которые оставались значимо повышенными при сохраняющейся неврологической симптоматике (табл. 4). Эти изменения гемостаза указывают на значимость сопутствующих изменений гемостаза в формировании ишемических повреждений мозга [13].

Нормализация показателей плазменного звена гемостаза при регрессе патологической неврологической симптоматики происходила лишь к 3-му месяцу жизни, хотя и в эти сроки сохранялась повышенная концентрация РФМК и фибриногена. Такая динамика плазменных факторов гемостаза являлась свидетельством адекватности проводимой комплексной терапии и реабилитации детей этой группы.

Ранняя и объективная диагностика церебральных расстройств у новорожденных детей позволила провести патогенетически обоснованную терапию с учетом степени тяжести поражения ЦНС. Терапевтические мероприятия, проводившиеся в максимально ранние сроки, были направлены на восстановление поврежденных функциональных систем, обеспечивающих функционирование нервной системы ребенка.

Следует отметить, что с первых дней

жизни ребенка терапия носила нейропротекторный характер и зависела от документированной тяжести церебральной ишемии. При этом использование глиталина в качестве специализированного препарата с центральным холиномиметическим действием обеспечивало позитивное влияние на структурное и функциональное состояние мозга.

Проведенное нами комплексное обследование 58 новорожденных детей различного гестационного возраста с разной тяжестью церебральной ишемии до и после назначения глиталина показало, что курсовое назначение этого препарата в возрастной дозировке (0,1 мл/кг внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно на курс 10 инъекций) на фоне стандартного комплекса терапевтических мер, включающих коррекцию церебральной гемодинамики, улучшение микроциркуляции и трофического статуса тканей головного мозга, существенно повышало клиническую эффективность такой специализированной терапии церебральной ишемии. Причем клиническое улучшение состояния детей сопровождалось компенсацией неврологических расстройств и стабили-

Таблица 5

Электрофизиологические показатели в динамике на фоне комплексной терапии

Параметр	Результат	Частота выявления, %	
		до терапии	после терапии
ЭЭГ	Норма	–	12
	Неустойчивая и кратковременная	15,7	33
	Разнообразие паттернов, эпилпаттерны	14,9	4
Исследование стволовых слуховых ВП (интенсивность 75 дБ)	Слуховая афферентация не нарушена	–	8,9
	Нерезкое замедление проведения на стволовом уровне с двух сторон	16,9	25,7*
	Дисфункция слуховой аффертации на периферическом уровне с двух сторон	23,4	12,3
Исследование зрительных ВП на реверсивный шахматный паттерн (бинокулярно)	Зрительная афферентация сохранена	–	6,8
	Дисфункция неспецифической зрительной аффертации	14,2	23,7
	Дисфункция проводящих зрительных путей и корковых центров	19	4,9

лизацией у них эхографических и электрофизиологических показателей активности головного мозга (табл. 5). Положительная динамика неврологической симптоматики у пациентов с тяжелым поражением ЦНС проявилась к 1,5 мес жизни и четко коррелировала ($r = 0,58, p = 0,02$) с нормализацией изученных функциональных параметров. Восстановление адекватного церебрального кровотока сопровождалось коррекцией сосудисто-тканевой и клеточной проницаемости, нормализацией тонуса мелких и средних сосудов артериального и венозного русла, факторов плазменного гемостаза к 30–32-му дню жизни при средней тяжести церебральной ишемии и лишь к 90-му дню жизни у детей с тяжелой церебральной ишемией.

При повторном исследовании биоэлектрической активности мозга выявили значимые корреляции между показателями на ЭЭГ, тяжестью состояния и характером проводимой терапии (см. табл. 5). Так, после 3-недельного курса комплексной терапии значительно повысилась частота непостоянного характера ЭЭГ (34%) с наличием редких, низкоамплитудных медленных волн, короткими всплесками регулярных волн частотой 5–13 Гц, а также частых нерегулярных низкоамплитудных волн (до 50 Гц) и значительными участками ЭЭГ, близкими к изозлектрической линии. При этом частота патологических паттернов и волн эпилептического характера в составе ритмических колебаний на ЭЭГ снижалась и отмечалась у 4% больных. При исследовании стволовых слуховых потенциалов при интенсивности 75 дБ в динамике отмечали нерезкое замедление проведения на стволовом уровне с двух сторон у 25% детей и лишь у 12% выявили дисфункцию слуховой афферентации на периферическом уровне с двух сторон. При исследовании зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн дисфункцию неспецифической зрительной афферентации зарегистрировали у 23% пациентов.

Применение нейропротекторной терапии с курсовым назначением глиатилина и других средств коррекции в соответствии с разработанным нами алгоритмом способствовало значимому улучшению клинического состояния новорожденных детей, сопровождалось компенсацией неврологических расстройств и стабилизацией у них эхографических и электрофизиологических показателей головного мозга. В течение указанного восстановительного периода у детей пластичность нервной системы позволяет обеспечить обратное развитие цитотоксического отека и нарушений микроциркуляции в веществе головного мозга. Наши исследования свидетельствуют об эффективности репаративной терапии с использованием средств, направленных на улучшение свойств неповрежденной мозговой ткани и межнейронального взаимодействия. К таким препаратам относятся нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами, усиливающие регенераторно-репаративные процессы, способствующие восстановлению нарушенных функций. Они оказывают прямое активирующее влияние на структуры головного мозга и также повышают устойчивость ЦНС к повреждающим воздействиям [6, 15].

Таким образом, в результате комплексного обследо-

вания новорожденных детей различного гестационного возраста с различной тяжестью ишемического поражения ЦНС установили четкую зависимость частоты неврологических проявлений от выраженности ишемических повреждений мозга, которые можно достаточно точно определять с помощью ультразвукового исследования с доплеровским анализом, а также оценивать вовлеченность зрительных и слуховых анализаторов, степень нарушений электрической активности мозга с помощью мониторинга ЭЭГ и состояния сердечно-сосудистой системы у этих детей.

Внедрение новых диагностических технологий в диагностику перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни позволяет своевременно определять степень выраженности и клинико-лабораторные проявления церебральной ишемии, выделять потенциально значимые биомаркеры [12] и оптимизировать комплексную терапию, что обеспечит эффективную профилактику инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. – 2-е изд. – М.: Триада-Х, 2005.
2. Бомбардинова Е. П., Яцык Г. В., Зайниддинова Р. С. // Рос. педиатр. журн. – 2011. – № 3. – С. 55–60.
3. Буркова А. С., Володин Н. Н., Медведев М. И. и др. // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 5–14.
4. Буркова А. С., Володин Н. Н., Журба Л. Т. и др. // Вопр. практ. педиатр. – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 38–70.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999.
6. Мищенко В. Н., Лапина И. А. // Междунар. неврол. журн. – 2011. – № 5. – С. 43–49.
7. Смирнов И. Е. Биологически активные соединения и патологический процесс. – М., 2003.
8. Смирнов И. Е., Ровенская Ю. В., Кучеренко А. Г. и др. // Рос. педиатр. журн. – 2011. – № 2. – С. 4–7.
9. Сугак А. Б., Дворяковский И. В., Сударова О. А. // Ультразвук. диагн. – 1998. – № 1. – С. 35–41.
10. Шакина Л. Д., Смирнов И. Е. // Молекул. мед. – 2011. – № 6. – С. 3–14.
11. Яцык Г. В., Зайниддинова Р. С. // Рос. педиатр. журн. – 2011. – № 5. – С. 4–7.
12. Bennet L., Booth L., Gunn A. J. // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2010. – Vol. 15, N 5. – P. 253–260.
13. Chen B., Cheng Q., Yang K. et al. // Stroke. – 2010. – Vol. 41, N 10. – P. 2348–2352.
14. Forsyth R. // Arch. Dis. Child. – 2010. – Vol. 95, N 7. – P. 554–559.
15. Hossain M. A. // Int. J. Dev. Neurosci. – 2008. – Vol. 26, N 1. – P. 93–101.
16. Lamblin M. D., André M. // Neurophysiol. Clin. – 2011. – Vol. 41, N 1. – P. 1–18.
17. Shekdar K., Wang D. J. // Semin. Ultrasound. – 2011. – Vol. 32, N 6. – P. 510–538.
18. Shroff M. M., Soares-Fernandes J. P., Whyte H. et al. // Radiographics. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 763–780.

Поступила 31.01.12

Сведения об авторах:

Зайниддинова Рабият Салахиддиновна, канд. мед. наук, докторант отд-ния для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Степанов Андрей Алексеевич**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Зябкина Алина Гавриловна**, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Задкова Галина Федоровна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Беляева Ирина Анатольевна**, доктор мед. наук, зав. отд-нием для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Яцык Галина Викторовна**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.