

# Особенности перинатального поражения центральной нервной системы и прогнозирование результатов лечения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

А.В. Концева, А.Ф. Виноградов, О.В. Иванова

## The specific features of perinatal lesion of the central nervous system and the prediction of results of treatment in preterm babies with intrauterine growth retardation

A.V. Koptseva, A.F. Vinogradov, O.V. Ivanova

Тверская государственная медицинская академия

Представлены особенности перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей в зависимости от степени морфофункциональной зрелости. Для оценки степени адаптационных возможностей ЦНС недоношенных новорожденных с различной степенью морфофункциональной зрелости использовалась комплексная клинико-инструментальная диагностика. В клинической практике для совершенствования медицинского обслуживания недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития рекомендовано учитывать факторы риска неблагоприятного прогноза терапии.

*Ключевые слова:* новорожденные, недоношенный ребенок, задержка внутриутробного развития, перинатальное поражение центральной нервной системы, кортексин.

The paper describes the specific features of a perinatal lesion of the central nervous system (CNS) in relation to the degree of morphofunctional maturity. Complex clinical and instrumental diagnosis was used to assess the adaptive capacities of CNS in preterm infants with varying morphofunctional maturity. Consideration of risk factors for poor treatment outcome is recommended in clinical practice to improve medical service of preterm babies with intrauterine growth retardation.

*Key words:* neonatal infants, preterm baby, intrauterine growth retardation, perinatal central nervous system lesion, cortexin.

Постоянно актуальной в педиатрии является проблема преждевременных родов и рождения детей с малой массой тела [1]. Недоношенность и, как следствие, выраженная морфофункциональная незрелость всех органов и систем организма вносит существенный вклад в показатели заболеваемости, смертности и средней продолжительности жизни [2].

Неблагоприятные условия внутриутробного развития и постнатальные повреждения нарушают процессы адаптации незрелого ребенка к новым условиям существования. Согласно данным современных исследований, преждевременно родившиеся дети с задержкой внутриутробного развития формируют группу риска по возникновению перинатальной асфиксии [3, 4]. Центральная нервная система (ЦНС) является наиболее уязвимой для воздействия острой и хронической гипоксии и во многом определяет степень адаптивных возможностей новорожденного ребенка. Имен-

но гипоксическое поражение плода и новорожденного, прежде всего его ЦНС, характеризует состояние напряженности и адекватности адаптационных процессов в раннем постнатальном периоде. При этом создаются предпосылки для высокой заболеваемости новорожденного, а в перспективе — ребенка раннего возраста [5, 6]. Это актуализирует изучение ЦНС недоношенных детей как интегральной и отражающей индивидуальный диапазон адаптационно-приспособительных реакций. Необходимо более углубленное исследование адаптационных возможностей ЦНС детей с различной степенью морфофункциональной зрелости [7–9].

Цель исследования: выявить клинические особенности течения перинатального поражения ЦНС и критерии прогноза результатов лечения этих нарушений у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование 119 новорожденных детей с гестационным возрастом от 29 до 40 нед. Основную группу (А) составили 38 недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития, группу срав-

© Коллектив авторов, 2010

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2010; 3:20–25

Адрес для корреспонденции: Виноградов Анатолий Федорович — д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней Тверской государственной медицинской академии

Иванова Ольга Валентиновна — д.м.н., доц. каф. детских болезней

Концева Анна Валерьевна — к.м.н., асс. каф. детских болезней

170642 Тверь, ул. Советская, 4

нения (Б) — 44 недоношенных ребенка без признаков задержки развития. Группой контроля (В) были выбраны 37 доношенных новорожденных. В исследование не включались дети с врожденными пороками сердца и генетическими синдромами. Распределение обследованных детей по полу и группам представлено в табл. 1.

Среди 38 недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (группа А) у 26 диагностирована гипотрофическая, а у 12 — гипопластическая форма задержки внутриутробного развития (классификация Г.М. Дементьевой, 1984). Как видно из табл. 2, основная группа и группа сравнения были сопоставимы по гестационному возрасту. Следует отметить, что почти половина детей из основной группы и половина детей из группы сравнения соответ-

вовали сроку гестации 32—34 нед.

Антропометрические параметры обследованных детей при рождении представлены в табл. 3. В группе сравнения Б морфологическая и функциональная зрелость детей соответствовала их гестационному возрасту. Дети данной группы не имели выраженных изменений со стороны внутренних органов, ЦНС, грубых пороков развития.

Средняя масса тела недоношенных основной группы составила  $1589,46 \pm 90,6$  г, что было ниже 10-го центиля оценочных таблиц. При гипопластической форме задержки внутриутробного развития выявлены достоверно более низкие показатели массы и длины тела по сравнению с детьми с гипотрофическим вариантом (табл. 4).

Таблица 1. Распределение обследованных детей по полу и группам, абс. (%)

| Группа детей  | Мальчики   | Девочки    | Всего     |
|---------------|------------|------------|-----------|
| Основная (А)  | 13 (34,21) | 25 (65,79) | 38 (100)  |
| Сравнения (Б) | 17 (38,64) | 27 (61,36) | 44 (100)  |
| Контроля (В)  | 14 (37,84) | 23 (62,16) | 37 (100)  |
| Итого         | 53 (44,54) | 66 (55,46) | 119 (100) |

Таблица 2. Распределение детей в основной группе (А) и группе сравнения (Б) в зависимости от гестационного возраста, абс. (%)

| Гестационный возраст | Группа детей |            |
|----------------------|--------------|------------|
|                      | А (n=38)     | Б (n=44)   |
| 35—37 нед            | 13 (34,21)   | 14 (31,81) |
| 32—34 нед            | 16 (42,11)   | 22 (50)    |
| 29—31 нед            | 9 (23,68)    | 8 (18,18)  |

Таблица 3. Антропометрические параметры обследованных детей при рождении ( $M \pm m$ )

| Показатель            | Группа детей       |                      |                      | p                                               |
|-----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
|                       | А (n=38)           | Б (n=44)             | В (n=37)             |                                                 |
| Масса тела, г         | $1589,46 \pm 90,6$ | $2230,78 \pm 100,39$ | $3434,38 \pm 250,71$ | $p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$<br>$p_3 < 0,001$ |
| Длина тела, см        | $41,50 \pm 2,29$   | $45,38 \pm 2,04$     | $52,41 \pm 3,67$     | $p_2 < 0,05$                                    |
| Окружность головы, см | $29,15 \pm 1,81$   | $29,96 \pm 1,35$     | $34,47 \pm 2,65$     |                                                 |
| Окружность груди, см  | $25,50 \pm 1,59$   | $28,55 \pm 1,28$     | $33,21 \pm 2,32$     | $p_2 < 0,001$                                   |

Примечание: Здесь и в табл. 5: достоверность различий:  $p_1$  — между группой А и группой Б;  $p_2$  — между группой А и группой В;  $p_3$  — между группой Б и группой В.

Таблица 4. Антропометрические данные недоношенных новорожденных с разной формой задержки внутриутробного развития ( $M \pm m$ )

| Показатель            | Форма задержки внутриутробного развития |                         | p        |
|-----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|----------|
|                       | гипотрофическая (n=26)                  | гипопластическая (n=12) |          |
| Масса тела, г         | $1589,46 \pm 90,6$                      | $2230,78 \pm 100,39$    | $< 0,01$ |
| Длина тела, см        | $41,50 \pm 2,29$                        | $45,38 \pm 2,04$        | $< 0,05$ |
| Окружность головы, см | $29,15 \pm 1,81$                        | $29,96 \pm 1,35$        |          |
| Окружность груди, см  | $25,50 \pm 1,59$                        | $28,55 \pm 1,28$        |          |

Признаки морфофункциональной незрелости были установлены у 26 из 38 детей с задержкой внутриутробного развития, причем у детей с гипотрофической формой данный признак встречался в 2 раза чаще, чем у новорожденных с гипопластической формой. Наибольшее диагностическое значение имели следующие признаки незрелости в сопоставлении с гестационным возрастом (в порядке убывания): снижение сосательного рефлекса, склонность к гипотермии, более тонкие и короткие волосы на голове, мягкие хрящи ушных раковин, пушковый волос, уменьшение исчерченности стоп.

О состоянии недоношенного ребенка судили по данным общего клинического и неврологического обследования, которое было осуществлено на базе областной детской клинической больницы и детской городской больницы № 2 Твери. Оценка физического развития детей проводили на основании методических рекомендаций, разработанных Г.М. Деметьевой (1984). Для оценки патологии нервной системы применялась классификация перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста, предложенная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (2000).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-функциональное обследование новорожденных детей позволило выявить ряд существенных закономерностей. Как следует из табл. 5, легкая степень поражения ЦНС отмечалась чаще у детей контрольной группы по сравнению с недоношенными новорожденными. Большинство детей основной группы и группы сравнения имели церебральную ишемию 2-й степени. Следует обратить внимание, что у 4 из 38 новорожденных основной группы было выявлено гипоксически-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени, тогда как в группах сравнения и контроля таких случаев не было. Кроме того, у 1 недоношенного ребенка с ги-

попластической формой задержки внутриутробного развития было диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени. Среди клинических синдромов поражения ЦНС у всех недоношенных детей преобладал синдром угнетения.

Двигательная активность была снижена более чем у  $\frac{2}{3}$  недоношенных детей основной группы и у  $\frac{1}{3}$  — повышена; мышечный тонус был изменен у всех детей, причем у 33 из 38 встречалась мышечная гипотония и лишь у 5 — мышечная гипертония. Следует отметить, что у всех недоношенных детей с гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития отмечена мышечная гипотония как результат более тяжелого поражения ЦНС. У всех новорожденных из групп А и Б была выявлена гипорефлексия и быстрая истощаемость безусловных рефлексов.

Изменения нейросонографической картины головного мозга достоверно чаще встречались у детей основной группы, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), и были представлены сглаженностью борозд, субэпендимальными кистами, кистами сосудистого сплетения и расширением передних рогов боковых желудочков.

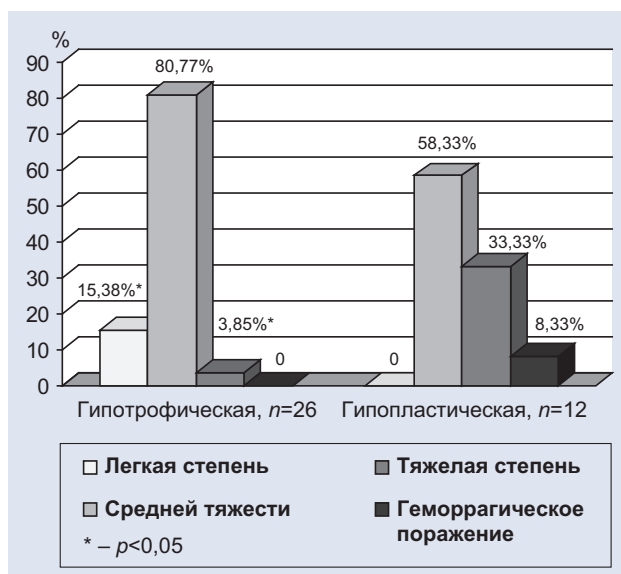
Степень тяжести поражения ЦНС у детей с различными клиническими вариантами задержки внутриутробного развития представлена на рисунке. У недоношенных детей с гипотрофической формой задержки развития достоверно чаще встречалась легкая степень и достоверно реже тяжелая степень поражения ЦНС по сравнению с детьми, имеющими гипопластическую форму.

У недоношенных детей с гипопластической формой задержки развития синдром угнетения встречался в 2 раза чаще (у 8 из 12 детей), чем синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (у 4 детей). Почти у всех отмечено снижение двигательной активности. Достоверных различий в рефлекторной деятельности не выявлено.

У 9 из 12 недоношенных с гипопластической формой задержки внутриутробного развития выявлен синдром вегетовисцеральных расстройств, что достоверно чаще, чем у детей с гипотрофической формой

Таблица 5. Характеристика степени перинатального поражения ЦНС и изменений при ультразвуковом исследовании у обследованных детей, абс. (%)

| Синдромы                       | Группа детей      |                   |                   | <i>p</i>                                 |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------------|
|                                | A ( <i>n</i> =38) | Б ( <i>n</i> =44) | В ( <i>n</i> =37) |                                          |
| Церебральная ишемия:           |                   |                   |                   |                                          |
| 1-й степени                    | 4 (10,52)         | 5 (11,36)         | 14 (37,84)        | $p_2<0,001$<br>$p_3<0,001$               |
| 2-й степени                    | 29 (76,32)        | 39 (88,64)        | 0                 | $p_2<0,01$<br>$p_3<0,01$                 |
| 3-й степени                    | 4 (10,52)         | 0                 | 0                 |                                          |
| Нейросонографические изменения | 34 (89,47)        | 32 (72,73)        | 4 (10,81)         | $p_1<0,05$<br>$p_2<0,001$<br>$p_3<0,001$ |



**Рисунок.** Степень тяжести поражения ЦНС у детей с различными клиническими вариантами задержки внутриутробного развития.

(у 11 из 26;  $p < 0,05$ ). Изменения нейросонографической картины головного мозга с одинаковой частотой встречались при обеих клинических формах задержки внутриутробного развития.

Метаболические изменения, лежащие в основе перинатального поражения ЦНС, обуславливают возможность применения препаратов нейропротективного действия. При проведении комплексной терапии исключительно важным является выделение факторов, которые способствуют неблагоприятному исходу лечения. Такие факторы могут быть рассмотрены в качестве маркеров риска неудовлетворительного результата.

Задачей данного раздела исследования явилась разработка клинико-прогностической таблицы для балльной оценки значимости различных факторов риска неблагоприятного исхода корригирующей терапии препаратами нейропротективного действия (кортексин) у недоношенных детей с различной степенью морфофункциональной зрелости. Кортиксин — гидролизат коры головного мозга молодых телят. Препарат оказывает тканево-специфическое действие на кору головного мозга, дает церебропротекторный и ноотропный эффект, стимулирует репаративные процессы в нервной системе. Кортиксин назначался в комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС в дозе 1 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки курсом 10 дней.

Как показывает анализ данных литературы, количество факторов, влияющих на исход лечения у недоношенных новорожденных, велико [10]. Поэтому для анализа и составления прогностических таблиц нами были отобраны только те факторы, которые оказали на исходы лечения наиболее существенное влияние.

Кроме того, приоритетность была отдана тем факторам, которые легко могут быть проанализированы практикующим педиатром, независимо от доступности специальных (в первую очередь инструментальных) методов исследования.

При помощи дисперсионного анализа определена доля влияния отдельных факторов риска на прогноз лечения кортексином перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. На основе оценки влияния факторов составлена прогностическая таблица, которая позволяет оценить вероятность благоприятного исхода лечения в каждом конкретном случае. Основой для составления таблицы послужили простые весовые индексы и нормированные интенсивные показатели, рассчитанные по методике Е.Н. Шигана (1986) [11]. Итоги прогнозирования представлены в табл. 6.

В практической деятельности врача-педиатра для определения вероятности удовлетворительного результата лечения необходимо (см. табл. 6) выяснить градации факторов риска. Это можно уточнить по индивидуальной карте развития ребенка. Сведения, отсутствующие в медицинской документации, получают при опросе родителей, т.е. путем сбора анамнеза, а также при объективном осмотре. Используя градации тех или иных факторов, можно при помощи составленной таблицы установить вероятность благоприятного исхода лечения у данного ребенка, что представляется важным в плане определения тактики ведения недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. Для этого показатели графы коэффициент оценки необходимо сложить по тем или иным градациям факторов.

На основании анализа факторов, влияющих на результаты лечения недоношенных с задержкой внутриутробного развития, выделены следующие группы прогноза:

1-я группа («относительно благоприятного прогноза») — сумма коэффициентов оценки от 17,5 до 24,6 балла;

2-я группа («группа сомнительного прогноза») — сумма коэффициентов оценки от 24,7 до 31,7 балла;

3-я группа («группа риска неблагоприятного прогноза») — сумма коэффициентов оценки от 31,8 до 38,8 балла.

Исходя из этой группировки, врачи-педиатры могут дифференцированно определить тактику ведения недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и прогнозировать эффективность лечения в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка. Выявление факторов риска неблагоприятного прогноза терапии кортексином, диспансерное ведение недоношенных из групп «риска» и «сомнительного прогноза», широкое использование лечебно-профилактических мероприятий у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития могут рассматриваться в качестве наиболее перспективных

Таблица 6. Оценочная таблица для прогнозирования исхода терапии кортексином перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

| Фактор риска                                          | Градация факторов             | Интенсивный показатель, % | Весовой индекс | Нормирующий интенсивный показатель | Коэффициент оценки |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------|
| Возраст матери к моменту рождения ребенка             | Менее 19 лет                  | 83,3                      | 2,1            | 1,2                                | 2,5                |
|                                                       | 19—30 лет                     | 47,4                      |                | 0,7                                | 1,5                |
|                                                       | 31—35 лет                     | 74,6                      |                | 1,1                                | 2,3                |
|                                                       | Более 35 лет                  | 100,0                     |                | 1,5                                | 3,2                |
| Семейное положение                                    | В браке                       | 56,4                      | 1,0            | 0,8                                | 0,8                |
|                                                       | Вне брака                     | 59,2                      |                | 0,9                                | 0,9                |
| Вредные привычки матери                               | Нет                           | 42,8                      | 2,0            | 0,6                                | 1,2                |
|                                                       | Есть                          | 84,2                      |                | 1,3                                | 2,6                |
| Хроническая патология матери                          | Нет                           | 36,7                      | 1,9            | 0,6                                | 1,1                |
|                                                       | Есть                          | 70,1                      |                | 1,1                                | 2,1                |
| Осложнения беременности                               | Нет                           | 18,3                      | 4,1            | 0,3                                | 1,2                |
|                                                       | Есть                          | 74,5                      |                | 1,1                                | 4,5                |
| Течение родов                                         | Без осложнений                | 28,2                      | 2,6            | 0,4                                | 1,0                |
|                                                       | С осложнениями                | 74,3                      |                | 1,1                                | 2,9                |
| Асфиксия при рождении                                 | Нет                           | 52,3                      | 1,9            | 0,8                                | 1,5                |
|                                                       | Умеренная                     | 64,2                      |                | 1,0                                | 1,9                |
|                                                       | Тяжелая                       | 100,0                     |                | 1,5                                | 2,9                |
| Степень поражения ЦНС в неонатальном периоде          | Тяжелая                       | 98,4                      | 2,3            | 1,5                                | 3,5                |
|                                                       | Среднетяжелая                 | 82,5                      |                | 1,2                                | 2,8                |
|                                                       | Легкая                        | 43,6                      |                | 0,7                                | 1,6                |
| Ведущий синдром поражения ЦНС                         | Гипервозбудимости             | 34,7                      | 2,4            | 0,5                                | 1,2                |
|                                                       | Угнетения                     | 84,5                      |                | 1,3                                | 3,1                |
|                                                       | Вегетовисцеральных дисфункций | 56,1                      |                | 0,8                                | 1,9                |
|                                                       | Гипертензионно-гидроцефальный | 46,5                      |                | 0,7                                | 1,7                |
| Инфекционные заболевания в неонатальном периоде       | Нет                           | 42,4                      | 1,8            | 0,6                                | 1,1                |
|                                                       | Есть                          | 76,8                      |                | 1,2                                | 2,2                |
| Весовые прибавки в неонатальном периоде               | Менее 500 г                   | 89,2                      | 3,6            | 1,3                                | 4,7                |
|                                                       | Более 500 г                   | 25,0                      |                | 0,4                                | 1,5                |
| Наличие сопутствующей патологии                       | Есть                          | 81,2                      | 2,1            | 1,2                                | 2,5                |
|                                                       | Нет                           | 39,4                      |                | 0,6                                | 1,3                |
| Нарушения ритма сердца в неонатальном периоде         | Нет                           | 44,5                      | 1,7            | 0,7                                | 1,2                |
|                                                       | Есть                          | 76,8                      |                | 1,2                                | 2,0                |
| Шум над областью сердца в раннем неонатальном периоде | Есть                          | 78,3                      | 1,4            | 1,2                                | 1,7                |
|                                                       | Нет                           | 57,4                      |                | 0,9                                | 1,3                |

Примечание: Нормирующая величина: 67%. Минимальная сумма баллов (коэффициент оценки): 17,5. Максимальная сумма баллов (коэффициент оценки): 38,8.

направлений снижения перинатальной заболеваемости и смертности при данной патологии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали высокую частоту перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей как с задержкой развития, так и без признаков задержки развития. Но степень тяжести поражения ЦНС была достоверно выше у недоношенных с задержкой внутриутробного развития. Ведущим синдромом поражения ЦНС у новорожденных с задержкой развития был синдром угнетения, кроме того, у них отмечалась

более высокая частота синдрома вегетовисцеральных расстройств, чем у детей из группы сравнения. Нарушения микроциркуляции выражались в виде бледности кожных покровов, «мраморности» и акроцианоза. Степень тяжести поражения ЦНС зависела от формы задержки внутриутробного развития: достоверно чаще наблюдалась тяжелая степень поражения нервной системы у детей с гипопластической формой. У недоношенных основной группы в 2 раза чаще, чем у детей из группы сравнения, при ультразвуковом исследовании мозга выявлялись отклонения в виде субэпендимальных кист, кист сосудистого сплетения и расширения передних рогов боковых желудочков.

Способность адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды является одним из основных свойств живого организма [12]. Антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с малой массой тела, не может не отразиться на морфологической и функциональной характеристике органов и систем, претерпевающих интенсивный рост и ремоделирование на всех этапах онтогенеза [13]. С клинической точки зрения определяющее значение имеет не столько сам факт задержки внутриутробного развития, сколько формирование того или иного варианта задержки развития. Именно он отражает степень морфофункциональной зрелости и определяет более тяжелое течение адаптационного периода у детей с гипопластическим вариантом.

Анализ результатов коррекции позволил выявить ряд факторов, оказывающих влияние на эффективность лечения перинатальных поражений ЦНС. Ранжирование факторов риска и определение их весового индекса позволило создать прогностические таблицы для определения вероятности благоприятного исхода комплексного лечения с применением кортексина. При сумме коэффициентов оценки, соответствующих «группе риска», прогнозируется неудовлетворительный результат лечения кортексином, что требует анализа неблагоприятных факторов, устранения управляемых причин и обсуждения вопроса об усилении планируемой терапии.

Таким образом, степень зрелости новорожденного соответствует условиям, в которых развивается плод. Неблагоприятное воздействие условий материнского организма на развивающийся плод реализуется через

«универсальный» фактор гипоксии, что в итоге приводит к той или иной степени задержки морфофункционального развития. Наиболее чувствительной к гипоксии является эволюционно «молодая» и онтогенетически еще «незрелая» ЦНС. Степень дифференцировки тканей обеспечивается адекватной регуляцией и функциональной готовностью тканей. Следовательно, степень гипоксического влияния на ЦНС отражает степень гипоксического влияния на плод и как следствие — уровень морфофункциональной зрелости новорожденного ребенка.

## ВЫВОДЫ

1. Выявление признаков морфофункциональной незрелости у новорожденных детей недостаточно для определения адаптационных возможностей ЦНС. Имеет значение степень морфологической и функциональной незрелости ребенка, ибо более тяжелое поражение ЦНС связано с гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития.

2. Комплексная клинико-инструментальная оценка состояния ЦНС у детей с гипопластической формой задержки внутриутробного развития выявила более низкие адаптационные возможности, чем у детей с гипотрофической формой.

3. Использование факторов риска прогноза терапии в группах «риска неблагоприятного прогноза» и «сомнительного прогноза» позволяет оптимизировать результаты медицинского обеспечения недоношенных детей для снижения перинатальной заболеваемости и смертности при данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батанова Е.В. Становление физического и нервно-психического развития у детей с задержкой внутриутробного развития и раннее прогнозирование их нарушений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1995. 19.
2. Дементьева Г.М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного / Прил. к журналу Рос. вестн. перинатол. и педиат. М., 2003. 89 с.
3. Дементьева, Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных с ЗВУР в раннем неонатальном периоде / В сб. Актуальные вопросы практической медицины. Уфа, 1996. 48—51.
4. Кулакова Н.И. Клинико-функциональные особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 23.
5. Амирова В.Р., Стародубова Л.Ф. Вегетативно-висцеральные дисфункции у новорожденных с ЗВУР в раннем неонатальном периоде / В сб. Актуальные вопросы практической медицины. Уфа, 1996. 48—51.
6. Никерова Т.В., Глухов Б.М., Васюнин А.В. Эффективность кортексина в лечении церебральной ишемии у новорожденных детей // Terra medica. 2003. № 1. С. 11—13.
7. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Ст-Петербург: Наука, 2005. 160 с.
8. Недоношенность: пер. с англ. / Под ред. В.Х.Ю. Виктора, Э.К. Вуда. М.: Медицина, 1991. 368 с.
9. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2006. Т. 1. 608 с.
10. Белоусова Т.В., Быкадорова О.Л., Андрюшина И.В. Избранные вопросы неонатологии: учебное пособие. Новосибирск: Сибмедииздат, 2005. 104 с.
11. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина, 1986. 208 с.
12. Almini R., Levy T.J., Han D.H. et al. BDNF protect against spatial memory deficit following neonatal hypoxia-ischemia // Exp. Neurology. 2000. Vol. 166. P. 99—114.
13. Thorngren-Jerneck K., Alling C., Herbst A. et al. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy // Pediat. Res. 2004. Vol. 55. № 3. P. 406—4012.

Поступила 14.04.09