

Государственное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Уральская государственная  
медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального  
развития Российской Федерации

На правах рукописи

Альперина Ольга Николаевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО  
ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У  
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук,  
профессор Ковтун О.П.

Екатеринбург - 2011

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1 ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	<b>11</b>
1.1 Перинатальное поражение центральной нервной системы и ретинопатия недоношенных: распространенность, причины возникновения, теории патогенеза .....	13
1.2 Ретинопатия недоношенных: классификация, тактика ведения групп риска.....	21
1.3 Роль факторов риска в развитии перинатального поражения центральной нервной системы и ретинопатии у недоношенных детей .....	24
1.4 Клинические особенности перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей.....	28
1.5 Особенности нервно-психического развития недоношенных детей .....	33
1.6 Методы медикаментозной коррекции неврологических нарушений у недоношенных детей, вопросы реабилитации .....	38
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	<b>45</b>
2.1 Материалы исследования.....	45
2.2 Функциональные методы исследования.....	48
2.3 Нейропсихологические методы исследования .....	48
2.4 Статистическая обработка результатов исследования .....	49
<b>ГЛАВА 3 АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СОЧЕТАНИИ С РЕТИНОПАТИЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ</b> .....	<b>51</b>
3.1 Влияние пренатальных и интранатальных факторов риска на степень тяжести перинатального поражения центральной нервной системы.....	51
3.2 Роль неонатальных факторов в формировании перинатального поражения центральной нервной системы.....	56
3.3 Перинатальные аспекты изучения здоровья недоношенных детей с ретинопатией и риском ее развития .....	60
3.4 Особенности течения периода новорожденности у недоношенных детей с ретинопатией или риском ее формирования .....	64
3.5 Клиническая картина перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с ретинопатией .....	68
3.6 Особенности нейросонографической картины у недоношенных детей .....	85

<b>ГЛАВА 4 ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ И СОЦИАЛЬНЫХ НАВЫКОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ .....</b>	<b>91</b>
4.1 Оценка развития высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей при различных формах тяжести перинатального поражения центральной нервной системы .....	101
<b>ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ .....</b>	<b>106</b>
5.1 Клинический эффект применения препарата Кортексин в терапии перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей .....	107
5.2 Клинический эффект применения препарата Танакан в терапии перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей .....	109
5.3 Клинический эффект препарата Пантогам при лечении перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей .....	111
5.4 Сравнительная оценка клинической эффективности применения препаратов Кортексин, Танакан и Пантогам при лечении перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей .....	113
5.5 Динамика формирования высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей с РН и группы риска на фоне различных подходов терапии перинатального поражения центральной нервной системы .....	118
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>128</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>145</b>
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....</b>	<b>150</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ .....</b>	<b>172</b>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время перинатальное поражение центральной нервной системы и ретинопатия недоношенных занимают важное место в структуре патологии детей, родившихся в малом сроке беременности, что связано с высокой распространенностью, разнообразием клинических проявлений и риском формирования инвалидности. С каждым годом количество преждевременных родов увеличивается во всем мире, а значит, и число младенцев, рожденных в малом сроке гестации и с низкой массой тела.

В мире уровень рождаемости недоношенных оценивается в 9,6% [126]. В Российской Федерации частота рождения детей с низкой массой тела по данным Госкомстата РФ составляет 5,7-6,2% по отношению к числу всех родившихся живыми [20]. В Свердловской области за последние десять лет доля недоношенных от общего числа всех новорожденных составляет 6-6,8%.

Одним из наиболее частых патологических состояний, возникающих у этой категории детей, является перинатальное поражение центральной нервной системы. Заболевания нервной системы занимают первое место среди причин инвалидности у таких детей (детский церебральный паралич – 60%, врожденная окклюзионная гидроцефалия – 7,4%) [33]. Этиология, клинические особенности и методы коррекции перинатального поражения центральной нервной системы представляют объект исследования для неврологов, неонатологов, педиатров и специалистов перинатальной медицины. Существует большое количество научных исследований по изучению состояния здоровья и нервно-психического развития у недоношенных младенцев, а также по оценке влияния перинатальных факторов риска на тяжесть поражения ЦНС [3, 4, 20, 46, 49, 66, 93, 115, 122, 186]. Современные исследователи предлагают использовать количественный подход с применением шкал к анализу темпов развития детей [25, 106, 183]. В мировой литературе представлено несколько методик балльной оценки нервно-психического развития детей раннего возраста как отечественных, так и

зарубежных авторов, многие из которых продолжительны по времени, требуют использования специализированных дидактических материалов и довольно сложны в математической обработке [107]. Поэтому применение подобных методик врачом-неврологом в условиях амбулаторного приема становится затруднительным. Однако, необходимость использования современных количественных методов требует разработки адаптированной шкалы, позволяющей быстро и качественно провести исследование высших психических функций у недоношенных младенцев.

В течение последних десятилетий во всех странах мира отмечается значительное возрастание частоты ретинопатии недоношенных, что связано с прогрессивным снижением уровня смертности маловесных детей, рожденных в раннем сроке гестации. Эта патология органа зрения характерна только для недоношенных детей и возникает вследствие особенностей течения перинатального периода.

Ретинопатия недоношенных (РН) – это вазопрлиферативное витриоретинальное заболевание глаз, приводящее к слепоте, слабовидению, а также миопии различной степени, страбизму, дегенеративным изменениям сетчатки, вторичной глаукоме, отсроченной отслойке сетчатки. Ретинопатия недоношенных является одной из ведущих проблем офтальмологии и неонатологии, выходя на первое место среди причин инвалидности по зрению [40, 52, 69, 118, 133, 139, 169]. В структуре инвалидности недоношенных слепота и слабовидение составляют 29,6% [108].

В многочисленных медицинских исследованиях представлены не только анализ отдельных факторов, влияющих на здоровье недоношенного ребенка, но и комплексное изучение взаимодействия причин, вызывающих отклонения в развитии детей, нарушения их адаптации и социализации [11, 22, 92, 168, 180]. Однако до настоящего времени остаются не уточненными наиболее значимые факторы риска, особенности анамнеза, неврологического статуса, развития высших психических функций у недоношенных детей, имеющих

перинатальное поражение центральной нервной системы в сочетании с ретинопатией. Отсутствует системный подход к созданию клинко-диагностических алгоритмов и применению медикаментозных технологий в их коррекции, способствующих восстановлению здоровья и снижающих риск инвалидности. Вышеперечисленные проблемы требуют решения, что послужило поводом для проведения настоящего исследования.

### **Цель работы:**

выделить клинические особенности течения и оценить нервно-психическое развитие недоношенных младенцев, страдающих перинатальным поражением центральной нервной системы и ретинопатией, разработать методы патогенетической коррекции неврологических нарушений.

### **Задачи:**

1. Оценить факторы риска, особенности перинатального периода и степень их влияния на формирование нервной системы недоношенных детей.
2. Выделить клинические особенности течения раннего и позднего восстановительного периодов перинатального поражения центральной нервной системы, тяжелой и среднетяжелой формы у недоношенных, страдающих ретинопатией.
3. Провести оценку нервно-психического развития детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, в течение первого года жизни на основе разработанной методики.
4. Показать исходы перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных младенцев в зависимости от стадии ретинопатии.
5. Оценить эффективность нейрометаболической терапии в коррекции перинатального поражения центральной нервной системы средней и тяжелой формы у детей, перенесших ретинопатию недоношенных.

## Научная новизна

В отличие от проводимых ранее исследований, нами выделены общие, наиболее значимые факторы риска, такие как перенесенная фето-плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода, малый срок гестации и низкая масса тела при рождении, в одинаковой степени влияющие как на формирование перинатального поражения ЦНС, так и на тяжесть течения ретинопатии у недоношенных младенцев. Нами доказано, что развитие тяжелых стадий РН (III, IV, V) напрямую коррелирует с тяжестью повреждения нервной системы. На основании динамического наблюдения этих детей в течение первого года жизни нами установлено, что в раннем восстановительном периоде ППЦНС ведущее значение имеет синдром двигательных нарушений, а в позднем – на первый план выступают синдромы задержки статико-моторного и психо-предречевого развития.

В работе модифицирована шкала оценки нервно-психического развития Г. В. Пантюхиной - К. Л. Печоры - Э.Л. Фрухт (1983), предложена балльная оценка, позволяющая объективно оценить тяжесть состояния и дальнейший прогноз. Разработанная методика дает четкие критерии по определению уровня развития детей, формированию групп риска по его задержке.

Впервые проведено сравнительное исследование эффективности применения препаратов кортексин, танакан, пантогам в комплексной терапии перинатального поражения ЦНС у недоношенных младенцев с ретинопатией и доказано значение нейрометаболической терапии в патогенетической коррекции этих состояний, способствующее снижению частоты выявления синдромов двигательных нарушений, вегето-висцеральных дисфункций, гипертензионно-гидроцефального, задержки статико-моторного и психо-предречевого развития.

## **Практическая значимость**

Сочетанность повреждения нервной системы и органа зрения у недоношенного ребенка требует комплексного подхода в реабилитации. Нами доказана необходимость междисциплинарного ведения данной категории пациентов с участием педиатра, невролога, офтальмолога.

Практическую значимость для врачей имеет разработанный нами метод количественного анализа с использованием балльной шкалы оценки высших психических функций недоношенных детей, позволяющий объективно и своевременно определять степень задержки и уровень их общего развития в основные декретированные сроки.

Предложенный нами метод медикаментозной коррекции, включающий использование нейрометаболических препаратов, позволяет повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий, направленных на восстановление двигательных, психо-речевых и вегето-висцеральных дисфункций, что определяет благоприятные исходы и способствует восстановлению здоровья детей.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В основе формирования тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы и тяжелых стадий ретинопатии недоношенных лежат единые факторы риска: перенесенная внутриутробная гипоксия, фето-плацентарная недостаточность, малый срок гестации и низкая масса тела при рождении, что определяет универсальный характер развития патологических процессов в нервной системе и сетчатке глаза.
2. Особенностью клинического течения перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных младенцев, страдающих ретинопатией, является доминирование в раннем восстановительном



периоде синдрома двигательных нарушений, с последующей трансформацией в позднем восстановительном периоде в синдром задержки статико-моторного и психо-предречевого развития.

3. Разработанная методика балльной оценки высших психических функций позволяет динамично исследовать уровень нервно-психического развития недоношенных младенцев, выделять среди них группы риска по задержке, определять дальнейший прогноз.
4. Назначение нейрометаболической терапии в восстановительном периоде перинатального поражения центральной нервной системы у детей с ретинопатией патогенетически обосновано, способствует регрессу неврологической симптоматики, улучшает показатели уровня нервно-психического развития, адаптации детей в социальной среде, повышает их качество жизни и снижает риск инвалидности.

#### **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 1 - в издании, входящем в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные положения работы доложены и обсуждены на II Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской офтальмологии» (Екатеринбург, 2007), на IV Европейском конгрессе педиатров «Европедиатрикс» (Москва, 2009), на IV региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 2010).

Предложенная шкала оценки нервно-психического развития недоношенных детей и метод медикаментозной коррекции неврологических нарушений используются в работе ГУЗ СО ДКБВЛ «Научно-практического центра «Бонум», МУ Детская городская больница № 10 г. Екатеринбурга. Результаты проведенных исследований внедрены в программу преподавания на кафедре педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 173 страницах, содержит 8 рисунков и 28 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 116 отечественных и 71 зарубежных источников литературы.

# Глава 1

## ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

«Перинатальный период – это краткий миг человеческой жизни, который во многом определяет качество здоровья новорожденного и последующее его постнатальное развитие» (Ю.Б.Барашнев, 1998).

В последнее десятилетие в нашей стране произошли значительные изменения в неонатальной службе, которые позволили перейти на мировые критерии живорождения и способствовали увеличению числа выживших детей с экстремально низкой массой тела [116].

В соответствии с действующей в России «Инструкцией об определении критериев живорождения, мертворождения, перинатального периода», утвержденной приказом Минздрава России № 318 от 04.12.1992 г. и постановлением Госкомстата РФ №190 от 04.12.1992 г. «О переходе на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мертворождения», перинатальный период рекомендовано считать не с 22-й, а с 28-ой недели беременности. Если новорожденный массой тела от 500 до 999 г. прожил более 168 часов (7 суток), он подлежит официальной регистрации как родившийся ребенок [65, 96].

Эксперты фонда March of Dimes (США) подсчитали, что в 2005 году на планете родилось 13 млн. недоношенных младенцев – такие цифры составляют почти 10% от общего числа рождений. За последние 25 лет показатели преждевременных родов в стране увеличились на 36%. Ключевыми факторами, ствующими данной негативной тенденции в Америке, специалисты называют рост числа матерей старше 35 лет, а также широкое распространение

репродуктивных методик, которые влекут за собой вероятность рождения близнецов и многоплодных родов [126].

В мире уровень рождаемости недоношенных детей оценивается в 9,6% – это означает, что 12,9 млн. малышей каждый год появляются на свет раньше срока [147]. Глобальное распределение этих показателей неравномерно: преждевременные роды - это особо острая проблема для стран Азии и Африки, на которые приходится свыше 85% преждевременных рождений. По данным различных источников частота рождения недоношенных детей в экономически развитых странах составляет 3-16% от всех новорожденных [157, 179]. В Российской Федерации частота рождения детей с низкой массой тела по данным Роскомстата РФ составляет 5,7-6,2% по отношению к числу всех родившихся, частота рождения детей с очень низкой массой тела – 0,43-0,48%, с экстремально низкой массой тела – 0,2-0,3% [97]. В Свердловской области за последние десять лет доля недоношенных детей составляет 6-6,8% от общего числа всех новорожденных [112].

Преждевременно родившиеся дети представляют собой особую группу детей с высоким риском возникновения различных заболеваний. Это может быть обусловлено несколькими причинами, и, прежде всего, факторами биологического риска: сроком внутриутробного развития (гестации), весом ребенка при рождении, общей незрелостью систем организма, сопутствующими соматоневрологическими нарушениями. Кроме того, можно выделить некоторые специфические факторы, влияние которых будет зависеть от этапа генетической программы, на который пришлось преждевременные роды. Это нарушение запрограммированного перинатального апоптоза нейронов и элиминации субпластинки (особой временной структуры, определяющей корково-подкорковые взаимодействия в мозге плода), незрелость нейрогуморальной системы регуляции, преждевременный переход на легочное дыхание и увеличение насыщенности крови кислородом, а также преждевременное увеличение потока сенсорной информации [29].

В настоящее время данные, накопленные отечественной и зарубежной статистикой, свидетельствуют о том, что среди недоношенных младенцев показатели инвалидности значительно выше, чем в общей популяции [11, 141]. Частота случаев развития детского церебрального паралича колеблется от 4 до 25% (в среднем – 12%), слепоты от 0 до 25% (среднее значение – 3%), глухоты, связанной с повреждением слухового нерва, – от 0 до 5% (среднее – 2%) [10, 45]. В 20% случаев формируется умственная отсталость, а у 21% детей уровень интеллектуального развития остается ниже нормы (в США эту категорию детей называют «лица с пограничными интеллектуальными способностями»). В 1/3 случаев встречается сочетание инвалидизирующих нарушений (например, ДЦП и умственной отсталости) [162].

По данным американских исследователей, последствиями энцефалопатии недоношенных детей являются в четверти случаев умственная отсталость или же пограничные состояния интеллекта, что требует особого обучения в школах; в 5-10% наблюдается ДЦП. В группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении уровень инвалидности по неврологическим отклонениям достигает 50% [123, 125].

### **1.1 Перинатальное поражение центральной нервной системы и ретинопатия недоношенных: распространенность, причины возникновения, теории патогенеза**

Функционирование ЦНС недоношенного ребенка существенно отличается от деятельности головного мозга доношенных детей. Крайне незрелый мозг глубоко недоношенного ребенка к моменту рождения не в состоянии адекватно координировать сложнейший комплекс адаптационно-приспособительных реакций, необходимых для внеутробной жизни [36].

Поэтому, распространенность перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) у младенцев, родившихся с массой тела менее 2000 г, достигает 100%. Структура перинатальной патологии ЦНС в настоящее время претерпевает существенные изменения: значительно уменьшилось количество поражений

гипоксически-травматического генеза, гипоксически-ишемического генеза и увеличилось число поражений гипоксически-геморрагического генеза. По данным Аронскинд Е.В. (2008 г.), среди недоношенных младенцев ППЦНС гипоксически-геморрагического генеза регистрируется у 67%, на втором месте по частоте встречаемости находятся поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза – 27%, остальные дети имели поражения гипоксически-травматического и гипоксически-токсического генеза [45].

Среди наиболее тяжелых форм поражения ЦНС у недоношенных младенцев выделяют внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярные лейкомаляции (ПВЛ). Внутрижелудочковые кровоизлияния диагностируются у 23% детей с очень низкой массой тела, в то время как среди детей с гестационным возрастом 33–34 недели – только у 17% [39]. В исследованиях профессора Зубаревой Е.А. (2006 г.) ВЖК I-II степени выявлялись у 29% недоношенных детей рожденных в сроке 26–28 недель гестации, у 36% детей со сроком гестации 29–31 неделя и у 28% детей со сроком гестации 32–34 недели. Для этих же групп исследования частота выявления ВЖК III-IV степени составила 41%, 62% и 8% соответственно. При ВЖК I-II степени клинические исходы, как правило, благоприятны, тогда как ВЖК III-IV степени имеют неблагоприятный клинический прогноз. По результатам многолетних исследований проведенных в ОДКБ №1 г. Екатеринбурга, среди недоношенных детей с массивными ВЖК сохраняется высокая летальность (22-30% от общего количества детей, умерших в отделении ОРИТ) [5, 10, 45]. После выписки из стационара умерло 16%. Основной причиной смерти являлась прогрессирующая окклюзионная гидроцефалия (12%). К 18 месяцам жизни у 83,2% недоношенных младенцев, перенесших ВЖК III-IV степени, была оформлена инвалидность. Из них у 33,3% сформировался ДЦП, у 33,3% – слепота и слабовидение, как исход необратимых тяжелых степеней ретинопатии недоношенных, у 16,6% детей – окклюзионная гидроцефалия.

В зарубежной литературе приводятся данные, что при ВЖК III степени частота инвалидизации составляет 45%, при ВЖК IV –86%, при сочетании ВЖК и ПВЛ-78% [127, 138, 181].

Термин «перивентрикулярная лейкомаляция» был введен В.Banker и J.Larroche в 1962 году. Перивентрикулярная лейкомаляция (ишемические некрозы, перивентрикулярные инфаркты, энцефалодистрофия, перивентрикулярная энцефаломалиция) представляет собой локальный или распространенный асептический некроз белого вещества больших полушарий головного мозга, расположенного вдоль наружно-верхних отделов боковых желудочков [15].

По литературным данным частота ПВЛ у новорожденных с массой тела от 900 до 1500 г составляет 3-8%. С увеличением гестационного возраста частота ПВЛ снижается. По результатам патологоанатомических исследований у умерших детей с массой тела менее 2000 г частота обнаружения ПВЛ колеблется от 17% до 40% [82, 132,137].

Специалистами кафедры неонатологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко установлено, что, имея низкий показатель выживаемости (54%), перивентрикулярная лейкомаляция даёт серьезный неврологический прогноз с высокой частотой формирования детского церебрального паралича (77,7%), судорожного синдрома (22%), задержки психо-речевого развития (29,6%) и нарушения зрения в виде косоглазия (48,1%), аметропии (34%), изменения диска зрительного нерва (22,2%) и ретинопатии (22,2%) [75].

В исследовании, проведенном коллективом авторов г. Екатеринбурга в 2003–2004 г.г., показано, что среди недоношенных детей с ПВЛ каждый третий ребенок имел благоприятный неврологический исход. К 18 месяцам жизни 36,4% детей получили инвалидность по спастическим формам ДЦП, 4,5% детей имели инвалидность по заболеванию глаз (слепота и слабовидение) [7].

Ретинопатия недоношенных (РН) – вазопролиферативная витреоретинальная патология глаз недоношенных детей, частота и тяжесть которой находится в прямой зависимости от массы преждевременно родившегося ребенка. Во всем мире, по крайней мере, 50 тысяч детей являются слепыми в результате перенесенной РН. Вследствие данной патологии также могут развиваться миопия различной степени, страбизм, дегенеративные изменения сетчатки, вторичная глаукома [81].

По данным литературы, частота ретинопатий в группе детей с массой тела при рождении менее 1500 г составляет 58,2%, у детей с массой тела при рождении 500–999 г – 100%, при этом тяжелая билатеральная ретинопатия III–V стадии выявляется соответственно в 25,5 и 17,7% случаев. Ретинопатия развивается практически у всех детей с экстремально низкой массой тела при рождении, в 7% случаев приводя к необратимым изменениям – слепоте [64].

В течение последних десятилетий во всех странах мира отмечается значительное возрастание частоты РН, что связано с прогрессивным снижением уровня смертности маловесных недоношенных [144, 184]. Известно, что в США около 500 детей ежегодно теряют зрение в связи с РН [170]. Частота острой РН по данным литературных источников различна. Так, по результатам обследования в семи неонатальных центрах США частота РН, в зависимости от массы тела при рождении, составила: в группах детей с массой от 501 до 750 г – 81%; 751-1000 г – 53%; 1001-1250 г – 29%; 1251-1500 г – 14% [126]. В Швеции, по данным G. Holmstrom, частота РН у новорожденных с массой тела до 750 г составила 52%, до 1000 г – 30%, от 1001-1250г – 18%, до 1500 г – 10% [155].

Сохраняется вариабельность частоты прогрессирования заболевания до полной потери зрения. Так, в США из новорожденных с массой тела при рождении 1000-1500 г 2,2% имеют рубцовые изменения сетчатки и 0,3-1,1% полностью утрачивают зрение; с массой тела менее 1000 г 22-44% - рубцовые изменения сетчатки и в 5-8% – слепота [128]. По данным пятилетнего опыта работы перинатального центра штата Северная Каролина среди детей с массой



тела при рождении до 1000 г острая РН имела место в 59,5% случаев, рубцовая стадия развивалась у 1,8% выживших младенцев, у 1,2% детей была слепота [120]. В опубликованном N.T. Schalijs-Delfos и B.P.Cats (1997) обзоре приводятся данные о увеличении в Нидерландах количества слепых и слабовидящих детей в результате РН с 4,2 /100 тыс. (1975-1987 гг.) до 5,1/100 тыс. родившихся живыми (1986-1994 г.г.). На сегодняшний день в США, Канаде и Швеции РН является причиной слепоты у детей в 20% случаев [135, 145]. В Китае частота выявления РН за 2000 – 2004 г.г. составила 21,3%, из них пороговой стадии достигли 30,4% [156].

По данным российских исследований частота ретинопатии недоношенных колеблется в пределах от 9,4 до 37,4%. РН приводит к слепоте у 14% детей [50]. В работе Кулаковой М.В. (2008 г.) показано, что частота РН среди недоношенных детей группы риска в Свердловской области составила 30,5%, частота пороговой стадии РН – 31,5%, задней агрессивной формы – 18,1%, РН у детей с массой тела при рождении менее 1000 г – 70,4%, у детей с массой тела при рождении более 1500 г – 19,1%, неблагоприятные исходы составили 10,7% [58]. Московские исследователи приводят данные за 2001-2008 годы – количество случаев ретинопатии недоношенных достигает 33,9%, неблагоприятные исходы – 6,3% [86].

Таким образом, заболеваниями, приводящими к инвалидности и характерными только для недоношенных детей, являются внутрижелудочковые кровоизлияния с формированием перивентрикулярной лейкомаляции и ретинопатия [88, 131]. Оба эти заболевания связаны с незаконченностью фетального развития на момент рождения и невозможностью неонатологами искусственно создать условия, необходимые для роста преждевременно рожденного ребенка [68, 140, 177].

По общему мнению исследователей, основной причиной, определяющей тяжесть повреждения нервной системы младенца, является гипоксия [19,146]. Тяжелая форма поражения ЦНС у недоношенных детей может быть следствием

как хронической внутриутробной гипоксии, возникающей на фоне неблагоприятного течения беременности, так и асфиксии, вызванной острой патологией в родах [36, 83, 130].

Глубокие изменения кровотока и метаболизма, происходящие при гипоксии, являются следствием нарушений регуляторных механизмов, как в автономной нервной системе, так и в эндокринном аппарате. При асфиксии происходит выделение гормонов и вазоактивных веществ: вазопрессина, аденина, аденозина, простагландинов и метаболитов простагланцинов. Считают, что эти вещества непосредственно влияют на циркуляцию, метаболизм, функцию дыхания и др. Гипоксия оказывает непосредственное влияние на процесс анаэробного гликолиза и снабжение тканей глюкозой, что впоследствии приводит к накоплению лактата в тканях и крови, повышению концентрации мочевой кислоты и усилению ацидоза. Метаболические сдвиги приводят к повреждениям электрической функции нейронов, что выражается в прекращении спонтанной биоэлектрической активности мозга и исчезновении вызванных корковых потенциалов [95]. Нарушение нейрофизиологической активности ведет к ряду важных событий. Прежде всего, к изменению синаптической проводимости из-за снижения синтеза и выделения ряда веществ (адреналин и норадреналин), способствующих передаче возбуждения [91]. Аноксия способствует уменьшению  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазной активности и приводит к неспособности мембраны клеток нейронов поддерживать электрическую активность и препятствовать утечке ионов  $\text{K}^+$  в межклеточное пространство головного мозга и ионов  $\text{Ca}^{2+}$  - в цитоплазму нейронов. Таким образом, наступает кризис клеточной активности. Непосредственными повреждающими факторами являются ацидоз, накопление цитотоксических аминокислот и производных кислорода – свободных радикалов. Нарастающий анаэробный гликолиз ведет к постепенному накоплению молочной кислоты. Чем выше ее содержание в тканях головного мозга, тем меньше потенциальная возможность восстановления церебральных функций. Накопление в мозгу

таких аминокислот, как  $\alpha$ -аминобутировая кислота, глутамат, аспарат, таурин, фосфоэтанолламин и этаноламин, препятствует передаче возбуждения. Свободные кислородные радикалы, накапливающиеся при гипоксии, являются чрезвычайно реактивными веществами и атакуют мембранные структуры (клеточные мембраны и митохондрии), вызывая повреждения нервных клеток [73, 103, 166, 172, 185].

При гипоксических повреждениях головного мозга патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения, а существует определенная динамика возникновения вторичных изменений с вовлечением ранее неповрежденных нейронов – явление апоптоза клетки. Каскад ферментативных реакций, запускающийся на фоне гипоксии, приводит к повреждениям биомакромолекул и становится фактором активации проапоптотических генов, что способствует генетически запрограммированной и необратимой гибели клетки – апоптозу. В конечном итоге, речь может идти о прогрессирующем течении энцефалопатии, при котором объем нейронов в стадии деградации оказывается значительно больше первоначального (лизис нейронов, опустошение коры, вторичные дисциркуляторные расстройства и др.). Весь этот цикл событий происходит в течение первого года жизни, и исход перинатальных повреждений, характер и объем потерь становятся очевидными к возрасту 9-12 мес. [16, 35, 149, 161].

Для недоношенных детей характерны пери- и интравентрикулярные кровоизлияния, кровоизлияния в сосудистые сплетения [110, 159, 167].

Первоначальным местом кровоизлияния является слой субэпидемального герминального матрикса (важнейшая структура головного мозга, поставляющая нейрональный и глиальный строительный материал для коры и подкорковых ганглиев в процессе раннего онтогенеза). Этот слой, представленный глиобластами, расположен между эпиндимой желудочков и головкой и телом хвостатого ядра. Развитие зародышевого матрикса начинается

с 16 недель гестации, максимума указанный процесс достигает к 24-й неделе с последующим регрессом к 35-й неделе гестации [67, 89, 129].

Развитие ПВЛ у преждевременно родившихся детей связывается с неадекватным мозговым кровообращением из-за отсутствия у них концевых зон трех главных мозговых артерий, несовершенством механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, а также с высокой чувствительностью к гипоксии белого вещества больших полушарий, вступающего в фазу миелинизации [61, 100]. Снижение системного артериального давления ведет к гипоперфузии мозга, развитию коагуляционного некроза способствуют также свободные радикалы, выделяющиеся при окислении гипоксантина и вызывающие тканевую деструкцию. Гипоксемия, гиперкапния, метаболический ацидоз обуславливают нарушения микроциркуляции в виде венозных стазов и тромбозов мелких сосудов. Выявлена также связь ПВЛ с периодами гиперкарбического алкалоза. Особое значение придают сочетанию гипокарбии ( $pCO_2 < 30$  мм рт. ст.) и гипербилирубинемии в первые 72 часа жизни. В исследованиях ряда авторов получены достоверные результаты о важной роли инфекции и эндотоксинов в формировании ПВЛ. Выявлена высокая корреляция ПВЛ с сепсисом, некротическим энтероколитом новорожденных, инфекциями матери [8, 174].

По современным представлениям патогенез ретинопатии недоношенных может быть охарактеризован следующим образом: после рождения у некоторых недоношенных младенцев в результате внезапного повышения уровня кислорода во внутренних слоях сетчатки происходит вазооблитерация и повреждение незрелых внутриретиальных сосудов. Это влечет за собой подавление процесса нормальной васкуляризации периферических отделов сетчатки. Так как развитие нервных частей сетчатки продолжается, метаболические потребности аваскулярной периферической сетчатки возрастают и после возвращения к нормальному комнатному воздуху эти части сетчатки становятся гипоксичными. В большинстве случаев имеет место

спонтанная регрессия и процесс нормальной васкуляризации сетчатки восстанавливается. Однако, у части недоношенных детей подавление развития ретинальных сосудов оказывается слишком глубоким и необратимым [87]. Это приводит к чрезмерному продуцированию фактора роста, ответственного за процесс нормального развития сосудов. Избыточное накопление этого фактора стимулирует ненормальную фиброваскулярную пролиферацию в стекловидном теле от периферических частей сетчатки, прилегающих к зонам поврежденной незрелой васкулатуры сетчатки. Последующее сжатие фиброзных и глиальных компонентов этой пролиферации приводит к развитию прогрессивной отслойки сетчатки [119, 164, 176, 178].

Кроме того, существует теория о повреждении клеток свободными радикалами на фоне незрелой системы антиоксидантной защиты в связи с активизацией процесса перекисного окисления липидов. Многие исследователи относят РН к «свободнорадикальным заболеваниям» [103]. Анте-, интранатальная гипоксия вызывает снижение участков ретинальной васкуляризации, апоптоз и капиллярную регрессию, как результат ишемии сетчатки. Последняя стимулирует повышенную продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который отвечает за стимуляцию миграции, дифференцировки и пролиферации эндотелия, в результате начинается процесс неоваскуляризации, который и является ретинопатией недоношенных [150, 160, 171, 175].

## **1.2 Ретинопатия недоношенных: классификация, тактика ведения групп риска**

Единая международная классификация ретинопатии недоношенных, разработанная в 1984 году, предусматривает деление РН по стадиям, протяженности и локализации. В связи с появлением современных методов визуализации сетчатки у недоношенных детей данная классификация в 2005 году была пересмотрена и дополнена некоторыми понятиями, такими как задняя агрессивная РН и пре-«плюс»-болезнь [97, 134].

В основе определения стадий РН лежит степень сосудистых нарушений. Выделяют 5 стадий РН.

I стадия – появление разделительной беловатой линии на границе сосудистой и бессосудистой сетчатки.

II стадия – появление вала на месте линии. Следует подчеркнуть, что в 70-80% случаев при I-II стадиях ретинопатии недоношенных возможно самопроизвольное излечение заболевания с минимальными остаточными изменениями на глазном дне.

III стадия – характеризуется появлением роста сосудов сетчатки в стекловидное тело в области вала. При небольшой протяженности процесса, также как и в первых двух стадиях, возможен самопроизвольный регресс, однако, остаточные изменения при этом более выражены. Когда рост сосудов внутрь глаза распространился на достаточно обширной области, такое состояние принято считать пороговой стадией ретинопатии недоношенных, тогда процесс прогрессирования ее становится практически необратимым и требует срочного профилактического лечения.

IV стадия – частичная отслойка сетчатки. На этой стадии необходимо решать вопрос о проведении ранней витректомии для профилактики развития тотальной отслойки сетчатки.

V стадия – полная отслойка сетчатки. Даже если процесс достиг IV и V стадии необходимо проведение целого спектра терапевтических и хирургических мероприятий, направленных на профилактику тяжелых рубцовых изменений.

Отдельно выделяется "плюс"- болезнь, как наиболее неблагоприятная форма активной ретинопатии. Заболевание начинается рано, не имеет четко определяемых стадий, быстро прогрессирует и приводит к отслойке сетчатки, не достигая пороговой стадии. Патологический процесс характеризуется резким расширением сосудов сетчатки, выраженным отеком стекловидного тела, кровоизлияниями по ходу сосудов, расширением сосудов радужки, часто с

невозможностью расширения зрачка. Если активный процесс достиг в своем развитии III и более стадий, то после его завершения (с профилактическим лечением или без него) на глазном дне формируются рубцовые изменения различной степени выраженности [80].

Продолжительность активной РН составляет от 3 до 6 месяцев, заканчивается спонтанным регрессом в I–II стадии заболевания, почти не оказывая негативного влияния на зрительные функции, или же фазой рубцевания с остаточными изменениями органа зрения разной степени выраженности, возможна и полная отслойка сетчатки. Критическая точка развития РН достигается на 3–4 неделе от начала развития III стадии заболевания. Прогрессирование заболевания до III стадии происходит достаточно быстро, в течение нескольких дней, тогда как при классическом течении патологии IV стадия достигается в течение нескольких недель. Средние сроки наступления спонтанного регресса составляют 38–55 недель постконцептуального возраста [54].

Особенности течения заболевания таковы, что при активной РН процесс чаще двусторонний и достаточно симметричный, а при рубцовой РН в 20-30% случаев он может быть асимметричным. Причины различного течения РН на парных глазах до сих пор не выяснены [32, 109].

Целью скрининга наличия РН является своевременное выделение детей с риском развития заболевания [121, 141]. В высокоразвитых странах Европы критериями для скрининга являются масса тела при рождении менее 1501 г и срок гестации при рождении менее 32 недель, но существуют рекомендации для осмотра детей с большей массой при рождении, если имелась пролонгированная терапия кислородом [173]. В США осмотр детей проводится при сроке гестации менее 29 недель и массе при рождении менее 1501 г [120, 165]. Новорожденных с массой тела при рождении от 1501 до 2000 г осматривают при клинических особенностях для риска развития РН. В Англии такой скрининг не проводится [148].

В Российской Федерации по протоколу «Принципы ранней диагностики, профилактики и лечения ретинопатии недоношенных детей», который разработан Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины под руководством академика РАМН Н.Н. Володина, к группе риска по возникновению РН относятся недоношенные дети с массой тела при рождении менее 2000 г и сроком гестации до 34-х недель, что обеспечивает максимальное предупреждение развития РН [70, 74, 98, 105].

Для диагностики РН используются новейшие методы телемедицины. Использование ретинальных камер (Ret-Cam) для скрининга младенцев проходит в настоящее время клиническое испытание, при этом большое количество исследований дало положительные результаты [27, 51, 92].

В одном из обширных международных исследований результаты осмотра опытного специалиста по скринингу сравнивали с результатами, полученными при помощи Ret-Cam. Оказалось, что скрининг при помощи Ret-Cam имеет чувствительность 100% и специфичность 97% в плане обнаружения клинически значимой РН, при сравнении с данными, полученными опытными специалистами по скринингу. Основным результатом этого исследования было то, что пациентов, обследованных при помощи Ret-Cam, направляли на лечение на 2 недели раньше, чем тех, кому скрининг был выполнен «у постели пациента». Это считают огромным преимуществом, учитывая значение своевременного лечения [120].

### **1.3 Роль факторов риска в развитии перинатального поражения центральной нервной системы и ретинопатии у недоношенных детей**

Специалистами перинатальной медицины доказано, что здоровье ребенка зависит от течения ante- и перинатального (последние 3 месяца внутриутробной и 1-я неделя внеутробной жизни) периодов его развития. Период новорожденности по существу является продолжением жизни плода, в течение которого на его рост и развитие воздействуют генетические, и продолжают действовать внутри- и внеутробные факторы [22, 53]. Таким



образом, перинатальная патология в значительной мере как бы предопределяет постнатальное развитие ребенка, а затем и взрослого человека [21].

Факторы риска развития перинатальной патологии подразделяются на демографические, социально-экономические, материнские, плодно-материнские, плацентарные, родовые, неонатальные [72, 85, 117, 163].

В настоящее время не подлежит сомнению, что среди причин возникновения патологии внутриутробного периода возраст родителей является предрасполагающим фактором. По данным J.E.Kennedy, D.A.Todd, E. Yohn (1997 г.) у матерей, возраст которых моложе 20 или старше 35 лет, частота рождения детей ранее 28 недель гестации повышается в 3 раза [155].

В исследовании Э.И. Сайдашевой (1998 г.) оценивалась роль экстрагенитальных заболеваний матери в неблагоприятном течении беременности, преждевременном ее прерывании и развитии различных патологических состояний у недоношенного младенца [79]. Ведущее место в структуре заболеваемости занимает патология мочевыделительной системы (37,6%), которая способствует неблагоприятному течению беременности и формированию гестоза во втором триместре беременности (в 31,7% наблюдений). Сердечно-сосудистая патология занимает второе место (31,2%). Доказано что у беременных, страдающих заболеваниями сердца и сосудов, происходит значительное изменение гемодинамики, дыхательной функции крови, окислительных и обменных процессов, что приводит к снижению функциональной активности фето-плацентарной системы [142].

Артериальная гипертензия диагностирована у 26% беременных женщин. Это состояние является одним из основных предрасполагающих факторов среди таких осложнений в родах, как отслойка плаценты (26,8%) и связанных с ней массивных кровотечений (63,6%) [79].

В исследованиях Н.П. Шабалова (1997 г.) отводится большая роль заболеваниям желудочно-кишечного тракта, дисбактериозу кишечника и качеству питания беременной женщины, так как они являются причинами

осложнений беременности (токсикозы и гестозы беременных, железодефицитная анемия, формирование нарушений внутриутробного развития плода) [111].

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза подтверждает высокую значимость таких факторов риска, как нарушение менструальной функции, хронические воспалительные заболевания придатков и матки (57%), более двух абортов (30%), гестоз и хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВУГП) при предыдущей беременности. Соматическое и гинекологическое неблагополучие женщин способствовало у них в 100% случаев патологическому течению беременности. Наибольшего внимания из осложнений заслуживают анемии беременных (55,7%), гестационный пиелонефрит (43%), гестоз в форме преэклампсии средней и тяжелой степени (39,2%) [78].

В современных исследованиях причин осложнения беременности и преждевременных родов большую роль отводят инфекционной патологии матери [18]. Так, среди женщин, родивших недоношенного ребенка с последующим формированием у него ПВЛ, каждая вторая перенесла инфекционное заболевание в течение беременности и родов. Большая доля матерей этой группы болели ВИЧ-инфекцией и сифилисом (10%). Урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз диагностирован у 4,3% этой группы женщин. Хориоамнионит в родах и послеродовый эндометрит формировался у 7,5% женщин. Бактериальный кольпит во время беременности выявлен у 23% женщин [59, 60, 168].

Патологическое течение настоящей беременности на фоне высокой экстрагенитальной заболеваемости и отягощенный акушерский анамнез способствуют развитию фето-плацентарной недостаточности в результате нарушения маточно-плацентарного кровообращения [43].

Среди осложнений в родах, увеличивающих риск перинатальной патологии новорожденного, статистически значимое влияние оказывают

предлежание плаценты (17%) и ее отслойка (26,8%), сопровождающаяся кровотечением ( $p < 0,001$ ). Эти осложнения являются показанием к проведению экстренного кесарева сечения. По литературным данным частота родоразрешений оперативным путем составляет 20-22% [78].

В исследованиях Э.И. Сайдашевой по определению перинатальных факторов риска возникновения ретинопатии доказана высокая значимость таких осложнений беременности, как анемия беременных ( $r=0,52$ ), хроническая внутриутробная гипоксия плода ( $r=0,72$ ). Среди неонатальных факторов наибольшее значение имели срок гестации менее 32 недель ( $r=0,74$ ), масса тела при рождении до 1500 г ( $r=0,64$ ), синдром дыхательных расстройств новорожденного ( $r=0,62$ ) и тяжелая асфиксия ( $r=0,58$ ) [78].

Частота РН коррелирует с тяжестью общего состояния новорожденного – в первую очередь, за счет развития дыхательных расстройств, в связи с чем возникает необходимость проведения оксигенотерапии и ИВЛ. Проведение ИВЛ более трех дней и кислородотерапии более месяца являются объективными факторами риска развития РН [1, 104, 143, 158].

Обнаружена более тесная связь между III, IV, V стадиями РН и внутричерепными кровоизлияниями. В исследовании, проводимом в ОДКБ №1 г. Екатеринбурга в 2003-2004 гг. показано, что среди детей с РН III-V стадий регистрировались ВЖК III-IV степени в 41,7% [6, 9].

В исследовании Кулаковой М.В. достоверно показана взаимосвязь между развитием агрессивных форм РН и наличием церебральной ишемии II-III степени, ВЖК III-IV степени, ПВЛ. У детей с задней агрессивной формой РН эти состояния регистрировались в 65,2%, 60,9% и 43,5% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). У детей с неблагоприятным исходом РН определена большая частота инфекций (ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз) у матери – 73,9% ( $p < 0,001$ ) [58].

Учитывая тесную взаимосвязь коры головного мозга и сетчатки глаза, единство строения и функций, можно предположить существование общего

повреждающего фактора (возможно перинатальной гипоксии) на ЦНС и орган зрения [67]. По мнению Г.В. Яцык (1998 г), повреждающее действие внутриутробной гипоксии у недоношенных детей наиболее часто усугубляется при рождении вследствие незрелости ребенка, его неготовности к адаптации в интранатальном периоде [116].

#### **1.4 Клинические особенности перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей**

Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза – это патологическое состояние нервной системы, развившееся вследствие неадекватного поступления кислорода в ткани мозга при сочетанном воздействии гипоксемии и ишемии во внутриутробном, интранатальном и неонатальном периодах [48].

В клинической практике используется классификация перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей, разработанная Н.Н.Володиным, Л.Т.Журбой, А.С.Бурковой, Д.Н.Дегтяревым, М.И.Медведевым, С.О.Рогаткиным, Г.В.Яцык в 2000 г. Согласно этой классификации выделяют гипоксически-ишемическое и гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, при этом учитываются ведущие повреждающие факторы, морфологический субстрат в церебральных структурах и степень тяжести повреждения мозга у новорожденного, кроме того, в ней выделяют основные неврологические синдромы. В 2008 г. той же группой авторов принят проект новой классификации ППЦНС, принципиальное отличие которой заключается в изменении сроков постановки диагноза ППЦНС и последствий – с 10–14 суток жизни младенца, соответствии выделенных синдромов и нозологических форм МКБ-10 [48].

Среди клинических проявлений ППЦНС у недоношенных младенцев выделяют следующие синдромы:

- повышенной нервно-рефлекторной возбудимости;

- общего угнетения ЦНС;
- коматозный;
- гипертензионный, гидроцефальный, гипертензионно-гидроцефальный (ГГС);
- судорожный;
- вегето-висцеральных расстройств (ВВД);
- задержка статико-моторного и психо-предречевого развития;
- двигательных нарушений.

Первые три синдрома наиболее характерны для острого периода ППЦНС, который продолжается у недоношенных детей в течение 1-го месяца жизни.

Остальные синдромы встречаются как в раннем восстановительном периоде (до 4 мес.), так и позднем восстановительном периоде ППЦНС (до 24 мес.).

Согласно литературным данным, ведущим в клинической картине раннего восстановительного периода ППЦНС у недоношенных младенцев является синдром двигательных нарушений [47]. По преобладанию тех или иных неврологических нарушений можно различить отдельные варианты повреждения двигательной функции. Наиболее часто встречаются формы, при которых на первый план выступает мышечная гипертония. В зависимости от степени выраженности выделяют разнообразные клинические формы синдрома двигательных нарушений. Наиболее неблагоприятным исходом такого повреждения ЦНС является формирование центральных парезов и параличей, входящих в структуру детских церебральных параличей. Кроме того, принято выделять синдром патологической пирамидной недостаточности, проявляющийся повышением глубоких сухожильных рефлексов, синрефлексией, анизорефлексией и клонусами в сочетании с множественными патологическими стопными знаками и асимметрией их вызывания.

Наиболее часто у недоношенных младенцев диагностируется пирамидная недостаточность (80%), которая у каждого третьего ребенка сочетается с

миотоническим синдромом [10]. В раннем восстановительном периоде ППЦНС в неврологическом статусе преобладают двигательные нарушения (73,28%) с мышечной гипотонией (69,54%), гипертонией (16,9%), дистонией (9,6%) [26]. Наиболее неблагоприятным исходом синдрома двигательных нарушений является развитие детского церебрального паралича (ДЦП) [23]. В литературе частота развития этого заболевания колеблется от 4 до 25%. При этом самой распространенной формой ДЦП считается двойная гемиплегия – 3,8%; спастическая гемиплегия развивалась у 3,5% детей; спастическая диплегия – 2,2%; атонически-астатическая форма – у 0,8% и гиперкинетическая форма – у 0,5% [62, 90].

Эволюция двигательных нарушений связана с этапами онтогенеза двигательной коры: пик миелинизации кортико-спинального тракта приходится на 4–6 месяцы постнатального развития, что создает условия клинической манифестации спастического синдрома к первому полугодю жизни [47].

Наличие синдрома двигательных нарушений обуславливает формирование задержки темпов статико-моторного развития у недоношенных младенцев, которая чаще развивается в возрасте 52 недель постконцептуального возраста (ПКВ) (или 3-х месяцев фактического возраста) и продолжается до 90-й недели ПКВ (или 12 месяцев фактического возраста) [45].

В.П.Зыков предлагает классифицировать синдром двигательных нарушений в виде отдельных синдромов:

1) гипотонический – чаще встречается у недоношенных, при мультифакторном поражении головного мозга. Трансформируется в спастический синдром к 3–6 месяцам. Другой вариант трансформации – в атонически–астатический синдром (значительное симметричное ограничение объема движений во всех конечностях, низкий мышечный тонус, высокие рефлексы, минимальные моторные навыки, сочетание с тяжелой формой нарушения психомоторного развития);

2) спастический – снижение объема движений, мышечной силы, повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, клонус стоп, контрактуры, синкинезии, часто сочетается с дистонией;

3) дистонический – повышение тонуса связано с изменением положения тела, в основном смена горизонтального на вертикальное, что связано с паттерном шейных и лабиринтных тонических рефлексов; сочетается с проявлением спастического синдрома;

4) гиперкинетический – атетоз и дистонии, которые дебютируют в 3–5 месяцев, что связано, вероятно, с миелинизацией стриарной системы к первому полугодю жизни.

Вторым по частоте встречаемости синдромом восстановительного периода ППЦНС у недоношенных младенцев является синдром вегето-висцеральных дисфункций. Высокая частота этого состояния (75-90%) обусловлена, как полагают, повышенной чувствительностью нейронов таламуса к гипоксии, характерной для данного контингента младенцев. Клинические симптомы вегетативной дисавтономии имеют тенденцию к изменению: первые проявления отмечают на 32-35 неделе ПКВ в виде «мраморности» кожных покровов, термолабильности, лабильности сердечных сокращений и дыхательных движений. К 52-й неделе происходит трансформация клинических проявлений: исчезает «мраморная» окраска кожи, становится менее выраженной термолабильность и лабильность ритма дыхания и сердцебиения, появляется и нарастает гипергидроз ладоней и стоп, гипер- и гипосаливация. Особенностью младенцев, перенесших массивное ВЖК, является 100% частота данного синдрома [48].

Частота встречаемости гидроцефального синдрома у недоношенных младенцев варьирует от 40 до 92%. В работе Ковтун О.П. и Аронскинд Е.В. такая высокая частота встречаемости анализируемого синдрома объясняется приспособительной реакцией недоношенного ребенка в ответ на преждевременное рождение, стремлением повышенной ликворопродукцией

компенсировать постгипоксические изменения мозга. Синдром формируется начиная с 2–3-го месяца жизни, однако у большинства детей он компенсирован, а стадия субкомпенсации развивается в среднем у одного ребенка из трех. Наибольшая частота встречаемости данного синдрома отмечена в 3 – 6 месяцев ПКВ с дальнейшим регрессом симптомов к 18 месяцам ПКВ [45].

Ранее неклассифицированный судорожный синдром, согласно современным представлениям, имеет четкую градацию на неонатальные судороги, отдельные формы эпилепсии и эпилептические синдромы новорожденных и детей раннего возраста [61].

Судороги в периоде новорожденности возникают у 1-15 детей на 1000 родившихся живыми, у недоношенных до 15-25%. Высокая частота развития судорог среди новорожденных детей обусловлена анатомо-физиологическими особенностями головного мозга и неустойчивостью процессов возбуждения и торможения. В 65% неонатальные судороги проявляется у детей между 2-5 днями жизни. Судороги являются важным симптомом для прогноза дальнейшего неврологического развития. Для недоношенных детей в возрасте 24–32 недель ПКВ характерны доброкачественные миоклонии, которые отличаются от миоклонических судорог провоцируемостью и регрессиентностью проявлений, а также инфантильные спазмы. Частота встречаемости судорожного синдрома у недоношенных младенцев составляет по данным литературы 4% [28]. Эпилепсия, как исход данного синдрома, формируется у 2,1% недоношенных младенцев, при этом в большом проценте случаев (72%) отмечено сочетание с диагнозом ДЦП [61].

Сочетание неврологических синдромов характерно для всех недоношенных младенцев. Среднее количество синдромов составляет от 2,8 до 4 на одного ребенка, в зависимости от структурных повреждений ЦНС (большее количество синдромов диагностировано у детей, перенесших массивные ВЖК) [102].



## 1.5 Особенности нервно-психического развития недоношенных детей

Первостепенное значение для исследовательской и практической работы с недоношенными детьми имеет выбор адекватных методов оценки степени их психической зрелости. Главным здесь является вопрос о том, правомерно ли оценивать умения младенца, родившегося раньше срока, с использованием стандартов, полученных на выборке доношенных детей того же хронологического возраста. В настоящее время, как правило, пригодность той или иной процедуры для работы с недоношенными оценивается уже после ее создания и апробации на здоровых зрелых испытуемых. Немногочисленные попытки создания специальной методики для оценки психического развития недоношенных показали необходимость изменения не столько самих диагностических проб, сколько набора исследуемых в каждом возрасте психических функций, оценочных шкал и подхода к анализу результатов [107].

Более адекватным подходом многие авторы считают проведение оценки развития недоношенных детей с поправкой на степень недоношенности, то есть с использованием так называемого «скорректированного возраста» (СВ) (разница между фактическим возрастом и недостающими до доношенного срока неделями гестации). Среди зарубежных работ подробное обоснование целесообразности применения СВ можно найти, в частности, в статье W. M. Wilson. Утверждается, что применение СВ позволяет вычлнить истинные последствия недоношенности. Большинство авторов склоняется к мнению, что в первую очередь к таковым относятся сенсомоторные нарушения [17].

Среди отечественных исследований последних лет, выполненных с применением СВ, несомненный интерес представляет работа М. Э. Вернадской, Л. В. Грачевой, М. И. Фроловой. Обследование группы недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (гестационный возраст 25-36 недель, масса тела при рождении 900-1500 г) проводилось с помощью Шкал интеллектуального и моторного развития детей раннего

возраста N. Bayley. Используя, в качестве контрольных, скорректированные возрасты, авторы выявили неравномерность и асинхронию интеллектуального и моторного развития испытуемых, которые в целом определялись перинатальным поражением ЦНС, но не зависели от тяжести последнего. Отмечено также наличие особых критических периодов развития, характеризующихся выраженным общим снижением показателей (3-4 и 6-7 месяцев СВ). Благоприятным прогностическим признаком, редким для описанной категории больных, авторы назвали постепенное сближение показателей развития, полученных для СВ и хронологического возраста, в течение первого года жизни [30].

В России существует несколько методик для оценки нервно-психического развития детей первого года жизни. К существенным преимуществам отечественных методик можно отнести следующие особенности:

1) наличие показателей развития для более ранних периодов (10 дней, 20 дней и 1 месяц). В зарубежных методиках первое обследование происходит лишь на втором месяце жизни младенца;

2) учет некоторых дополнительных умений, являющихся предпосылками формирования коммуникативных и двигательных навыков (например, «комплекс оживления», «упор ног в вертикальном положении»);

3) отнесение ряда важных навыков («самостоятельная ходьба», «понимание речи» и т. д.) к более ранним срокам развития (отечественные авторы предлагают оценивать "понимание речи" с семимесячного возраста, за рубежом же данный показатель вводится в рассмотрение лишь с 10-12 месяцев);

4) большая надежность при скрининг-диагностике.

В России в клинической практике хорошо зарекомендовал себя «Метод количественной оценки двигательных, речевых и психических функций ребенка для раннего выявления задержки возрастного развития» (Л.Т.Журбы, О.В.Тимонина, 2003) [44]. К достоинствам методики можно отнести целостную

оценку нервно-психического развития, качественный анализ его нарушений и их динамику при различных неврологических синдромах. Однако в методике недостаточно полно представлены психологические аспекты развития младенцев.

В методике Г.В. Пантюхиной – К.Л. Печоры – Э.Л. Фрухт (1983 г.) проверяется состояние восьми линий развития: зрительных и слуховых ориентировочных реакций, эмоций и социального поведения, общих движений, действий с предметами, понимания речи, подготовительных этапов активной речи, навыков и умений в процессе кормления. Эта методика детально и последовательно представляет различные показатели психического развития младенцев, благодаря чему она нашла широкое применение в отечественной психолого-педагогической практике и апробирована на большом клиническом материале, в т.ч. разных социальных группах [106].

Специалистами Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в 2002 году проводилось исследование особенностей психо-моторного развития недоношенных новорожденных с массой тела менее 1000 г. Авторы сравнили несколько шкал оценки психомоторного развития: шкала Э.Л. Фрухт с соавт., шкала количественной оценки возрастного развития детей раннего возраста Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой, методика оценки психического развития детей первого года жизни О.В. Баженовой, шкала психомоторного развития по Гриффитс, шкала Бейли. Сравнительный анализ вариантов оценки развития детей показал, что все эти шкалы подробно отражают моторное, речевое и познавательное развитие детей первых лет жизни. Принципиально оказалось несущественным, какую именно методику из перечисленных шкал использовать. Наибольшее значение имеют однотипность и регулярность проводимых тестирований [76].

В литературе представлено множество работ по оценке психо-моторного развития недоношенных детей, в них использованы различные шкалы для тестирования, при этом общие выводы о характерных особенностях развития у

таких детей весьма схожи [17, 25, 30, 44, 76, 77, 183, 187]. Результаты анализа углов наклона регрессионных прямых свидетельствуют, что в области развития навыков адаптации, способностей к коммуникации и личностно-социального развития, недоношенные дети развиваются практически с такой же скоростью, как и доношенные. Сравнение углов наклона регрессионных прямых шкал моторного, познавательного и общего развития позволило установить следующие закономерности: от рождения до 4,5 мес. – скорость моторного, познавательного и общего развития недоношенных детей значительно ниже ( $p < 0,001$ ) таковой у доношенных детей. В дальнейшем от 4,5 до 6 мес. скорость развития недоношенных детей существенно увеличивается ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$ , соответственно). В этот период недоношенные дети по уровню развития моторных навыков, познавательных способностей, а также по общему уровню развития практически догоняют доношенных детей. В следующий возрастной период – от 6 до 10 мес. – скорость приобретения моторных и когнитивных навыков, общий уровень развития у недоношенных детей вновь значимо снижается по сравнению с доношенными детьми ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,03$ , соответственно) [30].

Исследование особенностей психо-моторного развития у глубоконедоношенных детей с тяжелой ретинопатией представляет большой интерес. В немногочисленных исследованиях выделено несколько основных закономерностей развития психо-моторных функций у детей с нарушением зрения:

- Моторное развитие у глубоконедоношенных детей с тяжелыми вариантами ретинопатии задержано. Статические двигательные навыки развиваются позднее на 1,5 возрастных срока, а динамические двигательные навыки – позднее на 4 возрастных срока относительно детей аналогичной степени недоношенности, но без нарушения зрения.
- Становление основных этапов экспрессивной речи формируется с опережением на 1-2 возрастных срока по сравнению с детьми

аналогичной степени недоношенности, но без нарушения зрения. При этом у всех детей исследуемой группы выявляются качественные дефекты речи в виде различных форм дизартрии, косноязычия.

- В первые 6 месяцев жизни отставание наблюдавшихся детей в познавательном развитии составляет 4 возрастных срока, однако после 6 месяцев скорректированного возраста (8-9 мес. фактического возраста) скорость приобретения познавательных навыков увеличивается за счет развития слухового анализатора, тактильной функции, психомоторной координации.

В норме зрение становится важным для изучения окружающего мира у шестинедельных младенцев, у глубоко недоношенных детей это приблизительно 4-ый мес. фактической жизни. С 3 мес. (у глубоко недоношенных детей это 6-ой мес. фактической жизни) зрение становится самым важным сенсорным каналом для получения информации об удаленных предметах. При отсутствии зрения ребенок должен познавать мир с помощью сведений, получаемых через слух, осязание, движения, обоняние и вкус. Информация, получаемая благодаря слуху, отличается от зрительной. Звуки короткие, не формируют цветного образа и не могут быть восприняты вторично. У младенцев с нарушением зрения двигательная активность меньше, а моторные функции развиваются в другой последовательности. Нормально видящий ребенок начинает инстинктивно поворачивать глаза и голову, чтобы увидеть объект, появляющийся на периферии его поля зрения. Слепой ребенок не начнет двигать головой, так как не реагирует на зрительные стимулы, которые в норме заставляют ребенка поднимать и держать голову. Концепция средней линии в случае отсутствия зрения возникает на основе акустической информации. Слепой и слабовидящий ребенок сталкивается с большими трудностями при попытках осознать трехмерное пространство, ему сложно выработать представление об окружающем мире, научиться без зрения правильно называть различные предметы, узнать о правильном произношении

звуков и слов. Таким образом, исход развития у глубоконедоношенных детей без постоянного, целенаправленного тренинга и участия взрослого всегда будет неблагоприятным [84, 151].

### **1.6 Методы медикаментозной коррекции неврологических нарушений у недоношенных детей, вопросы реабилитации**

Неврологи понимают под реабилитацией в детском возрасте абилитацию, т.е. создание возможностей для поступательного развития ребенка и коррекцию постепенно выявляющихся отклонений в развитии [31, 42]. С учетом этого общая методология лечения и реабилитации при перинатальном поражении мозга базируется на следующих принципах:

- Раннее начало коррекции. Оптимально опережающее (антенатальное, интранатальное, раннее постнатальное) лечение.
- Индивидуализация лечебно-реабилитационных воздействий — учет характера и степени тяжести основной и сопутствующей патологии, степени зрелости ребенка (гестационный и постконцептуальный возраст), индивидуальных конституционально-генетических характеристик. Применение протоколов (формуляров) ведения новорожденных не противоречит индивидуальному подходу. Использование «индивидуального потенциала компенсаций».
- Подход к больному ребенку с позиций целостности организма, что предполагает коррекцию не только и не столько неврологических расстройств, сколько нейросоматических нарушений .
- Комплексное использование различных средств лечения и реабилитации (фармакопрепараты, физические факторы, эстетопсихотерапия и кондуктивная педагогика).
- Этапность и преемственность при проведении реабилитации пострадавших детей, коллегиальность при назначении терапевтических схем и оценке их эффективности.

- Оздоровление окружающей среды («терапия среды») и тесное взаимодействие медиков с семьей больного ребенка на всех этапах лечения и реабилитации .

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов при назначении лекарственных препаратов детям следует отдавать предпочтение препаратам, имеющим следующие характеристики:

- эффективность и безопасность;
- наименьшее число противопоказаний;
- минимальные побочные эффекты;
- отсутствие отрицательного взаимодействия с другими лекарственными препаратами и/или пищевыми продуктами;
- короткий курс лечения [38].

Несмотря на разнообразие препаратов ноотропного и сосудистого типа действия на фармацевтическом рынке России, проблема выбора эффективного и безопасного средства данной группы остается актуальной [41].

В последние годы получены многочисленные данные, свидетельствующие о влиянии регуляторных пептидов на различные системы организма, в том числе и на центральную нервную систему. Нейропептиды вырабатываются клетками нервной ткани и структурно представляют собой короткие аминокислотные цепочки, которые обладают высокой эффективностью и выраженной направленностью действия даже в малых концентрациях. Быстрое наступление эффекта от введения в малых дозах и отсутствие выраженных побочных реакций позволяют рассматривать нейропептиды как основу для фармацевтических препаратов нового поколения [37, 71, 136, 182]. К группе нейропептидов относится Кортексин ("Герофарм", Россия, Санкт-Петербург). Препарат обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывая ноотропное и церебропротекторное действие. Кортексин регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое

влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [71].

В литературе приводятся данные об эффективности применения кортексина в коррекции перинатальной патологии ЦНС как у доношенных, так и недоношенных младенцев [24, 55, 56, 113]. В исследовании, проведенном в 2007 г., участвовало 60 детей, рожденных в малых сроках гестации, в возрасте от 1 до 12 месяцев с задержкой психо-моторного развития перинатального генеза. После проведения первого курса реабилитационной терапии с использованием кортексина улучшение состояния и прогресс в психо-моторном развитии наблюдался более чем у половины пациентов – у 57% ( $p < 0,01$ ). После проведения второго курса реабилитационной терапии с включением кортексина улучшение развития наблюдалось у 90% детей исследуемой группы, а 33% из них достигли нормативных показателей развития ( $p < 0,05$ ) [57].

И.С. Клейменовой изучалась эффективность применения кортексина у 82 пациентов в возрасте от 3 мес. до 3 лет с нарушением развития психоневрологических функций перинатального генеза и угрозой формирования инвалидности. Анализ результатов лечения кортексином показал, что у 91,9% пациентов отмечены улучшения в формировании статикомоторных, психоэмоциональных и речевых функций. По сравнению с контрольной группой, применение кортексина привело к достоверному улучшению черепно-мозговой иннервации, нормализации мышечного тонуса, увеличению мышечной силы в конечностях, уменьшению выраженности рефлекторных нарушений, патологических установок рук, а также ускорению темпов развития крупной моторики ( $p < 0,05$ ). На фоне применения кортексина отмечено более интенсивное формирование функций зрительного, слухового восприятия, импрессивной речи, коммуникативных функций, относительное увеличение темпов двигательного развития. Среди пациентов старше 1 года наблюдаются достоверные улучшения по 7 показателям ( $p < 0,05$ ), характеризующим степень выраженности гипертензионного синдрома,



глазодвигательных нарушений, атаксии, сгибательной установки пальцев рук и темпов развития крупной моторики. Наиболее яркая положительная динамика отмечена при применении кортексина у детей в возрасте от 3 мес. до 1 года ( $p < 0,05$ ) – достоверная положительная динамика по 14 показателям, включающим нормализацию темпов развития крупной моторики, уменьшение выраженности гипертензионного синдрома, вегето-висцеральных дисфункций, глазодвигательных нарушений, увеличение мышечной силы в конечностях, уменьшение выраженности рефлекторных нарушений, патологических установок в руках [12, 53].

Действие применяемых при лечении гипоксически-ишемических энцефалопатий препаратов направлено на усиление мозгового кровотока и увеличение метаболизма нервной клетки. Вместе с тем в детском возрасте крайне нежелательна полипрагмазия, поскольку каждый из назначаемых препаратов нередко вызывает побочные эффекты, кроме того, трудно прогнозировать взаимодействие применяемых препаратов в детском организме. Поэтому наиболее перспективным представляется использование комплексных лекарственных средств [38].

Широкий спектр действия препарата французской фирмы «Бофур Ипсен» танакана обеспечивает влияние практически на все звенья патогенеза церебральной сосудистой недостаточности и прежде всего гипоксически-ишемического. Он улучшает кровоснабжение ишемизированных участков мозговой ткани, влияя на артерии, капилляры и вены. С одной стороны, – восстанавливается пристеночный тонус мелких артерий, благодаря чему поддерживается адекватное перфузионное давление, с другой – происходит релаксация спазмированных сосудов, так как препарат высвобождает Endothelium Dependent Relaxing Factor [124]. Танакан увеличивает резистентность стенок капилляров и снижает их повышенную проницаемость независимо от проникающих веществ (гиалуронидаза, коллаген, серотонин, брадикинин, лейкотриены), защищает ткани от отека. На уровне вен танакан

повышает их тонус и восстанавливает возвратный отток крови. Таким образом, препарат не только улучшает кровоснабжение ишемизированных участков головного мозга, но и оказывает выраженное противоотечное действие.

Обладая также антиагрегационным и антикоагулянтным свойствами, танакан улучшает реологические характеристики крови и препятствует тромбообразованию. Он эффективен при различных нарушениях клеточного обмена. Препарат улучшает усвоение глюкозы и кислорода, стимулирующих процесс аэробного гликолиза, и тем самым синтез АТФ и нормализует соотношение лактат/пируват [38].

Литературных данных об эффективности танакана у детей раннего возраста представлено немного [114]. В исследовании иркутских неврологов оценивалась картина гемодинамических изменений у детей раннего возраста с гипоксически-ишемической энцефалопатией. По результатам доплерографического исследования, после лечения у больных улучшилась церебральная гемодинамика. Так, существенно увеличилось кровенаполнение мозга, о чем свидетельствовало статистически достоверное уменьшение пульсового индекса ( $p < 0,001$ ). На снижение внутричерепного давления указывало достоверное увеличение трансистолического времени ( $p < 0,05$ ) [13].

Обеспечить минимизацию лекарственной терапии помогает раннее (начиная с первого этапа) включение в программу комплексной реабилитации немедикаментозных воздействий. На втором и третьем этапах реабилитации детей с перинатальной патологией эти методики должны быть признаны приоритетными [2]. Физическая реабилитация включает в себя разнообразный лечебный массаж, лечебную гимнастику, лечение «положением» (укладки, тьюторы, «воротники» и т.д.), упражнения в воде и гидромассаж; сухую иммерсию (имитация невесомости); использование кровати «Сатурн» (эффект невесомости + вибромассаж); физиотерапию (переменное магнитное поле, синусоидальные модулированные токи, электрофорез, парафинотерапия, лазеротерапия, свето- и цветотерапия). Большое значение в реабилитации

недоношенных детей приобретает психолого-педагогическая коррекция и психозстетотерапия: коррекционная (кондуктивная) педагогика; психотерапевтическая коррекция в диаде «мать–дитя» (контакт «кожа-к-коже», «кенгуру») и в целом в семье больного ребенка; музыкотерапия, эстетотерапия; тактильно-кинестетическая стимуляция.

Целью ранней педагогической коррекционной работы является создание условий для поступательного психосоциального развития ребенка, для использования его индивидуального «потенциала компенсаций». На каждом возрастном этапе решаются определенные развивающие задачи: вначале это стимуляция интереса ребенка к окружающей среде, формирование исследовательского поведения, затем укрепление межанализаторных связей, расширение спектра сенсомоторных навыков и умений, повышение коммутативной активности, развитие и обогащение игровых и предметных действий, а также социальной активности ребенка [101].

Использование широкого спектра немедикаментозных воздействий на втором и третьем этапах реабилитации больных детей позволяет (по данным клиники Научного центра здоровья детей РАМН) уменьшить дозировки и длительность курсов фармакотерапии (по вазоактивным препаратам – на 15–20% и 3–3,5 дня; по мочегонным (диакарб) – на 20–30% и 2–3 дня; по седативным препаратам – на 30–40% и 4–5 дней). Эффективность комплексной реабилитации оценивалась в клинике по достижению детьми 1,5–2 лет. Функциональная компенсация неврологических и нейросенсорных нарушений имела место почти у всех детей со среднетяжелыми и легкими формами перинатальных поражений мозга и у 80% детей с тяжелыми (по оценке в периоде новорожденности) нарушениями. Кроме того, даже у детей, имевших в конце периода наблюдения инвалидность вследствие сенсорного или моторного дефекта, удавалось добиться некоторого смягчения моторных или сенсорных расстройств и соответственно несколько улучшить качество жизни [101].

Как следует из представленного обзора литературных данных, преждевременное рождение ребенка сопровождается воздействием множества экзо- и эндогенных факторов перинатального периода, которые предрасполагают к возникновению тяжелых заболеваний, приводящих, в том числе, к инвалидности. Более 50-ти лет продолжаются исследования, посвященные факторам риска развития перинатального поражения центральной нервной системы и ретинопатии недоношенных, причинам возникновения тяжелых стадий. Подробно описаны клинические синдромы течения ППЦНС, однако отсутствуют данные об особенностях течения этого заболевания у недоношенных детей страдающих ретинопатией. Многочисленные исследования нейропсихологов посвящены оценке уровня нервно-психического развития недоношенных детей, анализу различных шкал, используемых при диагностике уровня развития высших психических функций. Тем не менее, сохраняется необходимость разработки количественной методики, которую можно применить в амбулаторной практике врача-невролога. Небольшое количество работ, посвященных использованию современных нейрометаболических препаратов в лечении ППЦНС у недоношенных младенцев, страдающих ретинопатией, подтверждает актуальность нашего исследования. Учитывая рост числа преждевременно рожденных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела, необходимость анализа результатов их выхаживания, поиск путей снижения заболеваемости, все в большей степени приобретают значение работы, посвященные данному контингенту пациентов, междисциплинарному, комплексному подходу в ведении недоношенных детей.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Материалы исследования

Работа выполнена на базе Государственного учреждения здравоохранения Свердловской области детской клинической больницы восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум» в 2005-2009 г.г.

В исследование включены 109 недоношенных детей, наблюдавшихся в «Областном центре ретинопатии недоношенных». Критериями включения были гестационный возраст менее 32 недель и масса тела при рождении менее 1500 грамм. Наблюдение за состоянием здоровья детей проводилось в возрасте от трех месяцев до одного года. Осмотры проводились в декретированные сроки: 3, 6, 9, 12 месяцев.

В первую группу (n=52) включены дети с ретинопатией недоношенных, выявленной при офтальмологическом обследовании. В зависимости от стадии течения ретинопатии недоношенных, эта группа разделена на две подгруппы: дети с РН I-II стадии (n=31) и дети с РН III-V стадии (n=21). Во вторую группу (n=57) включены недоношенные дети, у которых ретинопатия не сформировалась, но они входили в группу риска по ее развитию.

В ходе исследования выделены группа недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС среднетяжелой формы (n=23) и группа детей с перинатальным поражением ЦНС тяжелой формы (n=86). Оценивались клиничко-anamnestические особенности течения ППЦНС в этих группах (рис 1).

Объем исследования включал ретроспективный анализ акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза матерей, течения периода неонатальной адаптации недоношенных детей (данные истории родов и истории развития новорожденных).

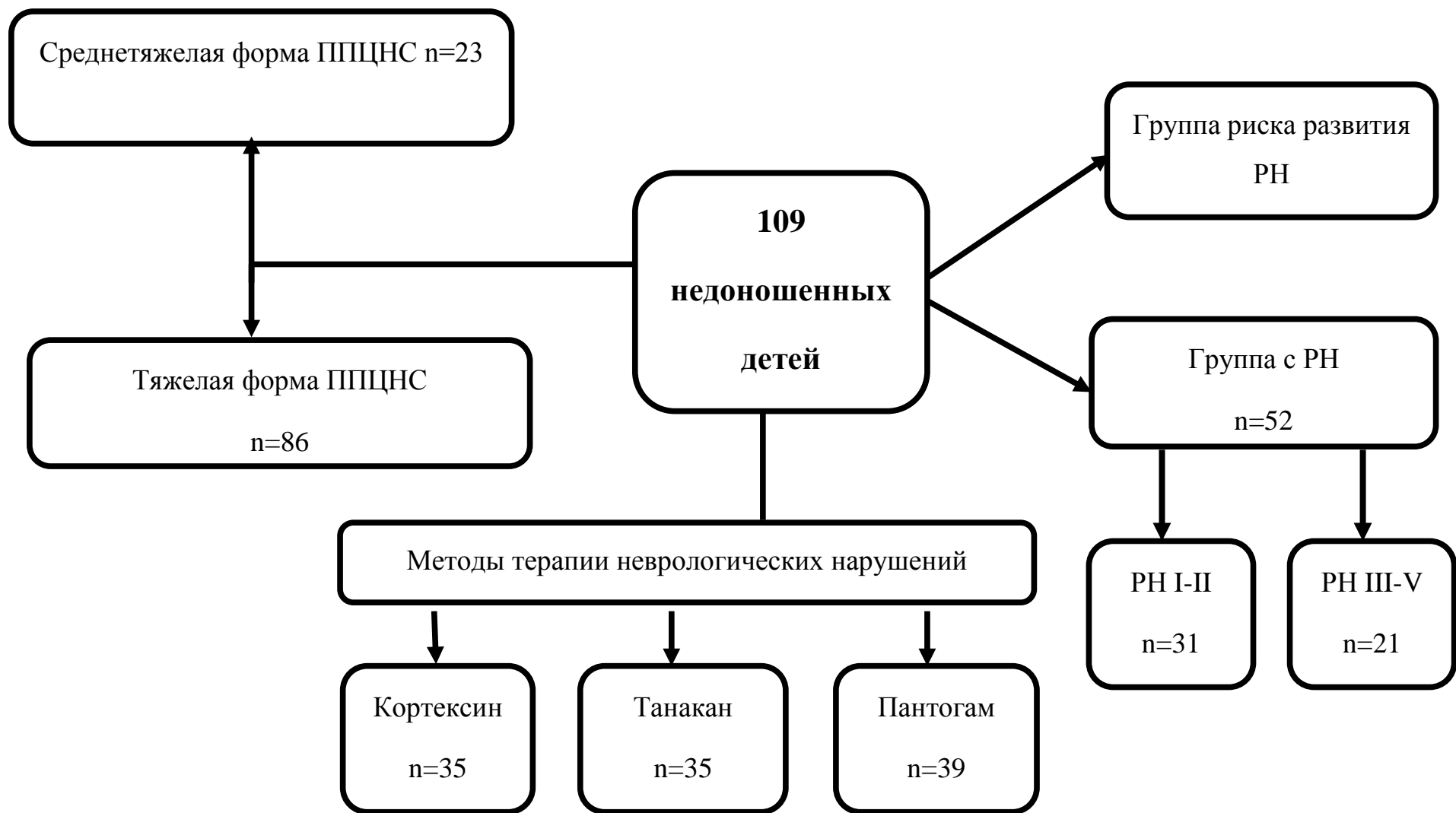


Рисунок 1. Дизайн исследования

Проведен анализ формирования психических и моторных навыков у глубоко недоношенных детей с нарушением зрения. Неврологический статус оценивался по общепринятым методикам. Нейровизуализация осуществлялась с помощью нейросонографии. Офтальмологическое обследование и регистрацию осмотров проводили с учетом рекомендации Международного комитета по ретинопатии, при этом использовали международную классификацию ретинопатии с разделением процесса по стадиям, локализации и протяженности.

Наблюдение за изменениями в нейропсихическом статусе и моторном развитии недоношенных детей проводилось в трех группах, получавших разные препараты: кортексин (n=35), танакан (n=35), пантогам (n=39).

Препарат Кортексин («Герофарм», Россия, Санкт-Петербург) представляет собой комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга телят или свиней не старше 12-месячного возраста методом уксуснокислой экстракции. Танакан («Бофур Ипсен», Франция) – это стандартизированный экстракт Гинкго-билоба, содержит флавоноидные гликозиды – 24%, терпеновые вещества – 6%, гинкголиды А, В, С, билобалиды, органические кислоты. Традиционная терапия включала препарат ноотропного действия «Пантогам» (официальное название – гопантенная кислота). Производится в России компанией «ПИК-Фарма».

Курс лечения кортексином составлял 10 внутримышечных инъекций препарата в дозе 0,5 мг/кг ежедневно (не более 10 мг/сут). Танакан давали внутрь по 0,25 мл стандартизированного раствора 2 раза в день (утром и в обед) в течение 2 мес. Пантогам использовался в дозе 40 мг/кг/сут в виде 10% сиропа (1мл содержит 100 мг пантогама). Кратность приема рассчитывалась в зависимости от массы ребенка и составляла 2 или 3 раза в сутки. За период наблюдения каждому ребенку было проведено 2 курса одного из препаратов, с

интервалом 6 месяцев. Наблюдение за состоянием здоровья детей проводилось в течение года с вышеуказанной кратностью.

## **2.2 Функциональные методы исследования**

Всем детям при первичном обследовании и в динамике наблюдения проводили общеклинический осмотр, чрезродничковую нейровизуализацию на аппарате «Aloka SSD 1400», «Sonoline G 40», датчиками: 3,5 МГц и 5 МГц. Данные морфологических изменений структур головного мозга, полученные при нейросонографии сопоставлялись с нормативными показателями по общепринятым стандартам [99, 168]. По показаниям проводились электроэнцефалографическое исследование и магнитно-резонансная томография.

Офтальмологическое обследование проводилось еженедельно до достижения детьми возраста 42 недель гестации, в дальнейшем осмотр офтальмолога проводился в 3, 6, 9 и 12 месяцев. Для офтальмологического обследования применялись: прямая и обратная офтальмоскопия с помощью электрического офтальмоскопа, бинокулярная обратная офтальмоскопия с помощью налобного офтальмоскопа «Keeler» и набора широкоугольных линз, проводилось обследование с фоторегистрацией на широкоформатной ретинальной цифровой камере «RetCam II».

## **2.3 Нейропсихологические методы исследования**

Исследование уровня развития высших психических функций (ВПФ) проводилась с помощью количественной методики, с использованием элементов шкалы оценки нервно-психического развития Г. В. Пантюхиной – К.Л. Печоры – Э.Л. Фрухт (1983 г.). В методике проверяется состояние восьми линий развития: зрительных и слуховых ориентировочных реакций, эмоций и социального поведения, общих движений, действий с предметами, понимания речи, подготовительных этапов активной речи, навыков и умений в процессе кормления. В соответствии с предложенными критериями оценки ВПФ, мы



составили карту для обследования детей раннего возраста в основные декретированные сроки. Оценка нервно-психического развития проводилась в 3, 6, 9 и 12 месяцев. Критерии, по которым мы проводили наше обследование, представлены в приложении 1.

Оценка развития недоношенных детей проводилась с поправкой на степень недоношенности, то есть с использованием «скорректированного возраста» (разница между фактическим возрастом и недостающими до доношенного срока неделями гестации).

Уровень развития ВПФ рассчитывался в баллах. При этом расценивали отсутствие той или иной способности к выполнению того или иного действия в настоящем времени в 0 баллов, задержку развития способности по сравнению с возрастными нормативами на 2-3 эпикризных срока в 1 балл, наличие исследуемого навыка согласно возрастному нормативу в 2 балла. Далее баллы суммировались.

Для детей в возрасте 3 месяцев оценка 14-16 баллов – это вариант возрастной нормы; при оценке в 10-13 баллов детей относят к безусловной группе риска по задержке развития; оценка в 6-9 баллов свидетельствует о задержке развития; группу детей с оценкой менее 6 баллов составляют больные с тяжелой общей задержкой развития.

После 6 месяцев в критерии оценки ВПФ добавляется еще один параметр – навыки и умения, поэтому суммарное количество баллов увеличивается. Вариантом нормального развития считается оценка в 16-18 баллов, группа риска по задержке развития – 12-15 баллов, задержка развития – 8-11 баллов, тяжелая общая задержка развития – при оценке ниже 8 баллов.

## **2.4 Статистическая обработка результатов исследования**

Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми величинами использовали компьютерную программу статистического анализа данных

Statistica 6.0 для Windows XP. Проверка гипотезы о равенстве двух средних произведена с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических методов. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы статистического анализа Statistica 6.0. В случае отсутствия соответствия рассматриваемых данных нормальному распределению и малых групп выборки использовали методы непараметрической статистики. Из непараметрических критериев выбран ранговый U-критерий Манна-Уитни.

Критерий Манна-Уитни представляет непараметрическую альтернативу t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Критерий U- Манна-Уитни наиболее чувствительный непараметрический метод. Его используют для упорядочивания сравниваемых переменных значений по их рангам от меньшего к большему значению и вычисляют как сумму индикаторов парного сравнения элементов первой выборки с элементами второй выборки. При замене реальных значений признака рангами, сохраняется большая часть информации о распределении, но исчезает необходимость знать параметры распределения. Интерпретация данных, полученных вычислением критерия U- Манна-Уитни аналогична оценке результатов определения t-критерия Стьюдента

Исследование зависимости между переменными проведено с помощью непараметрического аналога коэффициента корреляции Пирсона, парного коэффициента ранговой корреляции Спирмена R. Коэффициент ранговой корреляции оценивает величину зависимости между переменными, измеренными в порядковых шкалах, то есть между порядковыми переменными. Сравнимые величины в ряду  $X_i$  и  $Y_i$  ранжируются по возрастанию от меньшего к большему, номер величины в ряде называется рангом. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена вычисляется как обобщенный коэффициент парной корреляции с заменой наблюдений их рангами [34].

### Глава 3

## **АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СОЧЕТАНИИ С РЕТИНОПАТИЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

### **3.1 Влияние пренатальных и интранатальных факторов риска на степень тяжести перинатального поражения центральной нервной системы**

Большинство исследователей считает, что на постнатальную заболеваемость недоношенных детей, приводящую к инвалидности (церебральная патология, умственная отсталость, слепота, глухота) помимо самого факта недоношенности, большое влияние оказывают условия внутриутробного развития плода, течение родов и состояние ребенка при рождении. Так, среди наиболее неблагоприятных воздействий, которые имели место в анте- и перинатальном периодах, наибольшую значимость для здоровья ребенка имеют акушерская и экстрагенитальная патология матери.

В нашей работе мы оценивали особенности течения беременности и родов, а также соматическое здоровье матерей. Рассматривая влияние различных факторов риска рождения недоношенного ребенка, мы попытались оценить значение этих факторов для формирования перинатального поражения центральной нервной системы, как часто и какие именно факторы выявляются при перинатальном поражении ЦНС различной степени тяжести.

При оценке тяжести поражения ЦНС учитывались клинические синдромы, морфологическая картина по данным нейросонографии. В нашем исследовании перинатальное поражение нервной системы было у 100% детей, при этом выявлялись среднетяжелая и тяжелая формы заболевания.

В группе детей с ретинопатией недоношенных преобладает тяжелая форма ППЦНС (76,9%). Практически такой же процент получен нами и в группе недоношенных детей без ретинопатии – 80,7% ( $p>0,05$ ). Средняя форма тяжести ППЦНС у детей с ретинопатией недоношенных выявлена в 23,1% случаев, в контрольной группе – в 19,3% наблюдений ( $p>0,05$ ).

Поскольку в нашем исследовании не было выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами при оценке тяжести перинатального поражения ЦНС, в данной главе мы решили объединить обе группы при анализе влияния факторов риска на тяжесть повреждения ЦНС.

Среди всех обследованных детей тяжелое перинатальное поражение ЦНС выявлено у 78,8%, средняя форма тяжести у 21,2%.

Данные о соматическом здоровье матерей представлены в табл. 1. В нашем исследовании все недоношенные дети, рожденные матерями в возрасте до 20 лет, а также старше 30 лет, имели тяжелое перинатальное поражение ЦНС. Это дает основание полагать, что пограничный возраст матери менее 20 и старше 30 лет можно рассматривать как неблагоприятный фактор, влияющий на форму тяжести перинатального поражения ЦНС.

Хронические соматические заболевания матери также учитывались нами при сравнении. Так, у матерей недоношенных детей с ППЦНС тяжелой формы в 5 раз чаще регистрировались заболевания почек, такие как хронический пиелонефрит, пиелозктазии, гломерулонефрит, нефроптоз ( $p<0,05$ ). Заболевания органов пищеварения (хронические гастрит, холецистит, панкреатит, колит) встречались достаточно часто в обеих группах сравнения ( $p<0,05$ ). Железодефицитная анемия во время беременности диагностирована в 1,5 раза чаще у матерей, дети которых родились недоношенными с ППЦНС средней формы тяжести ( $p>0,05$ ). Среди заболеваний эндокринной системы у матерей выявлялась патология щитовидной железы, в виде гипо- или гипертиреоза. Количество таких случаев в 3,5 раза больше у матерей, дети которых вошли в группу со среднетяжелой формой ППЦНС ( $p<0,05$ ). Среди

детей с ППЦНС средней формы тяжести двое рождены матерями, страдающими бронхиальной астмой (8,7%), и в группе детей с тяжелой формой ППЦНС также две матери имели это заболевание (2,3%), ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Состояние здоровья матерей недоношенных детей с различной степенью тяжести ППЦНС, %**

Исследуемые факторы	Средняя форма тяжести (n=23)	Тяжелая форма (n=86)
Возраст матери: <20 лет	0	3,5*
30 – 34 года	0	14,0*
>35 лет	8,7	3,5*
Заболевания почек	4,3	23,3*
Заболевания ЖКТ	8,7	24,4*
Анемия	34,8	23,6
Патология щитовидной железы	17,4	4,7*
Бронхиальная астма	8,7	2,3*

Примечание: где \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп

Особенности течения беременности также имеют немаловажное значение для формирования повреждения нервной системы новорожденного. Результаты сравнения частоты встречаемости различных неблагоприятных факторов в период беременности при разных формах тяжести ППЦНС представлены в табл. 2. У матерей, дети которых имели тяжелую форму ППЦНС, ранний токсикоз в анамнезе встречается в 2 раза чаще, гестоз второй половины беременности в 1,5 раза чаще ( $p > 0,05$ ). Высокий риск угрозы прерывания беременности встречался в обеих группах сравнения, но в 2 раза чаще этот фактор риска выявлялся в анамнезе детей с тяжелой формой ППЦНС (46,5%),

тогда как при среднетяжелом ППЦНС этот фактор зарегистрирован в 21,7% случаев ( $p < 0,03$ ).

Фето-плацентарная недостаточность и, как следствие, хроническая гипоксия и синдром задержки внутриутробного развития плода в 2 раза чаще выявлялись в анамнезе детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС ( $p < 0,05$ ).

Каждая вторая женщина, родившая недоношенного ребенка, переносила инфекционное заболевание в течение беременности и родов. Внутриутробное инфицирование выявлялось в высоком проценте случаев как у детей с ППЦНС среднетяжелой формы (52,2%), так и у детей с тяжелой формой ППЦНС (72,1%), ( $p > 0,05$ ). Урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз диагностировались в 2 раза чаще у матерей, дети которых родились с тяжелой энцефалопатией ( $p < 0,05$ ). Течение беременности, осложненное бактериальным кольпитом, отмечалось в этой группе в у 21,7% женщин. Носительство вируса простого герпеса и цитомегаловируса достигает 95% у матерей в обеих группах. 8% матерей, дети которых имели тяжелые формы перинатальной энцефалопатии, болели ВИЧ-инфекцией.

При оценке степени тяжести повреждения ЦНС у детей из двоен, нами выявлены убедительные различия. Среднетяжелая форма ППЦНС была диагностирована у 5 детей, тяжелая форма у 19 новорожденных. В одном случае оба ребенка из двойни родились с ППЦНС средней формы тяжести, в остальных четырех случаях один ребенок имел тяжелое перинатальное поражение ЦНС, второй – средней формы тяжести. В семи двойнях оба ребенка родились с тяжелой формой ППЦНС. Таким образом, мы можем расценивать многоплодную беременность как фактор риска в развитии тяжелых форм ППЦНС (табл. 2).

В нашем исследовании из 97 беременностей 57 закончились оперативным родоразрешением, что составило 58,8%. У детей с ППЦНС средней формы

тяжести в 47,8% случаев в анамнезе были оперативные роды, при тяжелой форме этот фактор выявлен в 53,4% ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

**Акушерско-гинекологический анамнез матерей недоношенных детей  
с различной формой тяжести ППЦНС, %**

Исследуемые факторы	Средняя форма тяжести (n=23)	Тяжелая форма (n=86)
Ранний токсикоз	17,4	39,5*
Гестоз второй половины	44,2	65,2
Угрозы прерывания	21,7	46,5*
Фето-плацентарная недостаточность	26	54,6*
Хроническая гипоксия плода	21,7	46,5*
СЗВУР	13,1	55,8**
Кольпит	18,6	21,7
Урогенитальный хламидиоз, микоплазмоз	6,5	14*
ВИЧ-инфекция	0,5	8**

Примечание: где \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  при сравнении показателей исследуемых групп

Корреляционный анализ подтвердил зависимость тяжести поражения центральной нервной системы от таких факторов риска, как юный возраст матери ( $R = -0,56$ ), возраст матери старше 30 лет ( $R = +0,52$ ), наличие у матери патологии почек ( $R = +0,76$ ), заболеваний ЖКТ ( $R = +0,68$ ), анемии во время беременности ( $R = +0,79$ ). Сильные корреляционные связи между тяжестью поражения нервной системы новорожденного и наличием внутриутробного инфицирования ( $R = +0,86$ ).

Среди неблагоприятных факторов течения беременности наибольший коэффициент Спирмена мы получили для таких факторов риска как, фетоплацентарная недостаточность ( $R = +0,73$ ), хроническая внутриутробная

гипоксия плода ( $R = +0,79$ ) и синдром задержки внутриутробного развития плода ( $R = +0,69$ ).

Оценивая приведенные данные можно с уверенностью сказать, что среди факторов анте- и интранатального периода наибольшее значение для формирования перинатального поражения ЦНС имеет нарушение фетоплацентарного взаимодействия между матерью и плодом. Причинами этого состояния являются осложнения беременности: развитие раннего токсикоза, гестоза второй половины беременности (отеки, артериальная гипертензия, преэклампсия), что приводит к нарушению нормального функционирования плаценты. Несомненна роль инфекционной патологии матери, при которой запускается сложный каскад иммунологических реакций, в результате чего страдает работа ворсин плаценты. Экстрагенитальные заболевания матери, такие как болезни почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, ухудшают течение беременности, способствуя развитию тех самых осложнений, о которых говорилось выше. В результате нарушения фетоплацентарного взаимодействия формируется хроническая внутриутробная гипоксия плода, что является основным патогенетическим механизмом в развитии перинатальной энцефалопатии.

### **3.2 Роль неонатальных факторов в формировании перинатального поражения центральной нервной системы**

Для оценки влияния неонатальных факторов риска на тяжесть перинатального поражения нервной системы нами проанализированы такие параметры, как гестационный возраст, масса при рождении, степень недоношенности детей (табл. 3).

Оценивая гестационный возраст новорожденных, мы установили, что наибольший процент детей с тяжелой формой перинатального поражения ЦНС приходится на срок гестации от 28 до 32 недель, именно в этот период идут интенсивные процессы формирования герминального матрикса в сосудистых сплетениях, процессы миелинизации. Поэтому прерывание беременности и



попадание ребенка в новые условия в этот период наиболее неблагоприятны для нервной системы.

Таблица 3

**Особенности раннего неонатального периода недоношенных детей с различной степенью тяжести ППЦНС, %**

Исследуемые факторы	Средняя форма тяжести (n=23)	Тяжелая форма (n=86)
Гестационный возраст: <28 нед.	21,7	17,4
28-32 нед.	47,8	72,1*
>32 нед.	30,4	10,5*
Масса тела при рождении: 700 – 1000 г	13,1	29,1*
1003 – 1300 г	56,5	50,0
1310 – 1500 г	30,4	20,9
Степени недоношенности: II	39,1	16,3*
III	47,8	50,0
IV	13,1	33,7*

Примечание: где \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп

Рассматривая экстремально низкую массу тела как фактор отягощающий течение перинатального поражения ЦНС, мы доказали, что в группе детей с тяжелой формой ППЦНС масса тела при рождении менее 1000 грамм встречается в 2 раза чаще ( $p < 0,05$ ).

Среди детей, родившихся с II степенью недоношенности, больший процент составляют дети с ППЦНС средней формой тяжести – 39,1%, тогда как тяжелое ППЦНС было у 16,3% новорожденных ( $p < 0,05$ ). Обратную картину мы наблюдали при IV степени недоношенности, когда детей с тяжелым ППЦНС было 33,7%, а с ППЦНС средней степени тяжести 13,1% ( $p < 0,05$ ). Количество

новорожденных с III степенью недоношенных примерно одинаково в обеих группах сравнения ( $p>0,05$ ).

При оценке степени тяжести поражения нервной системы новорожденного большое значение приобретает оценка по шкале Апгар, т.к. она позволяет судить о тяжести перенесенной гипоксии (табл 4).

Таблица 4

**Особенности раннего неонатального периода недоношенных детей с различной формой тяжести ППЦНС, %**

Исследуемые факторы	Средняя форма тяжести (n=23)	Тяжелая форма (n=86)
Реанимационные мероприятия: перевод в ОРИТ	34,8	65,1*
ИВЛ до 7 дней	100	58,9*
ИВЛ от 7 до 14 дней	0	28,6*
ИВЛ более 14 дней	0	12,5*
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте: 0 – 3 балла	0	13,9*
4 - 5 баллов	56,5	61,6
6 – 7 баллов	39,2	26,6
>7 баллов	0	0
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте: <4 баллов	0	5,8*
5 – 6 баллов	39,2	60,5*
7 – 8 баллов	60,8	33,7*
>8 баллов	0	0

Примечание: где \* -  $p<0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп

У детей с тяжелым перинатальным поражением нервной системы низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте менее 3 баллов была в 13,9% наблюдений. Оценка от 4 до 6 баллов выставлена 56,5% детей со

среднетяжелым ППЦНС и 61,6% детей с тяжелым ППЦНС ( $p>0,05$ ). Более 7 баллов на 1-й минуте получили 39,2% и 26,6% недоношенных с ППЦНС средней и тяжелой форм тяжести ППЦНС соответственно ( $p>0,05$ ).

На 5-й минуте большинство детей с ППЦНС средней формы тяжести имели оценку по шкале Апгар более 7 баллов (60,8%). Дети с тяжелым перинатальным поражением нервной системы получали оценку ниже 6 баллов в 60,5% случаев, а 5,8% таких детей имели оценку менее 4 баллов ( $p<0,05$ ) (табл. 4).

Большее половины недоношенных новорожденных с тяжелым перинатальным поражением ЦНС первые недели жизни провели в отделении реанимации и интенсивной терапии. Из них 58,9% находилось на ИВЛ в течение 1 недели, 28,6% более 1 недели и 12,5% более 2-х недель.

В ОРИТ также поступили 8 детей с ППЦНС средней формы тяжести, всем им проводилась ИВЛ от нескольких часов до нескольких суток, но не более 1 недели. Показаниями для проведения ИВЛ у этих детей были нарушения со стороны органов дыхания и кровообращения.

Корреляционный анализ показал зависимость между формой тяжести поражения ЦНС и сроком гестации – чем меньше гестационный возраст, тем неблагоприятнее прогноз для течения перинатальной энцефалопатии (при сроке гестации менее 32 недель  $R = -0,65$ ). Нами получена четкая обратнопропорциональная зависимость между массой тела при рождении и тяжестью ППЦНС (при массе менее 1000 г –  $R = -0,74$ ; от 1000 до 1300 г –  $R = -0,66$ ; от 1300 до 1500 г –  $R = -0,59$ ). Высокая степень сопряженности между тяжестью ППЦНС и степенью недоношенности ( $R = +0,65$ ).

Таким образом, на тяжесть перинатального поражения нервной системы недоношенного ребенка влияют такие факторы, как малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении и степень недоношенности. Чем меньше гестационный возраст ребенка и его масса при рождении, тем труднее ему адаптироваться во внеутробной жизни. Незрелость дыхательной системы,

приводящая к тяжелой асфиксии, несовершенство процессов ауторегуляции гомеостаза, развитие ацидоза, гиперкапнии и т.п. способствует повреждению тканей мозга. Развитие ишемии мозга, формирование лейкомаляций и кровоизлияний различной степени выраженности, обуславливают тяжесть течения ППЦНС.

### **3.3 Перинатальные аспекты изучения здоровья недоношенных детей с ретинопатией и риском ее развития**

Абсолютное большинство детей в обеих группах рождено матерями в возрасте от 20 до 30 лет: в группе детей с РН – 77%, в группе детей без РН – 86%. Число юных первородящих в возрасте до 20 лет в группе детей с РН составило 3,8%, в группе детей без РН – 1,8% ( $p>0,1$ ). Матерей в возрасте от 30 до 34 лет в первой группе было 11,5%, во второй группе – 10,5% ( $p>0,1$ ). Достоверная разница между описываемыми группами была нами получена в возрастной группе матерей старше 35 лет: в группе детей с РН число таких матерей составило 7,7%, тогда как в группе детей без РН только 1,75% ( $p<0,05$ ) (табл. 5).

Полученные нами результаты при оценке экстрагенитальной патологии матерей свидетельствуют о том, что ведущее место в структуре заболеваемости занимают патология мочевыводящей системы, желудочно-кишечного тракта, анемия. Заболевания почек у матерей детей с РН зарегистрированы нами в 25% случаев, в группе сравнения эти заболевания встречались в 14% случаев ( $p<0,05$ ). Данная патология оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, родов и состояние плода.

Заболевания органов пищеварения у матерей в группе детей с РН выявлялись в 13,5% случаев, у матерей в группе детей без РН эта патология определялась у 24,6% ( $p<0,05$ ). Этот контингент женщин заслуживает особого внимания в связи с частыми обострениями хронических желудочно-кишечных заболеваний во время беременности, что приводит к невозможности их рационального питания как в количественном, так и качественном отношении,

а также способствует отягощению течения беременности (токсикозы и гестозы беременных, железодефицитная анемия, снижение поступления необходимых макро- и микронутриентов, витаминов, микроэлементов) и формированию нарушений внутриутробного развития плода (ЗВУР, пренатальная гипотрофия). Анемия беременных в первой группе выявлена у 26,9% матерей, во второй группе эта цифра составила 24,6% ( $p>0,05$ ).

Оценивая соматическое здоровье матерей, мы также выявили в анамнезе несколько случаев заболевания щитовидной железы (гипотиреоз) у матерей, родивших детей без РН – 14%. У 4 матерей, дети которых имели РН, была бронхиальная астма.

Таблица 5

**Значение соматического здоровья матери в развитии ретинопатии недоношенного ребенка, %**

Исследуемые факторы	Дети с РН (n=52)	Дети без РН (n=57)
Возраст матери: <20 лет	3,8	1,8
30 – 34 года	11,5	10,5
>35 лет	7,7	1,75*
Заболевания почек	25,0	14,0*
Заболевания ЖКТ	13,5	24,6*
Анемия	26,9	24,6
Патология щитовидной железы	0	14,0
Бронхиальная астма	7,7	0

Примечание: где \* -  $p<0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп

Акушерский анамнез является чрезвычайно информативным показателем вероятности риска перинатальной патологии. Данные, полученные нами при

проведении ретроспективного анализа акушерско-гинекологического анамнеза матерей у недоношенных детей с РН и без РН представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Значение акушерско-гинекологического анамнеза матери в развитии ретинопатии недоношенного ребенка, %**

Исследуемые факторы	Дети с РН (n=52)	Дети без РН (n=57)
Ранний токсикоз	38,5	31,6
Гестоз второй половины	46,2	59,0
Угрозы прерывания	54,4	26,9*
Фето-плацентарная недостаточность	44,2	24,6*
Хроническая гипоксия плода	36,5	35,1
СЗВУР	34,6	28,1
Кольпит	19,2	12,3
ВУИ	73,1	63,2
Многоплодие	17,3	26,3

Примечание: где \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп

Как следует из таблицы, настоящая беременность у всех женщин протекала с той или иной патологией, причем в 100% наблюдений имело место сочетание нескольких осложнений беременности.

Наибольшего внимания из осложнений заслуживают ранний токсикоз, гестоз второй половины беременности. В нашем исследовании эти состояния выявлены в высоком проценте случаев в обеих исследуемых группах, ( $p > 0,05$ ).

Среди особенностей течения беременности обращает на себя внимание высокий процент угроз прерывания беременности в обеих группах исследования, но таких состояний у матерей, дети которых родились

недоношенными и имели РН (54,4%), в 2 раза больше, чем у матерей, дети которых не имели РН (26,9%) ( $p < 0,02$ ).

В настоящее время большое значение придается внутриутробным инфекциям, которые отягощают течение беременности и способствуют развитию различной внутриутробной патологии плода, начиная с грубых пороков развития, иногда не совместимых с жизнью, и заканчивая различными патологическими изменениями в органах и тканях плода. Поэтому раннее выявление и своевременная санация этих заболеваний значительно снижают риск неблагоприятного исхода беременности. В нашем исследовании мы не ставили целью идентифицировать конкретного возбудителя инфекции и объединили все внутриутробные инфекции в единую группу, расценивая их как фактор риска. В эту группу включены внутриутробные инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом герпеса, вирусом Эпштейн-Барра, хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами, токсоплазмой и т.п. Нами выявлен высокий процент инфицирования матерей данными возбудителями. В группе детей с РН беременность протекала на фоне ВУИ в 73,1% случаев, в группе детей с риском формирования РН это осложнение встречалось в 63,2 % случаев ( $p > 0,05$ ).

Патологическое течение настоящей беременности на фоне высокой экстрагенитальной заболеваемости и отягощенного акушерского анамнеза часто сопровождаются развитием фето-плацентарной недостаточности (ФПН) в результате нарушения маточно-плацентарного кровообращения, а это приводит к снижению транспортной, трофической, метаболической и эндокринной функций плаценты, и нередко является основой патологии плода и новорожденного.

В нашем исследовании явление ФПН в группе детей с РН выявлено в 44,2% случаев, что практически в 2 раза чаще, чем у детей из группы риска по развитию РН ( $p < 0,05$ ). Следствием недостаточности функции плаценты является формирование хронической гипоксии плода и задержки его

внутриутробного развития. Данные осложнения течения беременности встречались в обеих группах.

Еще одним фактором риска рождения недоношенного ребенка является многоплодная беременность. В нашем исследовании приняли участие 12 двоен, из них у 9 детей сформировалась РН, остальные 15 детей вошли в группу риска. При этом у 2 двоен РН сформировалась у обоих детей, в остальных двойнях РН была только у одного ребенка.

Неблагоприятное течение беременности приводит к преждевременным родам. Практически половина детей в обеих группах родилась с помощью операции кесарева сечения.

Высокий процент выявления различных неблагоприятных факторов течения беременности и родов, а также наличие экстрагенитальной патологии у матерей до беременности, позволяет расценивать их как факторы риска рождения недоношенного ребенка. При всей схожести полученных результатов, мы выявили ряд особенностей в анамнезе недоношенных детей с ретинопатией. Среди исследованных нами факторов риска у детей с ретинопатией в два раза чаще в акушерском анамнезе встречаются угрозы прерывания беременности ( $p < 0,02$ ) и хроническая фето-плацентарная недостаточность ( $p < 0,05$ ). Еще одним достоверно подтвержденным фактором риска для формирования ретинопатии является возраст матери старше 35 лет, заболевания почек и желудочно-кишечного тракта ( $p < 0,05$ ).

### **3.4 Особенности течения периода новорожденности у недоношенных детей с ретинопатией или риском ее формирования**

Особенности раннего неонатального периода у детей с РН и из группы риска по формированию РН представлены в табл. 7.

Все дети в нашем исследовании имели гестационный возраст менее 32 недель. В обеих исследуемых группах наибольшее число детей родилось в сроке гестации от 28 до 32 недель, более 60% ( $p > 0,05$ ). В группе недоношенных



детей с ретинопатией четверть родилась в сроке гестации до 28 недель, что в два раза больше, чем в группе детей с риском развития ретинопатии ( $p < 0,05$ ).

Наибольшее число детей родилось с массой тела от 1000 до 1300 грамм, экстремально низкая масса тела при рождении достоверно чаще выявлялась у детей с ретинопатией недоношенных ( $p < 0,05$ ). В группе детей без РН масса при рождении от 1300 до 1500 грамм встречалась в 2 раза чаще ( $p < 0,02$ ).

Таблица 7

**Особенности раннего неонатального периода у детей с ретинопатией недоношенных и группы риска, %**

Исследуемые факторы	Дети с РН (n=52)	Дети без РН (n=57)
Гестационный возраст: <28 нед.	25,0	14,0*
28-32 нед.	63,5	68,4
>32 нед.	11,5	17,6
Масса тела при рождении: 700 – 1000 г	25,0	14,6*
1003 – 1300 г	55,8	50,4
1310 – 1500 г	19,2	35,0*
Степени недоношенности: II	15,2	26,3
III	53,8	49,1
IV	34,6	24,6

Примечание: где \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп

Значение степени недоношенности как фактора риска по развитию ретинопатии нами не доказано, т.к. мы не получили достоверных различий при сравнении исследуемых групп.

При анализе раннего неонатального периода мы установили, что примерно 60% недоношенных детей было переведено в отделение реанимации и интенсивной терапии ( $p > 0,05$ ) (табл. 8). Всем детям проводилась ИВЛ.

Количество времени, проведенного на ИВЛ, варьировало от нескольких часов до нескольких месяцев. В нашем исследовании был ребенок, которому ИВЛ проводилась более 3 месяцев. В среднем ИВЛ проводилось  $5,72 \pm 11,94$  дней.

Большинству пациентов ИВЛ проводилась менее 7 дней ( $p > 0,05$ ). Тем не менее, дети с ретинопатией недоношенных в 5 раз чаще провели на ИВЛ более 2 недель, чем группа сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8

**Особенности раннего неонатального периода у детей с ретинопатией недоношенных и группы риска, %**

Исследуемые факторы	Дети с РН (n=52)	Дети без РН (n=57)
Реанимационные мероприятия: перевод в ОРИТ	61,5	56,1
ИВЛ до 7 дней	62,5	56,3
ИВЛ от 7 до 14 дней	12,5	37,5*
ИВЛ более 14 дней	25,0	6,25*
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте: 0 – 3 балла	15,4	5,3*
4 - 5 баллов	63,5	52,6
6 – 7 баллов	21,1	42,1*
>7 баллов	0	0
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте: <4 баллов	7,7	1,75*
5 – 6 баллов	59,6	52,6
7 – 8 баллов	32,7	45,7
>8 баллов	0	0

Примечание: где \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп

При клинической оценке периода новорожденности определенное значение придают состоянию ребенка на первой и на пятой минутах после рождения (оценка по шкале Апгар). Это позволяет оценить степень тяжести

асфиксии при рождении. Как видно из таблицы, у 15,3% детей с РН была крайне тяжелая асфиксия с оценкой по шкале Апгар 0 – 3 балла на 1-ой минуте жизни, в группе сравнения только у 5,3% детей были те же показатели ( $p < 0,05$ ). Большинство детей в нашем исследовании испытывали при рождении тяжелую гипоксию, с оценкой на 1-ой минуте от 4 до 6 баллов по шкале Апгар ( $p > 0,05$ ). Гипоксия средней степени тяжести с оценкой по Апгар более 6 баллов на 1-ой минуте отмечалась у 42,1% детей из группы риска по развитию РН, что в 2 раза чаще, чем у детей с развившейся РН ( $p < 0,05$ ).

На 5-й минуте состояние новорожденных большинства оставалось тяжелым. В обеих группах оценка по шкале Апгар не превысила 6 баллов. У детей из группы с РН в 7,7% случаев оценка на 5-й минуте была не более 4 баллов ( $p < 0,01$ ).

Анализируя полученные результаты, мы можем говорить о длительном внутриутробном страдании этих детей, обусловленном хронической фетоплацентарной недостаточностью и хронической внутриутробной гипоксии плода. При этом тяжелые формы гипоксии достоверно чаще отмечались у недоношенных детей с ретинопатией, что подтверждает участие этого фактора в патогенезе ретинопатии недоношенных. При оценке значимости гестационного возраста, массы тела при рождении ребенка и степени недоношенности, как факторов риска развития ретинопатии, мы получили достоверные результаты при низких сроках гестации (менее 28 недель) и экстремально низкой массе при рождении. Нами не доказано, что степень недоношенности входит в число достоверно значимых факторов риска по развитию ретинопатии. Количество дней, проведенных младенцем в ОРИТ на ИВЛ, не является доказанным фактором риска для формирования ретинопатии недоношенных. Среди детей, находившихся в ОРИТ на ИВЛ более 7 суток, диагноз ретинопатия недоношенных имели 37,5%, у 43,8% данное заболевание не развивалось.

### **3.5 Клиническая картина перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с ретинопатией**

Согласно разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и утвержденной Конгрессом педиатров России в 2000 г. классификации перинатальных поражений ЦНС, выделяют 2 типа гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей: гипоксически-ишемическое и гипоксически-геморрагическое, при этом учитывают ведущие повреждающие факторы, морфологический субстрат в церебральных структурах и степень тяжести повреждения мозга у новорожденного, кроме того, в ней выделяют основные неврологические синдромы.

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС классифицируется по степени выраженности церебральной ишемии от легкой (I степени) до тяжелых форм (III степень). В нашем исследовании количество пациентов с церебральной ишемией составило 94,2% в группе детей с РН и 94,7% в контрольной группе ( $p > 0,01$ ). Церебральная ишемия I-II степени в основной группе диагностировалась в 28,8%, в контрольной группе – в 50,8% ( $p < 0,05$ ). Церебральная ишемия III степени в 65,4% и 43,8% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ).

Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС классифицируется по степени выраженности внутримозговых кровоизлияний, включая внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I-III степени, первичное субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в вещество головного мозга. В группе детей с РН гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС встречалось в 67,3%, в контрольной группе – в 63,2% ( $p > 0,05$ ). Субэпендимальные кровоизлияния (ВЖК I степени) диагностировались у 28,8% детей с РН и 21% детей из группы сравнения ( $p > 0,05$ ), ВЖК II степени у 32,7% недоношенных основной группы и 38,6% контрольной ( $p > 0,05$ ), ВЖК III степени в 5,8% и 1,75% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Субарахноидальное кровоизлияние было у одного ребенка из контрольной группы.

В табл. 9 представлен сравнительный анализ основных клинических синдромов раннего восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей с ретинопатией и из группы риска по ее развитию.

Как видно из таблицы, в обеих сравниваемых группах мы получили высокий процент двигательных нарушений у недоношенных детей, но достоверной статистической разницы между ними не выявлено. В обеих группах преобладает патологическая пирамидная недостаточность, она диагностируется более чем у 70% детей. Грубые нарушения двигательной функции в виде центральных спастических парезов конечностей в группе детей с ретинопатией недоношенных выявлены в 15,3% случаев, такие же нарушения были у 10,5% недоношенных без ретинопатии ( $p < 0,01$ ). Задержка статико-моторных функций в высоком проценте присутствовала в обеих группах – у 80,8% детей с РН и 70,2% детей без РН ( $p > 0,05$ ).

Таблица 9

**Клинические синдромы раннего восстановительного периода ППЦНС у недоношенных у детей с ретинопатией и группы риска, %**

Синдромы	Дети с РН (n=52)	Дети без РН (n=57)	P
Миотонический	19,2	15,8	$>0,01$
Пирамидная недостаточность	65,5	73,7	$>0,05$
Спастические парезы	15,3	10,5	$<0,01$
Гипертензионно-гидроцефальный	43,2	37,8	$>0,05$
Вегето-висцеральных дисфункций	73,1	66,7	$>0,05$
Судорожный синдром	5,8	3,5	$>0,05$
Задержки статико-моторного развития	80,8	70,2	$>0,05$
Задержки психо-предречевого развития	82,7	80,7	$>0,05$

Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$

Гипертензионно-гидроцефальный синдром выявлен у 43,2% недоношенных с ретинопатией и 37,8% недоношенных группы риска ( $p > 0,05$ ).

Как показали исследования, у недоношенных детей чаще формируется наружно-внутренняя гидроцефалия с ликвородинамическими дисфункциями преимущественно по гипертензионному типу. В нашем исследовании у 9 детей выявлена окклюзионная форма гидроцефалии. Из них у двоих детей врожденная форма гидроцефалии сформировалась вследствие атрезии сильвиева водопровода. У остальных окклюзия ликворных путей стала исходом внутрижелудочковых кровоизлияний. Всем детям была проведена операция вентрикуло-перитонеального шунтирования. У троих детей данное тяжелое поражение головного мозга сочеталось с развитием ретинопатии.

В нашем исследовании синдром вегето-висцеральных дисфункций диагностирован у 73,1% детей с РН и 66,7% детей без РН ( $p>0,05$ ).

Симптоматическая эпилепсия сформировалась у 5 недоношенных детей из нашей выборки. Трое были из группы детей с РН (5,8%), двое – дети без РН (3,5%) ( $p>0,05$ ).

Сравнивая детей из основной и контрольной группы, мы не получили статистически достоверной разницы по частоте выявления синдрома задержки психо-предречевого развития. В основной группе этот синдром диагностирован в 82,7%, в контрольной – в 80,7% случаев ( $p>0,05$ ).

На основании полученных данных, можно сделать вывод, что в клинической картине раннего восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей с ретинопатией нет достоверно подтвержденных особенностей, в сравнении с недоношенными детьми без данного заболевания. В обеих группах высок процент выявления синдрома двигательных нарушений, в т.ч. центральных парезов и параличей, приводящих к формированию детского церебрального паралича. А также часто встречаются симптомы, характерные для гипертензионно-гидроцефального синдрома и синдрома вегето-висцеральных расстройств.

В позднем восстановительном периоде ППЦНС при сохраняющейся синдромальной картине появляются некоторые клинические особенности (табл. 10).

Продолжающиеся процессы миелинизации пирамидной системы, дифференциации нейронов и межнейрональных связей, характерных для данного периода развития нервной системы, способствуют «созреванию» двигательной функции недоношенного ребенка. Поэтому синдром двигательных нарушений в позднем восстановительном периоде утрачивает свои ведущие позиции.

Таблица 10

**Клинические синдромы позднего восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей с ретинопатией и группы риска, %**

Синдромы	Дети с РН (n=52)	Дети без РН (n=57)	P
Миотонический	5,8	7	>0,01
Пирамидная недостаточность	42,3	47,3	>0,05
Спастические парезы	5,8	5,3	>0,05
Гипертензионно-гидроцефальный	32,6	26,3	>0,05
Вегето-висцеральных дисфункций	30,8	35	>0,05
Судорожный синдром	5,8	3,5	>0,05
Задержки статико-моторного развития	46,1	31,5	>0,05
Задержки психо-предречевого развития	57,5	63,1	>0,05

Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$

Синдром пирамидной недостаточности сохранялся у 42,3% детей из основной группы и у 47,3% из группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Миотонический синдром диагностирован в 5,8% и 7% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). При этом сохраняются двигательные нарушения, обусловленные тяжелым органическим поражением центрального мотонейрона, в виде спастических парезов и параличей. В нашем исследовании неблагоприятный исход ППЦНС в

виде формирования детского церебрального паралича был у 6 детей (5,5%). Количество детей в обеих группах сравнения было равным (по 3 ребенка).

Проявления синдрома вегето-висцеральных дисфункций сохраняются и в позднем восстановительном периоде. Происходит некоторая трансформация симптомов: исчезает «мраморная» окраска кожи, становится менее выраженной термолабильность и неустойчивость ритма дыхания и сердцебиения, нарастает гипергидроз ладоней и стоп, гипер- или гипосаливация. В группе детей с РН данный синдром сохранялся у 30,8%, в контрольной группе у 35% ( $p>0,05$ ).

Гипертензионно-гидроцефальный синдром в позднем восстановительном периоде ППЦНС достигает субкомпенсации. Клиническими проявлениями данного синдрома наиболее часто являются расстройства сна и повышенная возбудимость детей. Подобные симптомы диагностированы у 32,6% детей с РН и у 26,3% контрольной группы.

Синдромы задержки статико-моторного и психо-предречевого развития приобретают ведущее значение в позднем восстановительном периоде ППЦНС. Процессы формирования кортикоспинальных проводников начинаются с 36-й недели гестации и продолжаются весь первый год постнатальной жизни. Критический период приходится на 4–6-й месяцы жизни. При этом к 12 месяцам жизни задержка развития в большей степени связана с торможением становления психических и когнитивных функций, чем со статико-моторными навыками. У большинства детей регистрируется общее недоразвитие экспрессивной речи, элементы дизартрии, бедность словарного запаса. Задерживается формирование таких когнитивных функций, как внимание и игровая деятельность, эмоции и социальная адаптация. В группе детей с РН синдром задержки статико-моторного развития выявлен в 46,1% случаев, в контрольной группе – в 31,5% ( $p>0,05$ ). Синдром задержки психо-предречевого развития в 57,5% и 63,1% соответственно ( $p>0,05$ ).

Поздний восстановительный период ППЦНС у недоношенных детей характеризуется положительной динамикой в неврологической симптоматике,



что обусловлено продолжающимися процессами формирования в нервной системе. Наиболее значимыми на данном этапе становятся задержка темпов развития статико-моторных и психо-предречевых функций. Гипертензионно-гидроцефальный синдром и синдром вегето-висцеральных дисфункций приобретают регрессивное течение, часто проявляются в виде расстройств сна. Тяжелое органическое поражение центрального мотонейрона приводит к формированию детского церебрального паралича. Полученный нами результат по данному заболеванию в 5,5% является достаточно низким в сравнении со статистическими данными по России (среднее значение составляет 12%).

К 12 месяцам жизни благоприятный исход перинатального поражения ЦНС имели 81,6% недоношенных детей. При этом нормальное нервно-психическое развитие было у 43,2% детей из группы с РН и у 36,9% контрольной группы ( $p > 0,05$ ). В остальных случаях сохранялась резидуальная неврологическая недостаточность. Неблагоприятный неврологический исход в виде формирования инвалидности зафиксирован нами в 18,4% случаев. Причинами инвалидности стали детский церебральный паралич (6 случаев), симптоматическая эпилепсия (5 случаев), окклюзионная форма гидроцефалии (9 случаев).

В качестве иллюстрации разнообразия клинической картины перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей, мы приводим три клинических примера.

В первом клиническом примере представлен случай течения гипоксически-ишемического перинатального поражения ЦНС тяжелой формы в сочетании с ретинопатией недоношенных III-IV стадий.

*Ребенок мужского пола был рожден двадцатидвухлетней матерью в сроке 30 недель гестации от второй беременности, первых родов. Первая беременность закончилась медицинским абортом. Мать является носителем вируса простого герпеса I типа, цитомегаловирусной инфекции. В первой половине беременности выявлена и санирована хламидийная инфекция. На фоне*

*неправильного предлежания плаценты произошла ее частичная отслойка, кровотечение, преждевременное излитие околоплодных вод. Мальчик родился с массой тела 1400 г, длиной тела 39 см, окружностью головы 27 см, окружностью груди 25 см. Оценка по шкале Апгар 4-5 баллов. Сразу после рождения переведен в РАО. В течение 9 суток проводилась ИВЛ. Состояние ребенка было тяжелым за счет поражения ЦНС. По данным нейросонографии определялись морфо-функциональная незрелость головного мозга, церебральная ишемия II-III степени, нарушения кровотока по гиперкинетическому типу в бассейнах средней и заднемозговой артерий.*

*Первый осмотр в Центре ретинопатии недоношенных состоялся в возрасте 3-х месяцев. Объективно: адекватная реакция на осмотр, объем активных и пассивных движений был ограничен за счет выраженной мышечной гипертонии. Окружность головы 36 см (+9 см), расхождение венечного и сагиттального черепных швов до 3 мм, большой родничок 3х3 см, выражена венозная сеть на коже. Взгляд не фиксирует, за игрушкой не следит. Двигательные нарушения в виде нижнего спастического парализа с гиперрефлексией, расширением рефлексогенных зон, клонусами стоп, снижением рефлексов моторного автоматизма. Со стороны эмоциональной сферы преобладали негативные реакции. Кожные покровы имели «мраморную» окраску, присутствовали явления дистального гипергидроза и гипотермии, акроцианоза. При нейросонографии выявлены псевдокисты в перивентрикулярных сосудистых сплетениях справа и слева.*

*Назначен курс нейрометаболической терапии – кортексин 0,5 мг/кг внутримышечно, 10 дней.*

*Неврологический диагноз: Перинатальное поражение центральной нервной системы, гипоксически-ишемического генеза с исходом в псевдокисты сосудистых сплетений, тяжелой формы, синдром двигательных нарушений в виде нижнего смешанного парализа, синдром вегето-висцеральных расстройств.*

*При осмотре офтальмолога на глазном дне определялись диски зрительного нерва бледно-серого цвета, с четкими контурами, артерии сужены, извиты, вены расширены. На периферии сетчатки обширные аваскулярные зоны, формирование «гребня» с экстраретинальным ростом на обоих глазах.*

*Офтальмологический диагноз: Ретинопатия недоношенного III стадии обоих глаз, активный период, «пороговая» стадия.*

*Проводилась транспупиллярная тотальная диодно-лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки.*

*В 6 месяцев у ребенка выявлено грубое отставание в моторном развитии – не удерживал голову, не переворачивался. Появились признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома – патологическая прибавка в окружности головы (+15см), симптом Грефе, повышенная пульсация родничка. Сохранялся гипертонус в конечностях, высокие сухожильные рефлексы, патологические стопные знаки.*

*Картина НСГ подтвердила наличие гемодинамических нарушений и сохраняющиеся псевдокисты в сосудистых сплетениях. Назначен повторный курс нейрометаболической терапии – кортексин 0,5 мг/кг, 10 внутримышечных инъекций, также проводилась дегидратационная терапия, массаж, физиолечение.*

*Неврологический диагноз: Перинатальное поражение центральной нервной системы, гипоксически-ишемического генеза с исходом в псевдокисты сосудистых сплетений, тяжелой формы, поздний восстановительный период, синдром двигательных нарушений в виде нижнего смешанного парапареза, синдром вегето-висцеральных расстройств, гипертензионно-гидроцефальный синдром, задержка статико-моторного и психо-предречевого развития.*

*При осмотре офтальмолога: фон глазного дна оранжево-красный, эктопия диска зрительного нерва и сосудов, артерии сужены, вены*

расширены. Макулярная область – без патологии. На правом глазу локальная тракционная отслойка сетчатки, на левом глазу локальный фиброз.

*Ds:* Ретинопатия недоношенных IVa стадии правого глаза, III стадии левого глаза, рубцовый период.

Проведена операция витриовартэктомия на правом глазе.

При следующем осмотре в 9 месяцев в неврологическом статусе сохранялись явления двусторонней пирамидной недостаточности. Мальчик начал присаживаться, научился переворачиваться, хорошо держит игрушки. Эмоции дифференцированные, в речи появились вокализмы, слоги, смех.

На НСГ отмечен регресс псевдокист, сохранялись косвенные признаки гемодинамических нарушений. Рекомендован повторный курс лечения с включением в терапию миорелаксанта, общего расслабляющего массажа, лечебной физкультуры, физиолечения.

При осмотре офтальмолога было выявлено диффузное помутнение слоев хрусталика на правом глазу, диагностирована врожденная катаракта правого глаза. Проведено оперативное лечение – экстракция катаракты.

Оценивая моторное и психоречевое развитие ребенка в 1 год, выявлена темповая задержка на 1-2 эпикризных срока, преимущественно моторных функций. В неврологическом статусе сохранялись признаки двусторонней пирамидной недостаточности легкой степени. Гипертензионный синдром имел компенсированное течение, на нейросонограмме сохранялось умеренное расширение наружных ликворных пространств, при нормальных размерах желудочков головного мозга.

Неврологический диагноз: Перинатальное поражение центральной нервной системы, гипоксически-ишемического генеза, поздний восстановительный период, синдром двигательных нарушений в виде двусторонней пирамидной недостаточности, гипертензионно-гидроцефальный синдром, стадия компенсации.

Второй пример иллюстрирует клиническую картину гипоксически-геморрагического перинатального поражения ЦНС с формированием окклюзионной формы гидроцефалии у недоношенного ребенка, в сочетании с ретинопатией недоношенных II-III стадии.

*Ребенок женского пола, рождена тридцатипятилетней матерью от второй беременности, первых родов. Из анамнеза матери: страдает гипертонической болезнью, хроническим пиелонефритом. Первая беременность закончилась медицинским абортom, длительное лечение от бесплодия, данная беременность наступила с помощью экстракорпорального оплодотворения. Вся беременность протекала на фоне угрозы прерывания, наложен шов на шейку матки. Во второй половине беременности ОГ-гестоз.*

*Девочка родилась в сроке 29 недель путем проведения экстренного кесарева сечения на фоне преждевременного отхождения околоплодных вод. Масса при рождении 1350 гр, рост – 40 см, окружность головы – 26 см, окружность груди – 24 см, оценка по Апгар 6-8 баллов. После рождения переведена на ИВЛ. На 4-ые сутки эпизод тонико-клонических судорог. На 5-ые сутки переведена в ОРИТН ОДКБ №1. ИВЛ до 12-х суток жизни. Длительно сохранялся синдром угнетения ЦНС, гипотония, гипорефлексия как следствие ВЖК IV ст. слева, III ст. справа. На 4-ой неделе жизни сформировалась окклюзионная постгеморрагическая гидроцефалия. Проведено оперативное лечение – вентрикуло-субгалеальное шунтирование.*

*Первый клинический осмотр проводился в возрасте 2 месяца в Областном центре ретинопатии недоношенных НПЦ «Бонум». Были предъявлены жалобы на периодические судорожные приступы в виде тонического напряжения мышц конечностей с последующим переходом в клонические подергивания, приступы повторялись 2-3 раза в неделю. Объективно: на осмотр девочка реагировала адекватно, объем активных и пассивных движений был ограничен за счет выраженной мышечной гипертонии. Голова имела гидроцефальную форму, окружность 41 см (+15 см),*

расхождение венечного и сагиттального черепных швов до 5 мм, большой родничок 6х6 см, выражена венозная сеть на коже. Слева в теменно-затылочной области пальпировался ликворный карман. Очаговая симптоматика со стороны черепных нервов проявлялась расходящимся косоглазием. Двигательные нарушения в виде центрального спастического тетрапареза с гиперрефлексией, расширением рефлексогенных зон, клонусами стоп, снижением рефлексов моторного автоматизма. Со стороны эмоциональной сферы преобладали негативные реакции. Отсутствовали признаки слухового и зрительного сосредоточения, взгляд не фиксировала.

На НСГ – внутренняя тетраентрикулярная гидроцефалия, состояние после вентрикуло-субгалеального шунтирования слева, порэнцефалическая киста слева.

Медикаментозно девочка получала фенobarбитал по 0,005 мг/сут, танакан по 0,25 мл внутрь 2 раза в сутки.

При офтальмологическом осмотре на глазном дне определялось: фон глазного дна оранжево-розовый, Диски зрительного нерва бледно-серого цвета с четкими контурами, артерии сужены, вены расширены, а:в = 1:2,5. макулярная область – без патологии. На периферии: сетчатка с обширными аваскулярными зонами, формирование в II-I зоне «гребня». Экстраретинальный рост на левом глазу. Офтальмологический диагноз: Ретинопатия недоношенных II стадии правого глаза, III стадии левого глаза, задняя агрессивная форма. В качестве терапии проведена диодно-лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки.

В 2,5 месяца проведен второй этап нейрохирургического лечения – поставлен вентрикуло-перитонеальный шунт.

На серии снимков МРТ головного мозга определяется внутренняя постгеморрагическая тетраентрикулярная гидроцефалия, состояние после вентрикуло-перитонеального шунтирования, порэнцефалическая киста слева (20х48х42 мм), атрофия вещества головного мозга.

*ЭЭГ – выраженные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде регистрации регионарно-очаговой эпилептической активности (вспышек эпилептических комплексов «острая волна-медленная волна») в теменно-затылочных зонах (с акцентом справа) и мультифокальная эпилептическая активность в виде одиночных групп эпилептических комплексов «острая волна-медленная волна» в центрально-височной зоне с акцентом слева.*

*Неврологический диагноз: Органическое поражение ЦНС, гипоксически-геморрагического генеза (ВЖК IV степени слева, ВЖК III степени справа), тяжелой формы с формированием внутренней окклюзионной тетраентрикулярной гидроцефалии (состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования), порэнцефалической кисты слева, атрофия головного мозга. Спастический тетрапарез. Симптоматическая эпилепсия. Задержка статико-моторного и психо-предречевого развития.*

*Основываясь на данных клинико-инструментального исследования, в лечении использовались депакин из расчета 30мг/кг/сут, танакан, курсы расслабляющего массажа, лечебной физкультуры.*

*В ходе динамического наблюдения за становлением статико-моторной и психоречевой функций отмечалась выраженная задержка. В 6 месяцев девочка научилась хорошо держать голову, поворачиваться на бок, держать игрушку, гулить, т.е. НПП соответствовало возрасту 3-х месячного ребенка. В 9 месяцев девочка начала садиться с поддержкой, стоять у опоры, появились дифференцированные эмоции, хохот, отдельные слоги. В 1 год отставание в статико-моторном развитии составило 3 эпикризных срока, в психо-речевом 2 эпикризных срока. Клинически сохранялся беспокойный сон, метеозависимость. судорожные приступы прекратились в 8 месяцев, но на ЭЭГ сохраняется региональная эпилептическая активность.*

Как пример формирования симптоматической эпилепсии мы приводим выписку из истории болезни мальчика с тяжелым гипоксически-геморрагическим поражением головного мозга и ретинопатией V стадии.

*Ребенок мужского пола родился в гестационном сроке 30 недель от 4 беременности, первых родов, с массой тела 1200 г, длиной 35 см, окружностью головы 27 см, окружностью груди 23 см. Возраст матери 26 лет. Первые три беременности закончились медицинскими абортами. Данная беременность протекала на фоне уреоплазмоза, угрозы прерывания, хронической гипоксии плода. Беременность осложнилась истинным предлежанием плаценты, развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Роды в затылочном предлежании, безводный период составил 5 часов, околоплодные воды кровянистые. Оценка по шкале Апгар 3-4 балла. На 7-е сутки мальчик переведен ОРИТ ОДКБ№1. ИВЛ проводилась в течение 5 суток. Состояние ребенка в первые недели жизни было очень тяжелым за счет развития неонатального сепсиса, септицемии с присоединением вторичного менингита. Была диагностирована врожденная ЦМВ-инфекция. Со стороны нервной системы были наиболее тяжелые нарушения: ВЖК III-IV степени, формирование окклюзионной тетраентрикулярной гидроцефалии, наружной гидроцефалии, образование порэнцефалической кисты в лобно-теменной области справа, атрофия головного мозга. Клинически это проявлялось синдромом угнетения, судорожным синдромом, спастическим тетрапарезом. По поводу окклюзионной тетраентрикулярной гидроцефалии была проведена операция вентрикуло-субгалеального шунтирования. В отделении патологии новорожденных ребенок находился до 3-х месяцев.*

*Первый осмотр в Центре ретинопатии недоношенных состоялся в возрасте 3-х месяцев. Состояние ребенка оставалось тяжелым за счет неврологической симптоматики: признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома – прирост окружности головы составил 10 см, гидроцефальная*



форма головы, усиление венозного рисунка на коже, признаки синдрома двигательных нарушений в виде спастического тетрапареза со значительным ограничением объема пассивных и активных движений, судорожный синдром проявлялся тонико-клоническими приступами, миоклоническими приступами. Мальчик не удерживал голову, плохо следил за игрушкой, преобладали негативные эмоции, монотонный плач.

НСГ показала наличие тетравентрикулярной постгеморрагической гидроцефалии, множественные тромбы и перетяжки в просвете больших желудочков, огромной порэнцефалической кисты в правой гемисфере. Состояние после вентрикуло-субгалеального шунтирования. Атрофия головного мозга.

МРТ головного мозга подтвердила наличие тетравентрикулярной гидроцефалии, порэнцефалической кисты справа, атрофии головного мозга.

ЭЭГ – выраженные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде регистрации регионарно-очаговой эпилептической активности (вспышек эпилептических комплексов «острая волна – медленная волна») в лобно-теменно-затылочных зонах (с акцентом справа) и мультифокальная эпилептическая активность в виде одиночных групп эпилептических комплексов «острая волна – медленная волна» в центрально-височной зоне с акцентом слева.

Неврологический диагноз: Органическое поражение ЦНС как исход тяжелой перинатальной энцефалопатии гипоксически-геморрагически-инфекционного генеза (ВЖК III-IV степени, вторичный менингит, врожденная ЦМВ-инфекция), формирование тетравентрикулярной постгеморрагической гидроцефалии, состояние после вентрикуло-субгалеального шунтирования, порэнцефалическая киста в лобно-теменной области справа, атрофия головного мозга, спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия с полиморфными приступами, грубая задержка статико-моторного и психо-речевого развития.

*При осмотре глазного дна диски зрительного нерва просматривались плохо из-за массивного преретинального кровоизлияния. Артерии сужены, извиты, вены расширены. На периферии сетчатки обширные аваскулярные зоны. На правом глазу в центральной зоне подковообразный рост сосудов. На левом глазу сохранялись обширные кровоизлияния. Сформировалось преретинальное помутнение стекловидного тела, больше слева.*

*Офтальмологический диагноз: Ретинопатия недоношенного III ст. обоих глаз, «+» болезнь, атипичная форма.*

*Проводилось лазерное лечение: транспупиллярная диодно-лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки.*

*В 4 месяца произошла локальная отслойка сетчатки в центральной зоне обоих глаз. Поставлен диагноз: Ретинопатия недоношенного V стадии, рубцовая форма. В 7 месяцев ребенку была проведена операция ленсэктомия на правом глазу. Планируется такая же операция на левом глазу.*

*В течение всего периода наблюдения динамика со стороны нервной системы была слабо положительной. В 3 месяца мальчику был установлен постоянный вентрикуло-перитонеальный шунт, что позволило компенсировать явления окклюзионной гидроцефалии. Со стороны двигательной сферы сохранялись грубые нарушения – центральные парезы верхних и нижних конечностей. К 6 месяцам ребенок научился держать голову, переворачиваться с живота на спину, кратковременно удерживать игрушку. Эмоции слабо дифференцированы, преобладают негативные, отмечаются черты аутизма. Речь в виде вокализмов. В 9 месяцев начал присаживаться, переворачиваться со спины на живот, появились эмоции – на голос матери улыбается. Появились отдельные слоги. В 1 год моторное развитие соответствовало возрасту 5-6 месяцев, психоречевое – 3-4 месяцам. Судорожные приступы прекратились к 9 месяцам на фоне приема антиконвульсантов, на ЭЭГ сохраняется эпилептическая активность.*

*Неврологический диагноз: Органическое поражение ЦНС как исход тяжелой перинатальной энцефалопатии гипоксически-геморрагически-инфекционного генеза (ВЖК III-IV степени, вторичный менингит, врожденная ЦМВ-инфекция), тетраентрикулярная постгеморрагическая гидроцефалия, состояние после внутрикуло-перитониального шунтирования, порэнцефалическая киста в лобно-теменной области справа, атрофия головного мозга, синдром ДЦП, двойная гемиплегическая форма, симптоматическая эпилепсия, стадия медикаментозной ремиссии, грубая задержка статико-моторного и психо-предречевого развития.*

В целом, оценивая тяжесть перинатального поражения нервной системы у недоношенных детей, мы не получили статистически достоверной разницы между группами детей с различной стадией течения РН, а также группой детей с риском формирования РН. Недоношенные дети с I, II, III стадиями течения ретинопатии имели тяжелую форму течения ППЦНС более чем в 75% случаев, только у четверти детей с РН перинатальная энцефалопатия была средней формы тяжести. Тяжелые стадии ретинопатии недоношенных (IV, V стадии) сочетаются с тяжелым перинатальным повреждением нервной системы в 100% случаев.

Так как объектом нашего исследования являются недоношенные дети с ретинопатией, мы попытались выявить клинические особенности течения перинатального поражения ЦНС при различных стадиях течения ретинопатии. В ходе исследования не было выявлено достоверно значимых статистических различий в клиническом течении ППЦНС между недоношенными детьми с I-ой и II-ой стадиями РН, а также между детьми с III-й, IV-й и V-й стадиями РН. Поэтому мы решили выделить две группы сравнения – дети с I-ой и II-ой стадиями РН и дети с III-ей, IV-ой и V-ой стадиями РН.

Мониторинг наблюдения показал комплекс отличительных симптомов, характеризующих неврологический статус пациентов (табл. 11).

Анализ клинических наблюдений за детьми с ретинопатией недоношенных показал высокий процент формирования двигательных нарушений. Однако среди детей с III-V стадиями РН диагностировались более грубые изменения в двигательной сфере. Центральные парезы конечностей у этой группы детей встречались в 42,9% случаев, что почти в 3 раза чаще, чем у детей из группы с РН I-II стадии ( $p<0,01$ ). Задержка формирования статико-моторных функций у детей с РН III-V стадии была в 100% наблюдений, а также у 74,1% детей с РН I-II стадии ( $p<0,05$ ). Явления пирамидной недостаточности в 1,5 раза чаще выявлялись у детей с РН I-II стадии. Миотонический синдром, выявляемый у детей при клиническом исследовании в форме диффузного снижения мышечного тонуса, встречался у в 2 раза чаще в группе детей с РН I-II стадии ( $p<0,05$ ).

Таблица 11

**Частота неврологических нарушений у детей с различной стадией течения ретинопатии недоношенных, %**

Синдромы	РН I-II ст (n=31)	РН III-V ст (n=21)	P
Миотонический	22,6	14,2	<0,05
Пирамидная недостаточность	64,5	42,9	>0,05
Спастические парезы	12,9	42,9	<0,01
Гипертензионно-гидроцефальный	32,2	71,4	<0,05
Вегето-висцеральных дисфункций	70,9	85,7	>0,05
Симптоматическая эпилепсия	3,2	9,5	<0,01
Задержка статико-моторных функций	74,1	100	<0,05
Задержка психо-предречевого развития	77,4	100	<0,05

Примечание: достоверные различия при  $p<0,05$

Формирование наружно-внутренней гидроцефалии достоверно чаще происходит в группе пациентов РН III-V стадии (71,4%), чем в группе пациентов с РН I-II стадии (32,2%) ( $p<0,05$ ). Статистически достоверных

различий по частоте выявления синдрома вегето-висцеральных дисфункций у детей с различными стадиями течения РН нами не установлено. Симптоматическая эпилепсия как исход тяжелого перинатального поражения головного мозга сформировалась у одного ребенка со II стадией РН, у одного ребенка с III стадией РН и у одного ребенка с V стадией РН.

Задержка темпов психо-предречевого развития характерна для многих недоношенных детей. Однако среди детей с недостаточностью зрительной функции этот синдром встречается чаще. У 100% детей с РН III-V стадии диагностировалось отставание в психическом и речевом развитии, среди детей с РН I-II стадии таких пациентов было 77,4% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, сравнивая клинические особенности неврологической картины у детей с различными стадиями течения РН, мы установили, что для детей с более тяжелой стадией ретинопатии характерны грубые нарушения в двигательной функции, приводящие к формированию детского церебрального паралича и отставанию в статико-моторной функции. Развитие наружно-внутренней гидроцефалии также характерно для детей с тяжелыми стадиями РН. Безусловно, все это связано с тяжестью поражения нервной системы недоношенного ребенка, его общего соматического статуса. Недоношенные дети с I-II стадиями ретинопатии не имели отличительных особенностей в клинической картине перинатального поражения ЦНС, по сравнению с детьми, вошедшими в группу риска по развитию ретинопатии.

### **3.6 Особенности нейросонографической картины у недоношенных детей**

В течение двух десятилетий скрининговое ультразвуковое исследование головного мозга позволяет выявлять признаки ранних неврологических нарушений у детей.

Рассматривая морфологическую картину повреждения головного мозга недоношенного ребенка, мы сравнили различные нейросонографические данные у детей с тяжелой степенью перинатального повреждения головного

мозга и средней степени тяжести перинатальной энцефалопатии. Результаты представлены в табл. 12.

Таблица 12

**Сравнительная характеристика нейросонографических изменений структур головного мозга у недоношенных детей с различной формой тяжести ППЦНС, %**

Нейросонографические признаки	Средняя форма (n=23)	Тяжелая форма (n=86)	P
Расширение межполушарной щели	43,5	33,7	>0,05
Костномозговой диастаз	21,7	24,4	>0,05
Усиление пульсации сосудов	52,2	88,4	<0,05
Дилатация передних рогов боковых желудочков	33,5	40,2	>0,05
Дилатация задних рогов боковых желудочков	24,8	32,6	>0,05
Асимметричная дилатация желудочков	4,3	26,7	<0,05
Дилатация III желудочка	30,4	39,5	>0,05
Перивентрикулярная ишемия	73,9	100	<0,01
Перивентрикулярная лейкомаляция	0	37,2	>0,05
Субэпидемальные кисты	21,7	45,3	<0,02
Кисты сосудистых сплетений	26,1	59,3	<0,05
Гиперэхогенные зоны в таламусе, «кальцинаты»	8,7	38,4	<0,01

Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$

Метод нейровизуализации позволяет подтвердить, что тяжелому перинатальному поражению ЦНС сопутствуют различные структурные нарушения в головном мозге. У детей с тяжелым перинатальным поражением головного мозга до 3-х месяцев перивентрикулярная ишемия регистрируется в 100% случаев, что достоверно чаще, чем у детей с ППЦНС средней формы тяжести ( $p < 0,01$ ). У пациентов старше 3-х месячного возраста происходит

трансформация перивентрикулярной ишемии в перивентрикулярные лейкомаляционные псевдокисты. Причем следует отметить, что при ППЦНС средней формы тяжести такого исхода не происходило.

Достоверно, что усиление пульсации сосудов головного мозга характерно для ППЦНС тяжелой формы – 88,4%, в сравнении с ППЦНС средней формы тяжести – 52,2% ( $p < 0,05$ ). Повреждение эндотелия сосудов в субэпидемальной зоне диагностируется в форме псевдокист, причем при тяжелой форме перинатальной энцефалопатии эти изменения встречаются в два раза чаще ( $p < 0,02$ ). Псевдокисты в сосудистых сплетениях головного мозга визуализируются в 59,3% наблюдений при тяжелой форме перинатального поражения головного мозга, что достоверно чаще, чем при средней форме тяжести – 26,1% ( $p < 0,05$ ). Лейкомаляционные кисты сформировались только у пациентов с тяжелой формой ППЦНС в 37,2% случаев ( $p > 0,05$ ) (Рис. 2).

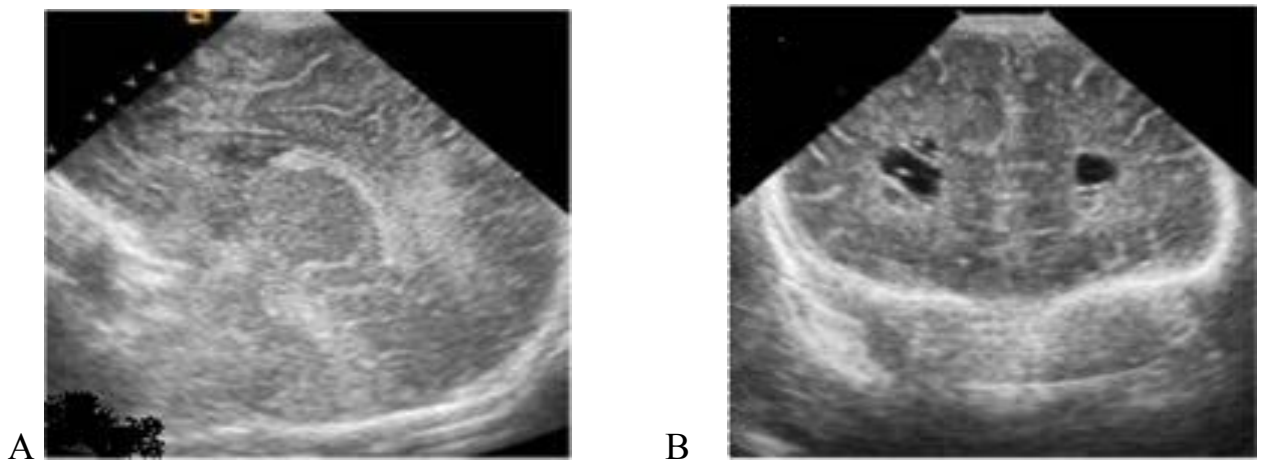


Рис. 2 Нейросонографическая картина перивентрикулярной ишемии (А) с трансформацией в перивентрикулярные лейкомаляционные псевдокисты (В)

Гиперэхогенные зоны в таламусе, характеризующие васкулит, периваскулит или склерозирование срединномозговых артерий, являются симптомом инфекционного поражения головного мозга. Наиболее характерна такая картина для ЦМВ инфекции, герпетической инфекции, а также ряда

других инфекций TORCH-комплекса. Данный симптом в четыре раза чаще визуализировался при тяжелой форме перинатальной энцефалопатии ( $<0,01$ ).

Симптомы нарушения ликвородинамики выявлялись как при среднетяжелой форме, так и при тяжелой форме перинатального поражения ЦНС. При формировании внутренней гидроцефалии чаще развивается дилатация передних рогов боковых желудочков, при ППЦНС средней формы тяжести – в 33,5% случаев, при ППЦНС тяжелой формы – в 40,2% случаев ( $p>0,05$ ). Дилатация задних рогов боковых желудочков при среднетяжелой форме ППЦНС визуализировалась в 24,8% наблюдений, при тяжелой форме – в 32,6% случаев ( $p>0,05$ ). Доказано, что при тяжелой форме ППЦНС достоверно чаще формируется асимметричная внутренняя гидроцефалия – 26,7%, чем при средней тяжести ППЦНС – 4,3% ( $p<0,05$ ). Дилатация третьего желудочка развивается примерно у трети детей из обеих групп сравнения. По частоте формирования наружной гидроцефалии у недоношенных детей с различной формой тяжести ППЦНС достоверных различий не получено.

При сравнении данных нейровизуализации у детей с РН и детей из группы риска по развитию ретинопатии мы не получили достоверной статистической разницы ни по одному из параметров. Поэтому мы решили исследовать нейросонографические изменения при различных стадиях ретинопатии недоношенных, чтобы выявить взаимосвязь между тяжестью морфологических нарушений в головном мозге и тяжестью ретинопатии (табл. 13).

У большинства недоношенных детей с ретинопатией регистрируются морфологические изменения при нейровизуализации, которые объясняют особенности клинической картины поражения ЦНС.

Высокая частота встречаемости наружно-внутренней гидроцефалии у детей с РН III-V стадии выявлена нами и при нейросонографическом исследовании. Синдром наружной гидроцефалии характеризуется расширением межполушарной щели и костномозговым диастазом. Первый симптом в 2,5 раза



чаще выявлялся у пациентов с РН III-V стадии, чем у пациентов с РН I-II стадии ( $p < 0,05$ ). Увеличение костномозгового диастаза определялось у 9,6% детей с РН I-II стадии и у 76,1% детей с РН III-V стадии ( $< 0,001$ ). Признаки внутренней гидроцефалии, такие как дилатация передних и задних рогов боковых желудочков мозга, также достоверно чаще выявлялись у детей с РН III-V стадии ( $p < 0,05$ ).

Таблица 13

**Сравнительная характеристика нейросонографических изменений у детей с различной стадией течения ретинопатии недоношенных, %**

Нейросонографические признаки	РН I-II ст (n=31)	РН III-V ст (n=21)	P
Расширение межполушарной щели	29,0	76,1	$< 0,05$
Костномозговой диастаз	9,6	76,1	$< 0,001$
Усиление пульсации сосудов	83,9	100	$< 0,05$
Дилатация передних рогов боковых желудочков	35,4	85,7	$< 0,05$
Дилатация задних рогов боковых желудочков	29,0	76,1	$< 0,05$
Асимметричная дилатация желудочков	19,3	33,3	$> 0,05$
Дилатация III желудочка	38,7	42,8	$> 0,05$
Перивентрикулярная ишемия	93,5	100	$> 0,05$
Перивентрикулярная лейкомаляция	19,3	52,3	$< 0,05$
Субэпидемальные кисты	32,2	85,7	$< 0,01$
Кисты сосудистых сплетений	54,8	66,7	$> 0,05$
Гиперэхогенные зоны в таламусе, «кальцинаты»	29,0	23,8	$> 0,05$

Примечание: различия достоверны при  $p < 0,05$

Нашими исследованиями подтверждено, что перивентрикулярная ишемия, которая регистрируется при нейровизуализации в виде усиления

эхогенного сигнала у передних и задних рогов боковых желудочков, была практически у всех обследованных пациентов.

Перивентрикулярные лейкомаляции (гипоэхогенные зоны у задних рогов боковых желудочков) визуализируются у 19,3% детей с РН I-II стадии и 52,3% детей с РН III-V стадии ( $p < 0,05$ ).

Субэпидемальные изменения в виде псевдокист или гиперэхогенного звучания регистрируются у 85,7% детей с РН III-V стадии, что в 2,5 раза чаще, чем у детей с РН I-II стадии ( $p < 0,01$ ).

Скрининговая нейровизуализация недоношенных детей с РН выявила высокий процент изменений в сосудистых сплетениях боковых желудочков мозга. Усиление пульсации сосудов регистрировалось у 83,9% детей с РН I-II стадии и у 100% детей с РН III-V стадии ( $p < 0,05$ ). Псевдокисты в сосудистых сплетениях визуализировались у 54,8% детей с РН I-II стадии и 66,7% детей с РН III-V стадии ( $p > 0,05$ ).

Выявление при ультразвуковом исследовании мозга гиперэхогенных зон в области таламуса является результатом васкулита, периваскулита и характерно для инфекционного поражения головного мозга, вызванного вирусами группы герпеса и ЦМВ-инфекцией. Такие изменения определяются у 29% пациентов с РН I-II стадии и 23,8% пациентов с РН III-V стадии ( $p > 0,05$ ).

Вышеуказанные морфологические повреждения, выявленные при нейросонографии, подтверждают полиморфизм воздействия различных неблагоприятных факторов на нервную систему. Более грубые изменения в миелиновых структурах головного мозга в виде лейкомаляций и псевдокист, явления наружной и внутренней гидроцефалии, повреждение эндотелия сосудов чаще визуализируются у детей с тяжелой стадией течения РН.

## **Глава 4**

# **ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ И СОЦИАЛЬНЫХ НАВЫКОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ**

Становление психомоторных функций недоношенного ребенка в целом соответствует этапам развития доношенных детей, но сроки их появления подчинены другим закономерностям и связаны с уровнем морфо-функциональной незрелости, гестационным возрастом и тяжестью перинатального поражения. При этом количественная оценка уровня развития высших психических функций (ВПФ) имеет ряд преимуществ, одно из которых в том, что появляется возможность дать дифференцированную оценку в баллах по каждому из параметров, что позволит более точно подходить к оценке реабилитационного потенциала, проследить эффективность всего комплекса лечебных мероприятий.

В нашем исследовании мы использовали количественный метод, включающий элементы шкалы оценки нервно-психического развития Г.В.Пантюхиной - К.Л. Печоры - Э.Л. Фрухт (1983 г.). В методике проверяется состояние восьми линий развития: зрительных и слуховых ориентировочных реакций, эмоций и социального поведения, общих движений, действий с предметами, понимания речи, подготовительных этапов активной речи, навыков и умений в процессе кормления. В соответствии с предложенными критериями оценки ВПФ, мы составили карту для обследования детей раннего возраста в основные декретированные сроки. Оценка уровня развития ВПФ производили в баллах.

Используя предложенную методику, мы смогли количественно оценить развитие ВПФ у недоношенных детей с ретинопатией и сравнить эти показатели у детей из группы риска формирования ретинопатии. Результаты представлены в табл. 14.

**Суммарная оценка развития высших психических функций у недоношенных детей с ретинопатией, в баллах**

Возраст	Оценка у детей с РН M±m	Оценка у детей без РН M±m	P
3 месяца	10,1±2,8	11,7±2,0	>0,05
6 месяцев	11,7±2,6	12,6±2,3	>0,05
9 месяцев	12,7±2,6	13,2±2,4	>0,05
12 месяцев	13,6±2,7	13,7±2,3	>0,05

Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$

Рассматривая усредненные показатели для обеих групп сравнения, мы убедились, что в общей массе недоношенные дети с ретинопатией не имеют достоверных отличий по темпам развития высших психических функций от контрольной группы. В обеих группах сравнения средняя оценка относит детей к безусловной группе риска по задержке развития высших психических функций. Однако, при разделении группы детей с ретинопатией недоношенных в зависимости от стадии течения ретинопатии, мы выделили ряд особенностей. (табл. 15)

**Суммарная оценка развития ВПФ у недоношенных детей при различных стадиях течения ретинопатии, в баллах**

Возраст	РН I-II ст M±m	РН III-V ст M±m	контрольная группа M±m	P1	P2	P3
3 месяца	9,1±1,9	4,9±2,4	11,7±2,0	>0,05	<0,02	<0,01
6 месяцев	11,4±2,0	7,3±2,5	12,6±2,3	>0,05	<0,05	<0,05
9 месяцев	12,7±2,2	9,3±2,8	13,2±2,4	>0,05	<0,05	<0,05
12 месяцев	14,3±2,3	10,5±2,6	13,7±2,3	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание 1: P1 – сравнение между группой с РН I-II стадии и контрольной группой; P2 - сравнение между группой с РН III-V стадии и контрольной группой; P3 – сравнение между группой с РН I-II стадии и группой с РН III-V стадии

Примечание 2: достоверные различия при  $p < 0,05$

Дети, имевшие ретинопатию I-II стадии, не отличались по темпам развития высших психических функций от контрольной группы ( $p>0,05$ ). Тогда как у детей с тяжелыми стадиями течения ретинопатии суммарная оценка ВПФ была достоверно ниже, и свидетельствовала об общей задержке развития ( $p<0,05$ ).

Применение балльной оценки позволило нам разделить всех детей в зависимости от уровня развития ВПФ и количественно показать степень задержки (табл. 16).

Таблица 16

**Характеристика формирования высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей с ретинопатией, %**

возраст	Оценка развития ВПФ	РН I-II (n=31)	РН III-V (n=21)	Контр. группа (n=57)	P1	P2	P3
3 месяца	Нормальное развитие (14-16 баллов)	0	0	15,8	-	-	-
	Группа риска по задержке развития (10-13 баллов)	48,4	0	70,1	<0,05	-	-
	Задержка развития (6-9 баллов)	51,9	33,3	14,0	<0,05	<0,05	<0,05
	Тяжелая общая задержка развития (<6 баллов)	0	66,7	0	-	-	-
6 месяцев	Нормальное развитие (16-18 баллов)	0	0	7,0	-	-	-
	Группа риска по задержке развития (12-15 баллов)	45,2	9,5	61,4	<0,05	<0,05	<0,05
	Задержка развития (8-11 баллов)	54,8	42,8	29,8	<0,05	<0,05	>0,05
	Тяжелая общая задержка развития (<8 баллов)	0	47,7	1,9	-	<0,05	-
МС ся	Нормальное развитие	3,2	0	15,7	<0,05	-	-

	(16-18 баллов)						
	Группа риска по задержке развития (12-15 баллов)	77,5	23,8	63,1	>0,05	<0,05	<0,01
	Задержка развития (8-11 баллов)	16,1	52,3	19,3	>0,05	<0,05	<0,02
	Тяжелая общая задержка развития (<8 баллов)	3,2	23,9	1,9	>0,05	<0,05	<0,01
12 месяцев	Нормальное развитие (16-18 баллов)	25,8	0	17,5	>0,05	-	-
	Группа риска по задержке развития (12-15 баллов)	61,3	33,3	66,7	>0,05	<0,05	<0,05
	Задержка развития (8-11 баллов)	9,7	57,2	12,3	>0,05	<0,05	<0,05
	Тяжелая общая задержка развития (<8 баллов)	3,2	9,5	3,5	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание 1: Р 1 – сравнение между группой с РН I-II стадии и контрольной группой; Р 2 - сравнение между группой с РН III-V стадии и контрольной группой; Р 3 – сравнение между группой с РН I-II стадии и группой с РН III-V стадии

Примечание 2: достоверные различия при  $p < 0,05$

В возрасте 3-х месяцев подавляющее число недоношенных имели отставание в темпах развития ВПФ. При этом большинство детей из контрольной группы (70,1%) и чуть меньше половины детей с РН I-II стадии вошли в группу риска по задержке развития ВПФ. Общую задержку развития мы выявили у половины детей с РН I-II стадии и у трети детей с РН III-V стадии, а также у 14% детей из контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Тяжелая общая задержка формирования ВПФ была у 66,7% детей с тяжелыми стадиями течения РН. Такие результаты объясняются тем, что ребенок с нарушением зрения лишен одного из важнейших каналов получения информации об окружающем мире, ему приходится задействовать другие источники информации, которые не могут в полной мере обеспечить нормальное развитие высших психических функций в этом возрасте.

В 6 месяцев произошли изменения в темпах развития ВПФ у детей в контрольной группе: увеличилось число детей с общей задержкой развития (до 29,8%), у одного ребенка диагностирована грубая задержка развития. Это обусловлено тяжелым перинатальным поражением ЦНС у этих детей. В группе детей с ретинопатией недоношенных отмечалась положительная тенденция – число детей с грубой задержкой развития ВПФ снизилось до 47,7%, что во многом связано с проведенным офтальмологическим лечением.

С 9 месяцев фактического возраста скорость приобретения познавательных навыков увеличивается за счет развития слухового анализатора, тактильной функции, психомоторной координации. Поэтому уменьшается количество детей с задержкой развития ВПФ до 16,1% в группе РН I-II стадии, 52,3% в группе РН III-V стадии ( $p < 0,02$ ).

К 1 году грубая задержка развития ВПФ сохранялась у 1 ребенка с РН V стадии, у 1 ребенка с РН III стадии, у 1 ребенка с РН II стадии и у 2-х детей из контрольной группы. При этом во всех пяти случаях она была связана с тяжелым органическим поражением головного мозга. Большая часть детей из обеих групп сравнения вошла в группу риска по задержке развития ВПФ, т.е. имелось отставание на 1-2 эпикризных срока. Четверть детей с РН I-II стадии и 17,5% детей из контрольной группы имели нормальные показатели развития ВПФ ( $p < 0,05$ ).

На рис. 3 графически представлено распределение оценок ВПФ в основные эпикризные сроки.

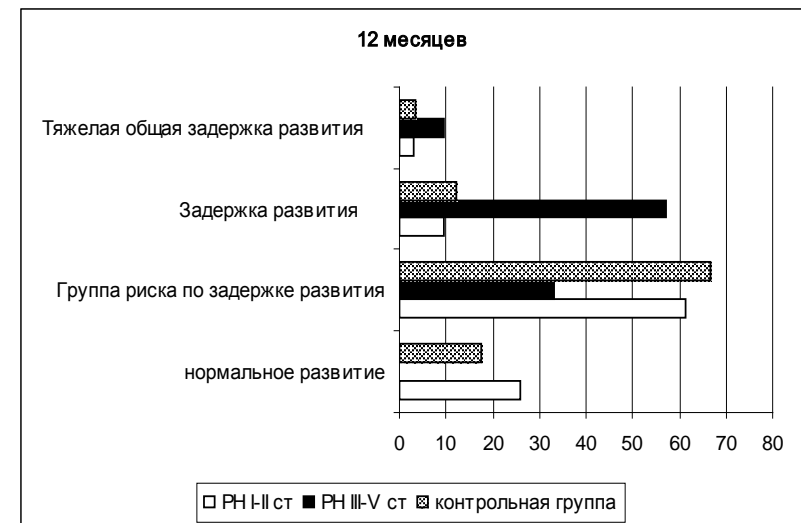
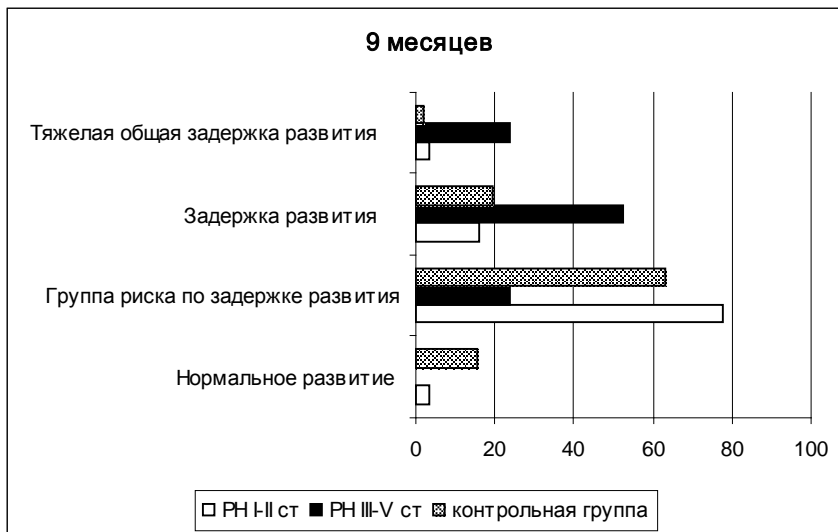
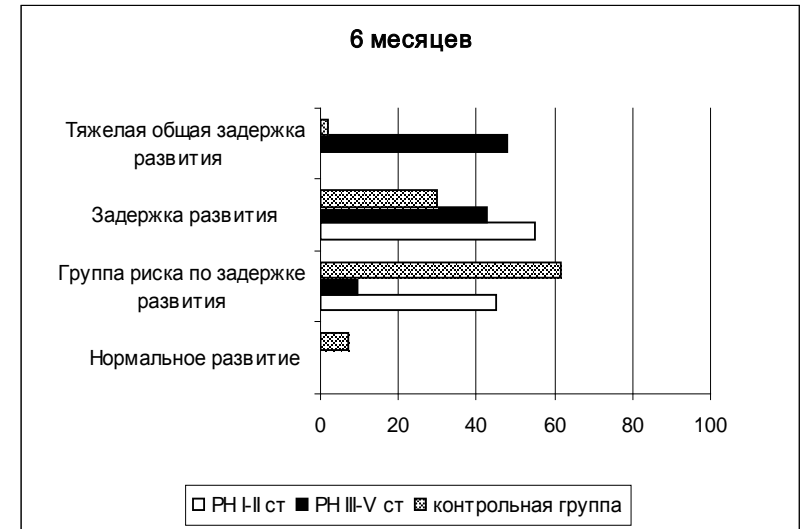
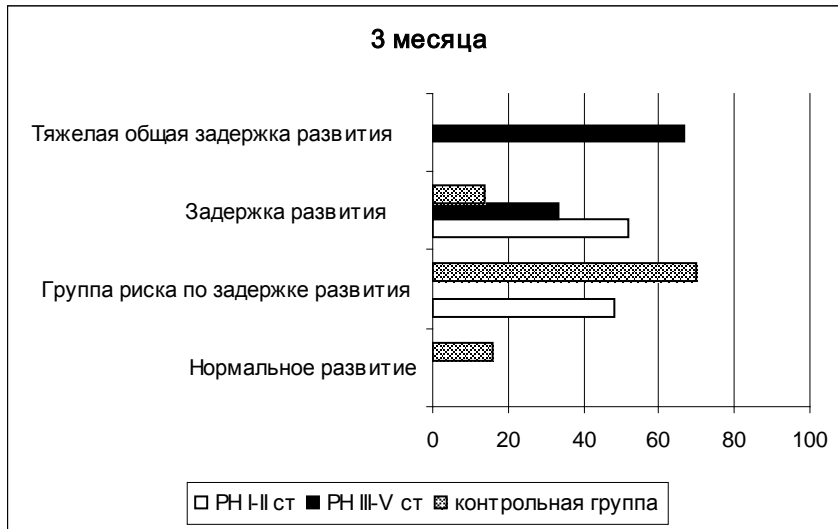


Рис.3 Оценка развития ВПФ у недоношенных детей с ретинопатией, %



Основываясь на полученных нами результатах, можно сделать вывод, что недоношенные дети с тяжелыми нарушениями зрения имеют значительное отставание в развитии высших психических функций, по сравнению с детьми, имевшими начальные стадии течения ретинопатии недоношенных, а также вошедшими в группу риска. В целом, недоношенные дети отстают в темпах формирования высших психических функций. В первое полугодие жизни прирост психомоторных навыков происходит медленно, во втором полугодии темпы развития значительно возрастают.

Суммарная балльная оценка позволяет обобщенно оценить развитие высших психических функций. Нас также интересовала количественная оценка по каждому отдельному параметру, какие из оцениваемых нами функций в наибольшей степени отстают в своем формировании у детей с ретинопатией. Результаты представлены в табл. 17.

Таблица 17

**Количественная характеристика формирования отдельных высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей с ретинопатией, в баллах**

возраст	Показатели	Дети с РН (n=52)	Контрольная группа (n=57)	P
3 месяца	Зрение	1,13	2,00	<0,001
	Слух	1,81	1,84	>0,05
	Крупная моторика	0,53	0,98	<0,001
	Мелкая моторика	0,68	1,04	<0,001
	Активная речь	0,72	1,16	<0,01
	Пассивная речь	1,13	1,40	<0,001
	Эмоции	1,43	1,77	<0,01
	Поведение, социальная адаптация	1,13	1,42	<0,01
6 месяцев	Зрение	1,32	2,00	<0,01
	Слух	1,91	1,95	>0,05
	Крупная моторика	0,89	0,96	>0,05
	Мелкая моторика	1,19	1,16	>0,05
	Активная речь	0,92	1,19	<0,001

	Пассивная речь	1,34	1,37	>0,05
	Навыки, умения	0,49	0,82	<0,002
	Эмоции	1,51	1,79	<0,02
	Поведение, социальная адаптация	1,26	1,32	>0,05
9 месяцев	Зрение	1,64	1,98	<0,001
	Слух	1,89	1,93	>0,05
	Крупная моторика	1,00	1,07	>0,05
	Мелкая моторика	1,30	1,39	>0,05
	Активная речь	0,98	1,18	<0,05
	Пассивная речь	1,45	1,46	>0,05
	Навыки, умения	0,89	0,98	>0,05
	Эмоции	1,66	1,81	>0,05
12 месяцев	Поведение, социальная адаптация	1,36	1,44	>0,05
	Зрение	1,75	1,93	<0,05
	Слух	1,94	1,95	>0,05
	Крупная моторика	1,19	1,23	>0,05
	Мелкая моторика	1,49	1,44	>0,05
	Активная речь	1,08	1,09	>0,05
	Пассивная речь	1,60	1,44	>0,05
	Навыки, умения	1,13	1,11	>0,05
	Эмоции	1,79	1,84	>0,05
Поведение, социальная адаптация	1,62	1,65	>0,05	

Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$

В результате количественной оценки нервно-психического развития недоношенных детей мы установили, что степень задержки варьирует по различным показателям ВПФ. Существует достоверная статистическая разница по этим параметрам между недоношенными детьми с ретинопатией и детьми, у которых данное заболевание не сформировалось. Кроме этого, видна четкая тенденция улучшения балльной оценки с увеличением возраста обследуемых детей.

Оценка функции зрения представляла для нас наибольший интерес, т.к. при ретинопатии должна была страдать именно эта функция. На всех этапах обследования мы получили достоверные различия в балльной оценке. Так, если в 3 месяц средний балл у детей с ретинопатией составлял 1,13, а у детей без

ретинопатии 2,0 ( $p < 0,05$ ), то к 6-ти месяцам у детей с РН оценка составила 1,32 балла, у детей без РН 2,0 балла ( $p < 0,01$ ), а в 1 год 1,75 баллов и 1,93 балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у детей с ретинопатией в раннем возрасте отставание составляло более чем на 3-4 эпикризных срока, а в возрасте одного года у большинства детей с ретинопатией недоношенных функция зрения соответствовала нормальным показателям.

При оценке функции слуха мы не получили достоверных различий между сравниваемыми группами. Недоношенность является фактором риска по формированию тугоухости, поэтому в нашем исследовании были дети, у которых функция слуха была нарушена. При оценке этого показателя в 3 месяца мы получили 1,81 баллов у недоношенных детей с ретинопатией и 1,84 баллов у детей из группы риска по формированию ретинопатии ( $p > 0,05$ ). В более старшем возрасте дети получали оценку 1,9 – 1,95 баллов в обеих группах ( $p > 0,05$ ), то есть в большинстве случаев функция слуха не страдала.

В предыдущих главах говорилось о том, что у недоношенных детей страдает двигательная функция, что приводит к задержке статико-моторного развития. Используя нашу методику, мы подтвердили клинические данные. В первые месяцы жизни недоношенного ребенка наблюдается грубая задержка в развитии крупной и мелкой моторики. В 3 месяца крупная моторика у детей с РН оценивалась на 0,53 балла, у детей без РН на 0,98 баллов ( $p < 0,001$ ). Мелкая моторика – 0,68 и 1,04 балла соответственно ( $p < 0,001$ ). В 6 месяцев сохраняется отставание на 2-3 эпикризных срока, причем со стороны крупной моторики оно выражено грубее (средний балл в обеих группах менее 1,0). К 1 году задержка становления моторной функции у детей из обеих групп в среднем составляла 1-2 эпикризных срока. У детей с РН развитие крупной моторики оценивалось в 1,19 баллов, у детей без РН – в 1,23 балла ( $p > 0,05$ ), развитие мелкой моторики в 1,49 и 1,44 балла соответственно ( $p > 0,05$ ).

Рассматривая результаты, полученные нами при оценке функции речи, мы установили, что в большей степени страдает функция активной речи, чем ее

понимание. На всех этапах обследования мы получили более низкую оценку формирования активной речи. Причем у детей с ретинопатией недоношенных эта оценка была достоверно ниже, и только к 1 году цифры в обеих группах стали схожи (1,08 баллов у детей с РН и 1,09 баллов у детей без РН). До года средняя оценка функции активной речи у детей с ретинопатией недоношенных была менее одного балла. У детей группы риска формирования РН активная речь оценивалась на 1,16 – 1,19 баллов ( $p < 0,001$ ).

К 6 месяцам функция пассивной речи, то есть способность к пониманию речи, у недоношенных детей формируется с запозданием, в среднем на 1-2 эпикризных срока. Согласно данным таблицы средняя оценка составляет 1,4 – 1,6 баллов в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Приобретение социальных навыков, развитие способностей к игре у недоношенных детей в 6 и 9 месяцев формировалось с отставанием на 3-4 эпикризных срока в обеих исследуемых группах. К году оно сократилось до 1-2 эпикризных сроков.

Статистически достоверно различалась оценка становления эмоциональной сферы. У недоношенных детей с ретинопатией в первые месяцы жизни преобладали негативные эмоции. Формирование комплекса оживления, способности дифференцировать эмоции у таких детей происходило несколько позже, чем у детей из группы риска по развитию РН ( $p < 0,002$ ). С 6 месяцев развитие эмоций в сравниваемых группах происходило одинаково, средний балл составлял 1,6 – 1,8 ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведение количественной оценки становления ВПФ у недоношенных детей с ретинопатией позволяет нам точнее определить, какие функции страдают в большей степени и требуют коррекции с использованием тех функций, которые формируются лучше. По результатам нашего исследования наибольшая задержка выявлена в становлении мелкой и крупной моторики, активной речи и эмоциональной сферы. Достоверно ниже эти результаты у недоношенных детей с ретинопатией. Следует отметить, что к 1

году степень отставания от здоровых сверстников значительно снижается и составляет 1-2 эпикризных срока, и различия между детьми с ретинопатией и без нее исчезают.

#### **4.1 Оценка развития высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей при различных формах тяжести перинатального поражения центральной нервной системы**

Безусловно, в становлении высших психических функций наибольшее значение имеет состояние центральной нервной системы. Применяемая нами методика позволила количественно оценить, в какой степени тяжесть перинатального поражения нервной системы влияет на темпы развития высших психических функций у недоношенного ребенка.

Таблица 18

#### **Суммарная оценка развития высших психических функций у недоношенных детей с ППЦНС различной степени тяжести, в баллах**

Возраст	ППЦНС реднетяжелой формы M±m	ППЦНС тяжелой формы M±m	P
3 месяца	12,9±2,8	9,9±2,7	<0,05
6 месяцев	14,5±2,3	10,7±2,6	<0,05
9 месяцев	14,7±1,5	12,7±2,6	>0,05
12 месяцев	14,3±1,4	13,6±2,7	>0,05

Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$

Как видно из таблицы 18, при тяжелой форме течения ППЦНС средняя суммарная оценка показывает общую задержку развития ВПФ у недоношенных детей до 6 месяцев. При средней формы тяжести ППЦНС недоношенные дети входят в группу риска по задержке развития ВПФ. После 6 месяцев различия в балльной оценке ВПФ при различных формах тяжести ППЦНС становятся меньше, достоверной статистической разницы не получено ( $>0,05$ ). В среднем, при ППЦНС тяжелой формы оценка ниже на 2 балла у детей в возрасте 9 месяцев и на 1 балл к 1 году.

Рассматривая распределение детей в зависимости от степени задержки темпов развития ВПФ, мы выделили четкую взаимосвязь между формой тяжести ППЦНС и выраженностью отставания. Результаты представлены в табл. 19.

В 3 месяца около трети детей из обеих сравниваемых групп имеют задержку в развитии ВПФ ( $p>0,05$ ). Половина детей входит в группу риска по отставанию в развитии. Среди детей с ППЦНС средней формы тяжести 21,7% имели нормальный уровень развития. Тогда как 14% детей с тяжелой перинатальной энцефалопатией имели грубое отставание в развитии.

Таблица 19

**Характеристика формирования высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей с различной формой тяжести ППЦНС, %**

возраст	Оценка развития высших психических функций	ППЦНС средней формы тяжести (n=23)	ППЦНС тяжелой формы (n=86)	p
3 месяца	Нормальное развитие (14-16 баллов)	21,7	0	-
	Группа риска по задержке развития (10-13 баллов)	47,8	55,8	$p>0,05$
	Задержка развития (6-9 баллов)	30,4	30,2	$p>0,05$
	Тяжелая общая задержка развития (<6 баллов)	0	14,0	-
6 месяцев	Нормальное развитие (16-18 баллов)	8,7	0	-
	Группа риска по задержке развития (12-15 баллов)	56,5	44,9	$p>0,05$
	Задержка развития (8-11 баллов)	34,8	46,6	$p>0,05$
	Тяжелая общая задержка развития (<8 баллов)	0	8,5	-
м/с	Нормальное развитие	13,0	2,1	$p<0,05$

	(16-18 баллов)			
	Группа риска по задержке развития (12-15 баллов)	82,6	66,3	p<0,05
	Задержка развития (8-11 баллов)	4,3	23,1	p<0,05
	Тяжелая общая задержка развития (<8 баллов)	0	8,5	-
12 месяцев	Нормальное развитие (16-18 баллов)	27,4	9,8	p<0,05
	Группа риска по задержке развития (12-15 баллов)	72,6	61,3	p>0,05
	Задержка развития (8-11 баллов)	0	20,4	p<0,05
	Тяжелая общая задержка развития (<8 баллов)	0	8,5	-

Примечание: достоверные различия при p<0,05

К 6 месяцам процентное соотношение практически не изменилось. Однако к 9 месяцем число детей с задержкой развития психомоторных функций значительно сократилось. Тяжелое общее недоразвитие ВПФ сохранялось у 8,5% детей с органическим поражением ЦНС. Общая темповая задержка сохранялась у 4,3% детей со среднетяжелой формой ППЦНС и у 23,1% детей с тяжелым ППЦНС (p<0,05). Основная масса детей вошла в группу риска по задержке развития ВПФ.

К возрасту 1 года количество детей с нормальным уровнем развития ВПФ увеличилось в группе детей с ППЦНС средней формы тяжести до 27,4% и у 9,8% детей с тяжелым ППЦНС (p<0,05). Большинство детей по-прежнему входили в группу риска по задержке формирования ВПФ. Треть недоношенных с тяжелой перинатальной энцефалопатией имели выраженное отставание в развитии, в т.ч. 8,5% грубое, обусловленное органическим поражением ЦНС.

На рис. 4 графически представлено распределение оценок ВПФ в основные эпикризные сроки.

Таким образом, с помощью количественной оценки развития высших психических функций мы установили, что при ППЦНС средней и тяжелой форм тяжести недоношенные дети отстают по темпам приобретения новых навыков. При этом у детей с тяжелыми формами перинатальной энцефалопатии эти нарушения выражены грубее. Тем не менее, к 1 году две трети недоношенных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС достигают нормальных показателей в развитии ВПФ или имеют умеренную задержку на 1-2 эпикризных срока.



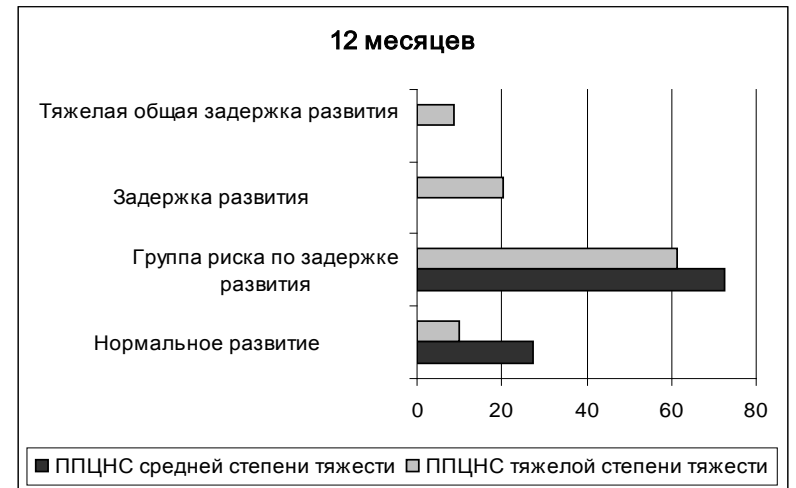
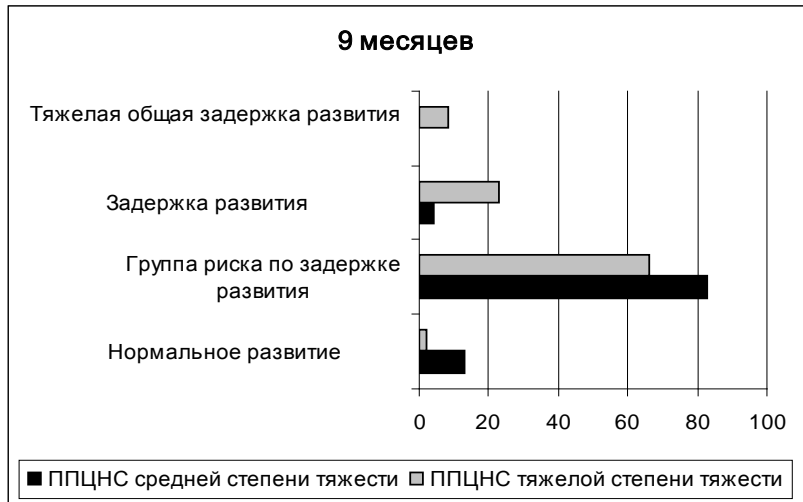
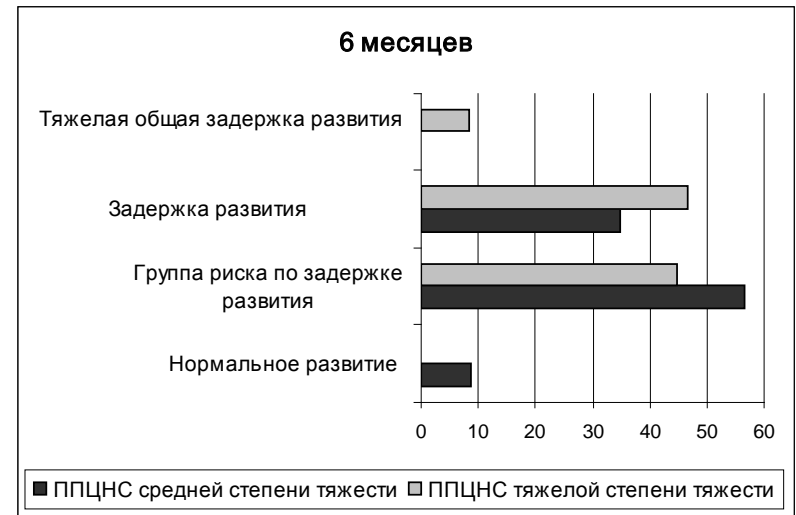
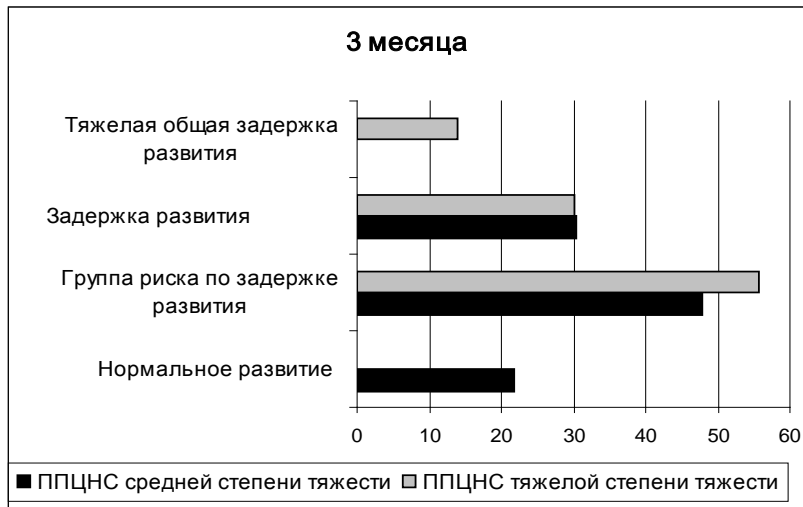


Рис.3 Оценка развития ВПФ у недоношенных детей с ретинопатией, %

## Глава 5

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ

Существующие формуляры лечения неврологических повреждений у детей разработаны с учетом нейropатогенетических механизмов. Лекарственная терапия основана на применении базисных препаратов вазоактивного, ноотропного действия, а также на использовании аминокептидных регуляторов и диуретиков (ноотропил, пантогам, винпоцетин, стугерон, церебролизин, диакарб и др.).

В нашем исследовании мы провели сравнение эффективности применения препаратов кортексин, танакан и традиционной методики в терапии тяжелого перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей.

Физиотерапевтические методы с применением лекарственного электрофореза, тепловых процедур и массажа использовались во всех группах исследования. Парафинотерапия проводилась на шейный и поясничный отдел позвоночника, а также на мышцы голени и стопы в количестве 10 процедур. Массаж назначался в зависимости от вида нарушения мышечного тонуса по тонизирующей или расслабляющей методике, с применением элементов лечебной физкультуры. Если в клинической картине ППЦНС диагностировался миотонический синдром, мы использовали электрофорез с 0,5% раствором нейромидина по методике Ратнера на шейный отдел позвоночника в течение 10 дней. В других случаях применялся электрофорез с 1% раствором эуфиллина на шейный отдел позвоночника в количестве 10 процедур. За период наблюдения дети получили 3 курса физиолечения.

## 5.1 Клинический эффект применения препарата Кортексин в терапии перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей

Динамика основных неврологических синдромов на фоне лечения Кортексином представлена в таблице 20. При сравнении мы выделили группу недоношенных детей с ретинопатией и детей, у которых данное заболевание не сформировалось. Достоверных различий между этими двумя группами по клинике течения ППЦНС нами не выявлено. Как видно из таблицы, кортексин эффективен в лечении всех клинических вариантов синдрома двигательных нарушений. Количество детей, у которых диагностировался миотонический синдром, сократилось в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Такая же динамика и при терапии синдрома пирамидной недостаточности ( $p < 0,05$ ). Число тяжелых двигательных расстройств у детей с РН до лечения составляло 16,6%, после двух курсов кортексина они не диагностировались ( $p < 0,001$ ). В группе детей без РН после лечения у 1 ребенка сохранялись центральные парезы нижних конечностей ( $p < 0,05$ ). Отставание в статико-моторном развитии после лечения сохранялось у 16,7% детей с РН и у 17,6% детей без РН, что в 4 раза меньше, чем до начала терапии ( $p < 0,05$ ).

Очевиден эффект применения кортексина при лечении гипертензионно-гидроцефального синдрома. Частота встречаемости данного синдрома снизилась с 31,8% у детей с РН и 47,0% детей без РН до 11,1% ( $p < 0,01$ ) и 11,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. В 12 раз сократилось число детей, у которых выявлены клинические симптомы вегето-висцеральной дисфункции ( $p < 0,05$ ).

После проведения двух курсов терапии кортексином отставание в психо-предречевом развитии сократилось с 83,3% детей с РН до 27,8% ( $p < 0,02$ ) и 76,4% детей без РН до 23,5% ( $p < 0,05$ ).

Приведенные данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте препарата кортексин при коррекции перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей.

**Эффективность применения препарата Кортексин в лечении перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с ретинопатией, %**

Синдромы	До лечения		После I курса		После II курса		P1	P2	P3	P4
	РН (n=18)	без РН (n=17)	РН (n=18)	без РН (n=17)	РН (n=18)	без РН (n=17)				
Миотонический	16,6	17,6	11,1	11,8	5,6	5,9	<0,05	<0,05	>0,01	<0,01
Пирамидная недостаточность	66,6	82,3	55,6	52,9	27,8	23,5	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05
Спастические парезы	16,6	11,8	5,6	11,8	0	5,9	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05
Гипертензионно-гидроцефальный	31,8	47,0	27,8	23,5	11,1	11,8	>0,01	<0,05	<0,01	<0,05
Вегето-висцеральных дисфункций	72,2	76,4	38,9	35,3	5,6	5,9	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01
Задержки психо-предречевого развития	83,3	76,4	55,6	52,9	27,8	23,5	<0,05	<0,02	<0,05	<0,05
Задержки статико-моторного развития	77,8	76,3	61,1	47,1	16,7	17,6	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02

Примечание: P1 – сравниваются дети с РН после первого курса кортексина; P2 – дети с РН после второго курса кортексина; P3 – дети без РН после первого курса кортексина; P4- дети без РН после второго курса кортексина.

## **5.2 Клинический эффект применения препарата Танакан в терапии перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей**

Клинические данные о применении препарата танакан представлены в таблице 21. После двух курсов препарата число недоношенных детей с миотоническим синдромом сократилось в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Пирамидная недостаточность была диагностирована у 80% недоношенных с ретинопатией и у 60% детей из группы риска по РН, после применения танакана в первой группе это число сократилось до 26,7% ( $p < 0,05$ ), во второй группе до 20% ( $p < 0,01$ ). Центральные парезы конечностей, приводящие к инвалидизирующей неврологической патологии, у детей с РН выявлялись в 13,3% наблюдений, после курса танакана риск их формирования снизился в 2 раза до 6,7% ( $p < 0,05$ ). У недоношенных детей, входящих в группу риска по развитию РН, центральные парезы конечностей диагностировались в 10% наблюдений, после двух курсов танакана не было выявлено ни одного ребенка с тяжелыми двигательными нарушениями ( $p < 0,001$ ). Количество детей, отстающих в статико-моторном развитии, сократилось в 4 раза и в группе недоношенных с РН ( $p < 0,05$ ), и детей без РН ( $p < 0,02$ ).

Клинический эффект в лечении гипертензионно-гидроцефального синдрома получен при применении танакана. До лечения этот синдром диагностирован у 40% детей с РН и у 35% детей группы риска по РН, после двух курсов препарата синдром сохранялся у 10% в обеих группах ( $p < 0,05$ ).

Вазоактивное действие танакана позволило уменьшить число детей с синдромом вегето-висцеральных дисфункций более чем в 10 раз ( $p < 0,01$ ).

**Эффективность применения препарата Танкан в лечении перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с ретинопатией и группы риска по ее формированию, %**

Синдромы	До лечения		После I курса		После II курса		P1	P2	P3	P4
	РН (n=15)	безРН (n=20)	РН (n=15)	безРН (n=20)	РН (n=15)	безРН (n=20)				
Миотонический	20,0	15,0	13,3	10,0	6,7	5,0	>0,01	<0,05	<0,05	<0,01
Пирамидная недостаточность	80,0	60,0	60,0	40,0	26,7	20,0	<0,05	<0,05	<0,02	<0,01
Спастические парезы	13,3	10,0	13,3	10,0	6,7	0	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001
Гипертензионно-гидроцефальный	40,0	35,0	26,7	20,0	10,0	10,0	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01
Вегето-висцеральных дисфункций	80,0	50,0	26,7	20,0	6,7	5,0	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01
Симптоматическая эпилепсия	13,3	5,0	6,7	5,0	0	5,0	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05
Задержки психо-предречевого развития	80,0	80,0	53,3	40,0	20,0	25,0	<0,05	<0,02	<0,05	<0,01
Задержки статико-моторного развития	80,0	60,0	53,3	35,0	20,0	15,0	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02

Примечание: P1 – сравниваются дети с РН после первого курса танакана; P2 – дети с РН после второго курса танакана; P3 – дети без РН после первого курса танакана; P4- дети без РН после второго курса танакана.

Одним из тяжелых исходов перинатальной энцефалопатии является формирование симптоматической эпилепсии. В комплексную терапию этого синдрома, помимо антиконвульсантов, включали и танакан. У двоих недоношенных детей с ретинопатией, получавших танакан, была симптоматическая эпилепсия. К 1 году у них достигнута медикаментозная ремиссия ( $p < 0,05$ ). В группе детей с риском развития ретинопатии один ребенок страдал судорожными приступами, которые сохранялись в течение всего периода наблюдения, хотя их частота значительно сократилась.

Отставание в психо-предречевом развитии, составлявшее в обеих группах детей 80%, сократилось до 20% в группе детей с РН ( $p < 0,02$ ) и 25% в группе детей без РН ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, включение танакана в терапию перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей патогенетически оправдано и дает клинический эффект.

### **5.3 Клинический эффект препарата Пантогам при лечении перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей**

В таблице 22 показана динамика основных клинических синдромов ППЦНС у недоношенных детей, получавших курс традиционной терапии. Количество детей, у которых выявлялся миотонический синдром, после двух курсов терапии снизилось в 2 раза ( $p < 0,01$ ). Такие же результаты получены нами при коррекции синдрома пирамидной недостаточности ( $p < 0,01$ ). Тяжелые двигательные нарушения в виде центральных парезов конечностей сохранялись у 10,5% недоношенных детей с ретинопатией ( $p > 0,05$ ) и 5% детей из группы риска по развитию РН ( $p < 0,05$ ). Оценивая темпы статико-моторного развития у недоношенных детей, получавших традиционное лечение, мы получили довольно умеренную положительную динамику.

**Эффективность применения стандартной терапии в лечении перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с ретинопатией и группы риска по ее формированию, %**

Синдромы	До лечения		После I курса		После II курса		P1	P2	P3	P4
	РН (n=19)	безРН (n=20)	РН (n=19)	безРН (n=20)	РН (n=19)	безРН (n=20)				
Миотонический	21,1	15,0	15,8	10,0	10,5	10,0	>0,01	<0,05	>0,05	>0,02
Пирамидная недостаточность	78,9	75,0	68,4	65,0	42,1	35,0	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
Спастические парезы	15,8	10,0	15,8	10,0	10,5	5,0	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Гипертензионно-гидроцефальный	47,4	45,0	36,8	35,0	31,6	30,0	>0,05	>0,05	>0,05	>0,02
Вегето-висцеральных дисфункций	68,4	75,0	47,4	65,0	31,6	40,0	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05
Симптоматическая эпилепсия	5,3	5,0	5,3	5,0	5,3	5,0	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Задержки психо-предречевого развития	89,5	85,0	73,7	70,0	42,1	35,0	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05
Задержки статико-моторного развития	84,2	75,0	73,7	60,0	42,1	30,0	>0,05	<0,05	>0,05	<0,02

Примечание: P1 – сравниваются дети с РН после первого курса стандартной терапии; P2 – дети с РН после второго курса стандартной терапии; P3 – дети без РН после первого курса стандартной терапии; P4- дети без РН после второго курса стандартной терапии.



После первого курса лечения отставание в моторном развитии сохранялось у 73,7% детей с РН ( $p>0,05$ ) и 60% детей без РН ( $p>0,05$ ). К концу второго курса терапии данный синдром был у 42,1% детей с РН ( $p>0,05$ ) и 30% детей без РН ( $p<0,02$ ).

Применение пантогама в коррекции гемодинамических нарушений не дало выраженного клинического эффекта. После двух курсов лечения гипертензионно-гидроцефальный синдром сохранялся у 31,6% детей с РН ( $p>0,05$ ) и 30% детей из группы риска по развитию РН ( $p>0,02$ ).

Синдром вегето-висцеральных дисфункций сохранялся более чем у трети недоношенных детей, получавших пантогам ( $p<0,05$ ).

В группу детей с традиционной терапией вошло 2 ребенка с симптоматической эпилепсией, у одного из них выявлена РН. При динамическом наблюдении мы отметили сокращение числа приступов, но ремиссии не наступило.

42, 1% детей с РН и 35% детей из группы риска по ее развитию имели задержку психо-предречевого развития после двух курсов лечения пантогамом.

Таким образом, при использовании в лечении ППЦНС у недоношенных детей пантогама был получен положительный клинический эффект.

#### **5.4 Сравнительная оценка клинической эффективности применения препаратов кортексин, танакан и пантогам при лечении перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей**

Как видно из таблиц 23 и 24 кортексин намного эффективнее в лечении всех неврологических синдромов (кроме судорожного) в сравнении с пантогамом. Получена достоверная статистическая разница между этими двумя группами сравнения. Кортексин показал хороший клинический эффект при коррекции всех видов синдрома двигательных нарушений. После двух курсов терапии этим препаратом не выявлялись тяжелые нарушения статико-моторной функции.

**Эффективность различных подходов к терапии ППЦНС у недоношенных детей с ретинопатией, %**

Синдромы	Терапия кортексином (n=18)	Терапия танаканом (n=15)	Терапия пантогамом (n=19)	P1	P2	P3
Миотонический	5,6	6,7	10,5	<0,05	<0,05	>0,05
Пирамидная недостаточность	27,8	26,7	42,1	<0,01	<0,02	>0,05
Спастические парезы	0	6,7	10,5	<0,001	<0,05	<0,001
Задержки статико-моторного развития	16,7	20,0	42,1	<0,05	<0,05	>0,05
Гипертензионно-гидроцефальный	11,1	10,0	31,6	<0,05	<0,02	>0,05
Вегето-висцеральных дисфункций	5,6	6,7	31,6	<0,01	<0,02	>0,05
Симптоматическая эпилепсия	0	0	5,3	<0,001	<0,001	>0,05
Задержка психо-предречевого развития	27,8	20,0	42,1	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: P1 – сравнение кортексина с пантогамом; P2 – сравнение танакана с пантогамом; P3 – сравнение кортексина и танакана.

**Эффективность различных подходов к терапии ППЦНС у недоношенных детей без ретинопатии, %**

Синдромы	Терапия кортексином (n=17)	Терапия танаканом (n=20)	Терапия пантогамом (n=20)	P1	P2	P3
Миотонический	5,9	5,0	10,0	<0,05	<0,05	>0,01
Пирамидная недостаточность	23,5	20,0	35,0	<0,05	<0,05	>0,05
Спастические парезы	5,9	0	5,0	>0,05	<0,05	<0,001
Задержки статико-моторного развития	17,6	15,0	30,0	<0,05	<0,02	>0,05
Гипертензионно-гидроцефальный	11,8	10,0	30,0	<0,05	<0,05	>0,05
Вегето-висцеральных дисфункций	5,9	5,0	40,0	<0,001	<0,02	>0,05
Симптоматическая эпилепсия	0	5,0	5,0	<0,001	>0,05	<0,001
Задержки психо-предречевого развития	23,5	25,0	35,0	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: P1 – сравнение кортексина с пантогамом; P2 – сравнение танакана с пантогамом; P3 – сравнение кортексина и танакана.

При традиционной терапии у 10,5% недоношенных детей сохранялись спастические парезы и параличи конечностей ( $p < 0,001$ ). Синдром пирамидной недостаточности был у 27,8% недоношенных детей, получавших кортексин, что в два раза меньше, чем в группе детей, получавших традиционный курс лечения ( $p < 0,01$ ). Такой же результат получен при сравнении этих групп по числу детей с миотоническим синдромом ( $p < 0,05$ ). Благодаря нейрометаболическому влиянию кортексина, количество детей с задержкой статико-моторного развития в 2,5 раза меньше, чем при лечении пантогамом ( $p < 0,05$ ). После проведения двух курсов кортексина гипертензионно-гидроцефальный синдром сохранялся у 11,1% недоношенных детей, после традиционного лечения этот синдром был у 31,6% пациентов ( $p < 0,05$ ). Синдром вегето-висцеральных дисфункций диагностировался в 6 раз реже в группе детей, получивших кортексин ( $p < 0,01$ ).

Оценивая темпы психо-предречевого развития недоношенных детей, мы получили отставание в формировании речи и различных навыков у 27,8% детей, получавших кортексин, и у 42,1% детей, которым проведена терапия пантогамом ( $p < 0,05$ ).

Препарат танакан также показал более выраженный клинический эффект, в сравнении с традиционным курсом лечения. После применения танакана тяжелые нарушения мышечного тонуса в виде парезов конечностей сохранились у 1 ребенка ( $p < 0,05$ ). Пирамидная недостаточность после лечения танаканом выявлена у 26,7% пациентов, после курса пантогама этот синдром оставался у 42,1% недоношенных ( $p < 0,02$ ). Низкий мышечный тонус сохранялся у 6,7% пациентов, получавших танакан, что в 1,6 раз реже, чем в группе с традиционным курсом лечения ( $p < 0,05$ ). Применение танакана позволило сократить число недоношенных детей с отставанием в статикомоторном развитии в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Достоверные результаты мы получили, используя танакан в коррекции гипертензионно-гидроцефального синдрома и синдрома вегето-висцеральных дисфункций. Симптомы наружной

и внутренней гидроцефалии диагностировались в 3 раза реже у детей, которые получали танакан ( $p < 0,02$ ). На фоне приема танакана вегетативные нарушения выявлялись в 5 раз реже ( $p < 0,02$ ). Задержка в формировании речевых и психологических функций у недоношенных детей была выявлена в 20% случаев в группе танакана, и в 42,1% случаев в группе с традиционной терапией ( $p < 0,05$ ).

Наибольший интерес для нашего исследования представляло сравнение препаратов кортексин и танакан между собой. Как видно из таблицы достоверной статистической разницы мы не получили практически ни по одному из параметров. Можно отметить, что кортексин несколько эффективнее при коррекции синдрома двигательных нарушений ( $p > 0,05$ ). Тогда как танакан показал лучший эффект в терапии синдрома вегето-висцеральных дисфункций и гипертензионно-гидроцефального синдрома ( $p > 0,05$ ). Отставание в моторном развитии лучше корригировалось с помощью кортексина, а задержка в психо-предречевом развитии – с помощью танакана ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что оба препарата дают клинический эффект в терапии перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей. Эффективность применения кортексина в сравнении с пантогамом в 2,5 раза выше при лечении задержки моторного развития и в 2 раза выше при коррекции задержки в психо-предречевом развитии. Танакан в терапии этих синдромов дает положительные результаты в 2 раза чаще, чем пантогам. В лечении гипертензионно-гидроцефального синдрома и кортексин и танакан в 3 раза превышают по эффективности традиционную терапию. Синдром вегето-висцеральных дисфункций диагностировался в 6 раз реже у детей, получавших кортексин, и в 5 раз реже при применении танакана, чем при использовании пантогама. Нейропротективное действие кортексина и вазоактивное, антиоксидантное влияние танакана позволяют патогенетически обоснованно включать эти препараты в курс реабилитации таких пациентов. В зависимости от

преобладания в клинической картине того или иного неврологического синдрома можно выбрать препарат, который будет более эффективен в данном случае. Разные способы введения препаратов и продолжительность курсов позволяют врачу выбрать более приемлемый вариант для стационарного и амбулаторного лечения.

### **5.5 Динамика формирования высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей с РН и группы риска на фоне различных подходов терапии перинатального поражения центральной нервной системы**

Применяемый в нашей работе метод количественной оценки становления высших психических функций (ВПФ) у недоношенных детей позволил нам сравнить нейрометаболическое действие использованных препаратов. Анкетирование проводилось в возрасте 6-ти (после первого курса лечения), 9-ти (после второго курса) и 12-ти месяцев жизни. Дети с ретинопатией недоношенных и из группы риска выделены в отдельные группы (табл. 25).

Таблица 25

#### **Суммарная оценка уровня развития высших психических функций и социальных навыков у недоношенных детей с ретинопатией на фоне различных подходов терапии ППЦНС, в баллах**

Сроки тестирования	кортексин		танакан		пантогам	
	Дети с РН (n=18)	Контр. группа (n=17)	Дети с РН (n=15)	Контр. группа (n=20)	Дети с РН (n=19)	Контр. группа (n=20)
6 месяцев (после 1-го курса)	11,6±2,7	14,1±2,1	10,6±2,3	12,7±1,6	9,95±2,6	10,8±2,2
9 месяцев (после 2-го курса)	13,1±2,5	14,6±1,6	12,8±2,3	14,0±1,5	10,9±2,7	10,9±2,4
12 месяцев	15,0±1,9	15,5±1,4	14,6±2,7	14,4±1,8	12,5±2,6	13,9±2,7

Суммарная оценка ВПФ у недоношенных детей показала, что все недоношенные дети с ретинопатией после первого курса лечения отставали в темпах психо-моторного развития ( $p > 0,05$ ). Дети из контрольной группы, получавшие кортексин и танакан, вошли в группу риска по задержке развития ВПФ, показав более высокие результаты в 14,1 и 12,7 баллов соответственно ( $p < 0,05$ ). После второго курса лечения общее отставание в темпах психо-моторного развития сохранялось у детей, получавших пантогам. К 1 году средние показатели во всех группах вошли в интервал от 12 до 15 баллов, который соответствует группе риска по задержке формирования ВПФ. Но, как видно из таблицы, для группы детей, получавших кортексин, этот показатель находится на верхней границе (15 баллов у недоношенных с ретинопатией и 15,5 баллов в контрольной группе). Несколько ниже результаты в группе танакана – 14,6 баллов и 14,4 балла соответственно. Средняя оценка уровня развития ВПФ у детей, принимавших пантогам, находится на нижней границе данного интервала ( $p < 0,05$ ).

На рис. 5 показано распределение детей в возрасте 1 года по группам развития ВПФ после проведенного лечения. Нормальное развитие ВПФ имели четверть детей, получавших в своем лечении кортексин или танакан, что в 3 раза превышает результаты после терапии пантогамом ( $p < 0,05$ ). Грубая задержка психо-моторного развития сохранялась у 10% детей, получавших традиционную терапию. Общая темповая задержка формирования ВПФ отмечена у 5,6% недоношенных детей с ретинопатией, получавших кортексин и у 7,5%, получавших танакан. В группе детей с РН, в лечении ППЦНС которых использовали пантогам, эта цифра составила 20,5% ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе 25% детей, получавших пантогам имели общее отставание в развитии ВПФ, эта цифра в 4 раза превышает результаты, полученные нами у детей на фоне применения кортексина (5,9%) и танакана (5,0%) ( $p < 0,01$ ).

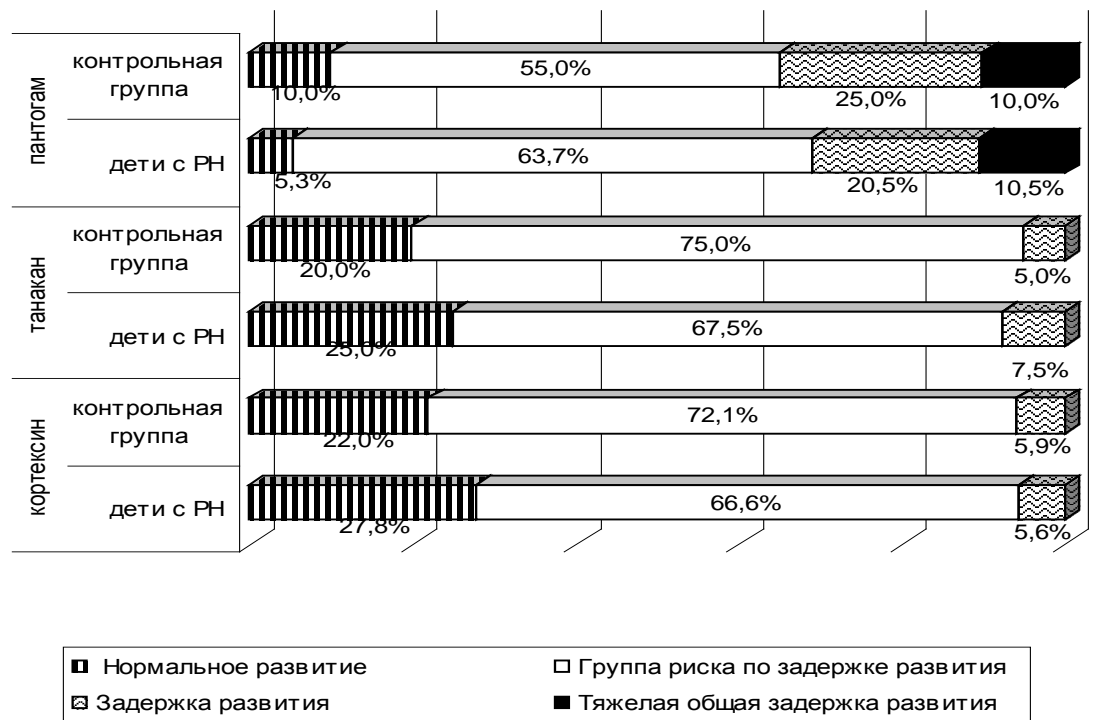


Рис. 5 Оценка развития ВПФ у недоношенных детей в 1 год на фоне различных подходов в терапии, %

В нашем исследовании мы рассмотрели, как меняется каждая из оцениваемых нами высших психических функций.

В табл. 26 представлены результаты исследования ВПФ после первого курса лечения. Закономерно, что зрительная функция у детей с ретинопатией недоношенных нарушена, поэтому балльная оценка у них ниже и составляла в среднем 1,3 балла во всех группах сравнения ( $p > 0,05$ ). К 9 месяцам у большинства недоношенных появляется способность выражать эмоции с помощью взгляда (табл. 27). Отсутствовал этот навык у детей с тяжелыми формами ретинопатии. Достоверных различий между группами с разной терапией мы не получили ( $p > 0,05$ ). У детей с РН в 9 месяцев средняя оценка составила 1,63 балла, у детей из группы риска по РН – 1,97 балла ( $p < 0,05$ ). В 1 год большинство детей имели хорошую оценку функции зрения, они различали предметы по форме, узнавали знакомые картинки (табл. 27).



**Динамика формирования ВПФ у недоношенных детей с РН и группы риска на фоне различных подходов терапии ППЦНС, в баллах (после первого курса терапии)**

функции	кортексин		танакан		стандарт		P1	P2	P3
	РН (n=18)	безРН (n=17)	РН (n=15)	безРН (n=20)	РН (n=19)	безРН (n=20)			
Зрение	1,25	2,00	1,27	2,00	1,35	2,00	>0,05	>0,05	>0,05
Слух	1,94	2,00	1,87	2,00	1,90	1,84	>0,05	>0,05	>0,05
Крупная моторика	0,94	1,21	0,87	0,95	0,85	0,74	<0,01	>0,05	<0,05
Мелкая моторика	1,31	1,32	1,27	1,29	1,05	0,84	<0,01	<0,01	>0,05
Активная речь	1,00	1,47	0,99	1,14	0,90	1,11	<0,05	<0,05	>0,05
Пассивная речь	1,44	1,63	1,53	1,48	1,15	0,95	<0,001	<0,05	>0,05
Навыки, умения	0,63	1,21	0,53	0,76	0,30	0,53	<0,001	<0,001	<0,05
Эмоции	1,63	1,74	1,60	1,95	1,30	1,68	>0,05	<0,01	>0,05
Поведение, социальная адаптация	1,44	1,47	1,13	1,33	1,15	1,21	<0,02	>0,05	>0,05

Примечание: P1 - сравнение кортексина с пантогамом; P2 – сравнение танакана с пантогамом; P3 – сравнение танакана и кортексина

**Динамика формирования ВПФ у недоношенных детей с РН и группы риска на фоне различных подходов терапии ППЦНС, в баллах (после второго курса терапии)**

функции	кортексин		танакан		пантогам		P1	P2	P3
	РН (n=18)	безРН (n=17)	РН (n=15)	безРН (n=20)	РН (n=19)	безРН (n=20)			
Зрение	1,69	2,00	1,60	2,00	1,60	1,95	>0,05	>0,05	>0,05
Слух	1,94	2,00	1,93	2,00	1,80	1,79	<0,05	<0,02	>0,05
Крупная моторика	1,13	1,42	1,00	1,10	0,90	0,68	<0,001	<0,001	<0,05
Мелкая моторика	1,63	1,58	1,47	1,52	0,95	1,00	<0,01	<0,001	>0,05
Активная речь	1,06	1,53	1,00	1,14	0,85	0,89	<0,001	<0,01	<0,01
Пассивная речь	1,56	1,58	1,47	1,62	1,25	1,11	<0,001	<0,05	>0,05
Навыки, умения	0,94	1,21	1,00	1,05	0,80	0,68	<0,001	<0,001	>0,05
Эмоции	1,69	1,79	1,67	1,95	1,60	1,68	>0,05	>0,05	>0,05
Поведение, социальная адаптация	1,44	1,53	1,53	1,62	1,15	1,16	<0,002	<0,05	>0,05

Примечание: P1 - сравнение кортексина и пантогама; P2 - сравнение танакана и пантогама; P3 – сравнение кортексина и танакана

**Динамика формирования ВПФ у недоношенных детей с РН и группы риска на фоне различных подходов терапии ППЦНС, в баллах (тестирование проводилось в возрасте 12-ти месяцев)**

функции	кортексин		танакан		пантогам		P1	P2	P3
	РН (n=18)	безРН (n=17)	РН (n=15)	безРН (n=20)	РН (n=19)	безРН (n=20)			
Зрение	1,69	1,95	1,73	2,00	1,80	1,84	>0,05	>0,05	>0,05
Слух	1,94	1,95	2,00	2,00	1,90	1,89	>0,05	<0,05	>0,05
Крупная моторика	1,38	1,58	1,33	1,19	0,95	0,89	<0,001	<0,001	<0,05
Мелкая моторика	1,56	1,53	1,67	1,62	1,30	1,16	<0,01	<0,001	>0,05
Активная речь	1,19	1,21	1,20	1,05	0,90	1,00	<0,001	<0,01	<0,01
Пассивная речь	1,56	1,42	1,87	1,67	1,40	1,26	>0,05	<0,001	<0,02
Навыки, умения	1,25	1,27	1,33	1,19	0,90	0,89	<0,001	<0,001	>0,05
Эмоции	1,75	1,84	1,87	1,95	1,75	1,74	>0,05	>0,05	>0,05
Поведение, социальная адаптация	1,60	1,80	1,60	1,76	1,60	1,76	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P1 – сравнение кортексина и пантогама; P2 – танакана и пантогама; P3 – кортексина и танакана

Способность к слуховому восприятию, умение различать интонации голоса у недоношенных детей в 6 месяцев во всех группах сравнения схожи, в среднем составляет 1,9 баллов ( $p>0,05$ ). Высокая оценка функции слуха сохраняется в 9 и 12 месяцев и превышает 1,9 баллов. Достоверных различий между группами, получавшими кортексин, танакан и традиционное лечение, мы не выявили ( $p>0,05$ ).

Крупная моторика в 6 месяцев оценивалась способностью ребенка переворачиваться, захватывать ногу, садиться. Наиболее высокие баллы мы получили у детей, в лечении которых использовался кортексин. В этой группе у недоношенных с ретинопатией оценка была 0,94 балла, у детей из группы риска по РН – 1,21 балла. При использовании танакана, мы получили более низкие результаты – 0,87 и 0,94 балла соответственно ( $p<0,05$ ).

При лечении пантогамом оценка составила 0,85 баллов у детей с РН и 0,74 балла у детей из группы риска по РН ( $p<0,01$ ).

К 9-ти месяцам сохранялась прежняя тенденция (табл. 27). У недоношенных, получивших два курса кортексина, крупные моторные навыки формировались несколько быстрее. Результат в среднем составил 1,13 баллов у детей с РН и 1,42 балла у детей из группы риска. При оценке крупной моторики после проведения двух курсов танакана, мы получили у недоношенных с ретинопатией 1,0 балл и 1,1 балл у детей из группы риска ( $p<0,05$ ). Пантогам дал наименьшие результаты 0,9 и 0,68 баллов соответственно ( $p<0,001$ ). К 1 году способность самостоятельно вставать, ходить, переступать порог приобрели многие недоношенные дети, наилучшие результаты мы получили при использовании кортексина (табл. 28). В этой группе средняя оценка составила 1,48 балла. Это выше, чем в группе танакана (средняя оценка 1,26 балла) ( $p<0,001$ ) и в группе пантогама (средняя оценка 0,92 балла) ( $p<0,001$ ).

Динамика формирования мелкой моторики у недоношенных детей на фоне различных подходов к терапии показала, что кортексин и танакан дают схожий клинический эффект. Мы не получили достоверных статистических

различий при сравнении оценок на всех трех этапах ( $p > 0,05$ ). Оба препарата показали хорошие результаты по сравнению со стандартным курсом терапии ( $p < 0,01$ ).

В сравнении проанализированы этапы формирования речевых функций у детей, получавших кортексин, танакан и пантогам. Становление доречевых навыков лучше происходило у недоношенных детей, которые получали кортексин или танакан. В 6 месяцев средняя оценка активной речи у них была одинаковой и составляла 1,07 балла, что соответствовало отставанию на 1-2 эпикризных срока ( $p > 0,05$ ). Применение традиционного курса также дало положительную динамику, отставание составило не более 2 эпикризных сроков, средняя оценка была 1 балл ( $p < 0,05$ ). Процесс становления слоговой речи происходил такими же темпами, как и этап лепета и гуления. Недоношенные дети, которые получали кортексин и танакан, отставали от своих доношенных сверстников на 1–2 эпикризных срока. Средняя оценка в группе кортексина составила 1,3 балла – это несколько выше, чем в группе танакана (1,07 балла) ( $p < 0,01$ ). Традиционный курс не дал значительной динамики, средняя оценка была 0,87 балла, что говорит о задержке формирования речевых навыков на 3-4 эпикризных срока ( $p < 0,001$ ). К 1 году отставание в речевом развитии сохранялось во всех трех сравниваемых группах (табл. 28). Наилучшие результаты мы получили у детей, в лечении которых использовали кортексин (1,2 балла). Танакан также показал хороший эффект – средняя оценка была 1,1 балла ( $p < 0,01$ ). В группе недоношенных детей, получавших пантогам, отставание в речевом развитии было более грубым, средняя оценка составила 0,95 балла ( $p < 0,01$ ).

Оценивая функции понимания речи, мы получили такие же результаты: кортексин и танакан давали лучший ноотропный эффект по сравнению с пантогамом. К 1 году наибольшую оценку получили дети, в лечении которых использовался танакан – 1,77 балла ( $p < 0,001$ ). В группе, получавшей кортексин,

результат был 1,49 балла ( $p < 0,02$ ). Оценка функции восприятия речи у детей из группы пантогама составила 1,3 балла.

Приобретение недоношенными детьми новых навыков и умений происходит несколько позже, чем у их доношенных сверстников. Прослеживая темпы формирования этих ВПФ на фоне различных подходов в лечении, мы смогли доказать хороший эффект препаратов кортексин и танакан. К году средняя оценка по этому параметру для обеих групп сравнения составляла 1,26 балла ( $p > 0,05$ ). В группе детей с традиционным курсом лечения мы получили отставание более чем на 3 эпикризных срока (0,9 балла) ( $p < 0,001$ ).

Эмоциональная сфера у недоношенных детей после 6 месяцев жизни практически не отличается от таковой у доношенных сверстников. Однако у некоторых недоношенных тяжелое перинатальное поражение ЦНС способствовало задержке формирования эмоций. К году у большинства обследованных преобладали положительные эмоции (табл.29). Хорошая реакция на игру с другими детьми, способность сопереживать, смеяться присутствовала у всех трех групп сравнения. Количественная оценка показала самые высокие результаты в группе танакана – 1,9 балла, в группе кортексина – 1,8 балла ( $p > 0,05$ ), и 1,7 в группе пантогама ( $p > 0,05$ ).

Приобретение социальных навыков, способности играть, выполнять задания во всех трех группах сравнения шло одинаковыми темпами. К 1 году сохранялось отставание от доношенных детей на 1-2 эпикризных срока. Средняя оценка составила 1,6 – 1,8 балла ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, становление высших психических функций у недоношенных детей, в лечении которых использовались препараты кортексин или танакан, имело лучшую динамику, чем у детей, получавших пантогам. Несколько больший терапевтический эффект при коррекции задержки формирования крупной и мелкой моторики, активной речи показал препарат кортексин, что связано с его влиянием на процессы миелинизации. При оценке остальных параметров развития высших психических функций мы не получили

достоверных статистических различий между препаратами кортексин и танакан.

Основываясь на данных клинического исследования и количественной оценки становления ВПФ у детей можно сказать, что кортексин показал наилучшие результаты по совокупности эффекта. Высокая эффективность препарата в коррекции двигательных нарушений, вегетативных расстройств, гематоликвородинамических дисфункций позволяет достигать компенсации перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей. Данный эффект препарата во многом связан с его тканеспецифичностью, нейропротективными свойствами, в том числе с наличием фактора роста нервов, а также аминокислотным составом, участвующим в процессах миелинизации. Микроэлементы, входящие в состав препарата обеспечивают поддержание активности внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза.

В целом, нами доказано значение нейрометаболической терапии в лечении перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с ретинопатией, способствующее снижению частоты выявления синдромов двигательных нарушений, вегето-висцеральных расстройств, гипертензионно-гидроцефального, статико-моторного и психо-предречевого развития. Мы считаем целесообразным использование препаратов кортексин или танакан в патогенетической коррекции этих нарушений, что позволит улучшить клинический эффект лечебных мероприятий и снизит риск инвалидности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие современной перинатологии во всем мире привело к значительному возрастанию выживаемости глубоко недоношенных младенцев.

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития России №576 от 20 октября 2008 г. создан Координационный совет по повышению эффективности акушерско-гинекологической помощи и медицинской помощи детям до года жизни, в состав которого входит рабочая группа по подготовке перехода на новые правила регистрации новорожденных, родившихся в сроки беременности от 22 недель и массой тела от 500 г, а также планируются мероприятия по внедрению современных технологий выхаживания, реабилитации недоношенных и маловесных детей [39, 67, 86].

Преждевременно родившиеся младенцы представляют собой особую группу с высоким риском возникновения различных отклонений здоровья. За пределами периода новорожденности значительное количество недоношенных детей имеет отклонения в физическом и нервно-психическом развитии. Перинатальное поражение центральной нервной системы – это одно из наиболее частых патологических состояний, возникающих у детей, рожденных в малом сроке гестации, приводящее при неблагоприятном течении к формированию инвалидности. Ретинопатия недоношенных – сосудисто-пролиферативное повреждение сетчатки, которое может привести к необратимой слепоте, также является одной из ведущих причин инвалидности у недоношенных детей.

В связи с тем, что количество недоношенных младенцев в общей доле новорожденных постоянно увеличивается, проблемы сохранения здоровья и качества жизни таких детей приобретают большую актуальность. Высокая частота повреждения центральной нервной системы и органа зрения у недоношенных, с большим риском развития инвалидности, диктует



необходимость разрабатывать новые эффективные технологии профилактики, современной диагностики и коррекции этих заболеваний.

Поэтому необходимость проведения комплексного обследования недоношенных младенцев в неонатальном периоде с уточнением факторов риска развития данных заболеваний, выявления клинических особенностей течения перинатального поражения ЦНС в сочетании с ретинопатией, оценки их нервно-психического развития с использованием количественных методик является предпосылкой для нашего исследования.

В соответствии с поставленной целью и вытекающими из нее задачами нами проведена комплексная оценка соматического здоровья матерей, особенностей перинатального анамнеза у недоношенных детей с ППЦНС средней и тяжелой форм. Нами было выделено две группы: первая – недоношенные дети с ППЦНС средней формы тяжести ( $n=23$ ), вторая – недоношенные дети с ППЦНС тяжелой формы ( $n=86$ ).

При оценке соматического здоровья матерей нами доказано, что возраст матери младше 20 лет и старше 30 лет является достоверным фактором риска, определяющим наличие и тяжесть ППЦНС ( $p<0,05$ ). Корреляционный анализ подтвердил зависимость тяжести поражения центральной нервной системы и наличия у матери патологии почек ( $R = +0,76$ ), заболеваний ЖКТ ( $R = +0,68$ ), анемии во время беременности ( $R = +0,79$ ).

Сравнительный анализ течения беременности показал, что у матерей, дети которых в последствии имели тяжелые формы ППЦНС, ранний токсикоз встречается в 2 раза чаще ( $p<0,05$ ), гестоз второй половины в 1,5 раза чаще ( $p>0,05$ ), высокий риск угрозы прерывания беременности регистрировался в 2 раза чаще. Фето-плацентарная недостаточность и, как следствие, хроническая гипоксия с развитием синдрома задержки внутриутробного развития плода достоверно чаще выявлялись в анамнезе детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС ( $p<0,05$ ).

Сильные корреляционные связи получены нами между тяжестью поражения нервной системы новорожденного и наличием внутриутробного инфицирования ( $r=+0,86$ ). Каждая вторая женщина, родившая недоношенного ребенка, переносила инфекционное заболевание в период беременности и родов. Урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз диагностировались в 2 раза чаще у матерей, дети которых родились с тяжелой энцефалопатией ( $p<0,05$ ). Носительство вируса простого герпеса и цитомегаловируса достигает 95% у матерей в обеих группах.

Оценивая приведенные данные, можно с уверенностью сказать, что среди факторов анте- и интранатального периода наибольшее значение для формирования перинатального поражения ЦНС имеет нарушение фето-плацентарного взаимодействия между матерью и плодом. Причинами этого состояния являются осложнения беременности: развитие раннего токсикоза, гестоза второй половины беременности (отеки, артериальная гипертензия, преэклампсия), что приводит к нарушению нормального функционирования плаценты. Несомненна роль инфекционной патологии матери, при которой запускается сложный каскад иммунологических реакций, в результате чего страдает работа ворсин плаценты. Экстрагенитальные заболевания матери такие, как болезни почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы ухудшают течение беременности, способствуя развитию тех самых осложнений, о которых говорилось выше. В результате нарушения фето-плацентарного кровообращения формируется хроническая внутриутробная гипоксия плода, что является основным патогенетическим фактором в развитии гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатии.

Анализ анамнестических данных позволил уточнить особенности раннего неонатального периода у недоношенных детей с ППЦНС. Наибольший процент детей с тяжелой перинатальной энцефалопатией приходится на срок гестации от 28 до 32 недель ( $p<0,05$ ). Нами получена четкая обратно пропорциональная зависимость между массой тела при рождении и тяжестью ППЦНС (при массе

менее 1000 г –  $R = -0,74$ ; от 1000 до 1300 г –  $R = -0,66$ ; от 1300 до 1500 г –  $R = -0,59$ ). Высокая степень сопряженности между тяжестью ППЦНС и степенью недоношенности ( $R = +0,65$ ).

Таким образом, на тяжесть перинатального поражения нервной системы недоношенного ребенка влияют такие факторы, как малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении и степень недоношенности. Незрелость дыхательной системы, приводящая к тяжелой асфиксии, несовершенство процессов ауторегуляции гомеостаза, развитие ацидоза, гиперкапнии и т. п. способствовали повреждению тканей мозга в тот период, когда происходят интенсивные процессы функционирования герминального матрикса и процессы миелинизации.

Еще одной задачей нашего исследования было выявление особенностей перинатального периода у недоношенных детей с ретинопатией. Нами выделена группа детей с ретинопатией ( $n=52$ ) и контрольная группа ( $n=57$ ), в которую вошли недоношенные младенцы без этого заболевания. Группа детей с ретинопатией разделена на две подгруппы: дети с РН I-II стадии ( $n=31$ ) и дети с РН III-V стадии ( $n=21$ ).

При оценке соматического здоровья матерей мы доказали, что возраст матери старше 35 лет является фактором риска развития ретинопатии недоношенных ( $p < 0,05$ ). Экстрагенитальные заболевания такие, как болезни мочевыводящей системы, желудочно-кишечного тракта, достоверно чаще выявлялись у матерей, дети которых имели РН.

Акушерский анамнез является чрезвычайно информативным показателем вероятности риска перинатальной патологии. Наше исследование показало, что настоящая беременность у всех женщин протекала с той или иной патологией, причем в 100% наблюдений имело место сочетание нескольких осложнений беременности. При всей схожести полученных результатов, мы выявили ряд особенностей в анамнезе недоношенных детей с ретинопатией. Среди исследованных нами факторов риска у детей с ретинопатией в два раза чаще в

акушерском анамнезе встречаются угроза прерывания беременности ( $p < 0,02$ ) и хроническая фето-плацентарная недостаточность ( $p < 0,05$ ).

Среди ведущих неонатальных факторов риска развития ретинопатии многие исследователи выделяют гестационный возраст, массу тела при рождении ребенка и степень недоношенности. В нашем исследовании мы подтвердили значение гестационного возраста и низкой массы тела для развития РН ( $p < 0,05$ ). Однако нами не доказано, что степень недоношенности входит в число достоверно значимых факторов риска по развитию ретинопатии. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте свидетельствует о длительном внутриутробном страдании младенцев, обусловленном ХФПН и ХВУГ плода. При этом тяжелые формы гипоксии достоверно чаще отмечались у недоношенных детей, сформировавших в последствии ретинопатию ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает участие гипоксии в патогенезе ретинопатии недоношенных. Мы установили, что количество дней, проведенных младенцем в ОРИТ на ИВЛ, не является доказанным фактором риска для формирования ретинопатии недоношенных. Среди детей, находившихся в ОРИТ на ИВЛ более 7 суток, диагноз ретинопатия недоношенных имели 37,5% и у 43,8% данное заболевание не развивалось.

Таким образом, рассматривая особенности перинатального периода, влияющие на формирование патологии центральной нервной системы и ретинопатии у недоношенных детей, мы установили, что одни и те же факторы риска имеют значение для этих состояний. Возраст и качество здоровья матери, осложнения течения беременности, приводящие к развитию фето-плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии, становятся причиной преждевременного родоразрешения. Малый гестационный возраст при рождении сопряжен с незавершенностью процессов формирования как в нервной системе, где продолжается период позднего онтогенеза, так и в сетчатке глаза. Хроническая и острая гипоксия являются следствием

воздействия этих неблагоприятных факторов, и становятся ведущей причиной в развитии перинатального поражения ЦНС и ретинопатии недоношенных.

Перинатальное поражение центральной нервной системы занимает доминирующее положение в структуре заболеваний недоношенного ребенка. Определение особенностей клинической картины ППЦНС у недоношенных младенцев с ретинопатией входило в задачи нашего исследования. Оценка неврологического статуса проводилась 109 детям, рожденным в сроке гестации менее 32 недель с массой тела менее 1500 грамм. Возраст детей при первом осмотре составлял 3 месяца, наблюдение велось в декретированные сроки – 6, 9 и 12 месяцев. В основную группу включены дети с ретинопатией недоношенных (n=52), контрольная группа (n=57) – это недоношенные младенцы из группы риска по развитию ретинопатии.

В нашем исследовании количество пациентов с церебральной ишемией составило 94,2% в группе детей с РН и 94,7% в контрольной группе ( $p>0,01$ )

Церебральная ишемия I-II степени в основной группе диагностировалась в 28,8%, в контрольной группе – в 50,8% ( $p<0,05$ ). Церебральная ишемия III степени в 65,4% и 43,8% случаев соответственно ( $p<0,05$ ). Таким образом, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС выявляются практически у каждого недоношенного младенца. Однако, у детей с РН церебральная ишемия III степени преобладает в 2,5 раза над более легкими формами. В группе детей с РН гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС встречалось в 67,3%, в контрольной группе – в 63,2% ( $p>0,05$ ). Достоверные различия получены нами при тяжелых формах ВЖК III степени, у детей с РН эти состояния диагностировались в 3 раза чаще ( $p<0,05$ ). Таким образом, тяжелые формы гипоксически-ишемического и гипоксически-геморрагического поражения ЦНС достоверно чаще встречаются у недоношенных младенцев с ретинопатией ( $p<0,05$ ) (Рис. 6).

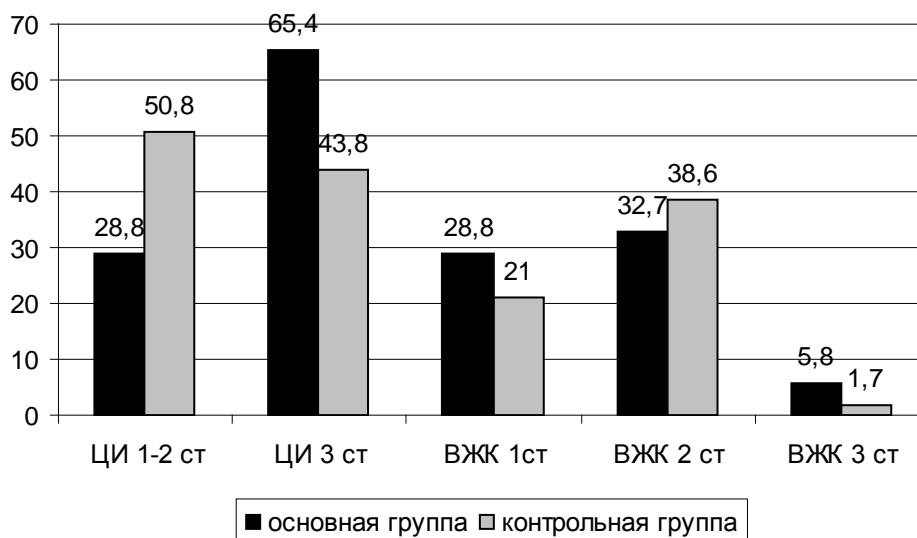


Рис. 6. Клинические особенности течения ППЦНС у недоношенных детей, страдающих ретинопатией (ЦИ – церебральная ишемия, ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние), %

В клинической картине раннего восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей с ретинопатией нет достоверно подтвержденных особенностей, в сравнении с недоношенными детьми без данного заболевания. В обеих группах высок процент выявления синдрома двигательных нарушений, в т.ч. центральных парезов и параличей, приводящих к формированию детского церебрального паралича. Однако, у детей с ретинопатией недоношенных центральные парезы диагностировались в 1,5 раза чаще, в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). Задержка статико-моторных функций в высоком проценте присутствовала в обеих группах – у 80,8% детей с РН и 70,2% детей без РН ( $p > 0,05$ ).

Гипертензионно-гидроцефальный синдром выявлен у 43,2% недоношенных с ретинопатией и 37,8% недоношенных группы риска ( $p > 0,05$ ). В нашем исследовании у 9 детей диагностирована окклюзионная форма гидроцефалии. Из них у двоих детей врожденная форма гидроцефалии сформировалась вследствие атрезии силвиева водопровода. У остальных окклюзия ликворных путей стала исходом внутрижелудочковых

кровоизлияний. У троих детей данное тяжелое поражение головного мозга сочеталось с развитием ретинопатии.

Синдром вегето-висцеральных дисфункций диагностирован у 73,1% детей с РН и у 66,7% детей без РН ( $p>0,05$ ).

Симптоматическая эпилепсия сформировалась у 5 недоношенных детей из нашей выборки. Трое были из группы детей с РН (5,8%), двое – дети без РН (3,5%) ( $p>0,05$ ).

Сравнивая детей из основной и контрольной группы, мы не получили статистически достоверной разницы по частоте выявления синдрома задержки психо-предречевого развития. В основной группе этот синдром диагностирован у 82,7% детей, в контрольной – у 80,7% детей ( $p>0,05$ ).

В позднем восстановительном периоде ППЦНС при сохраняющейся синдромальной картине появляются некоторые клинические особенности.

Синдром двигательных нарушений во втором полугодии жизни утрачивает свои ведущие позиции. Пирамидная недостаточность сохранялась у 42,3% детей из основной группы и у 47,3% из группы сравнения ( $p>0,05$ ). Миотонический синдром диагностирован в 5,8% и 7% случаев соответственно ( $p>0,05$ ). Грубое нарушение двигательной функции, связанное с органическим поражением центрального мотонейрона сформировалось у 6 детей (5,5%). Количество детей в обеих группах сравнения было равным.

Проявления синдрома вегето-висцеральных дисфункций сохраняются в группе детей с РН у 30,8%, в контрольной группе у 35% ( $p>0,05$ ). Гипертензионно-гидроцефальный синдром в позднем восстановительном периоде ППЦНС достигает субкомпенсации, его симптомы есть у 32,6% детей с РН и у 26,3% контрольной группы.

Синдромы задержки статико-моторного и психо-предречевого развития приобретают ведущее значение и в позднем восстановительном периоде ППЦНС. У большинства детей регистрируется общее недоразвитие экспрессивной речи, элементы дизартрии, бедность словарного запаса.

Задерживается формирование таких когнитивных функций, как внимание и игровая деятельность, эмоции и социальная адаптация. В группе детей с РН синдром задержки статико-моторного развития выявлен в 46,1% случаев, в контрольной группе – в 31,5% ( $p>0,05$ ). Синдром задержки психо-предречевого развития в 57,5% и 63,1% соответственно ( $p>0,05$ ).

В картине позднего восстановительного периода ППЦНС мы не выявили достоверных клинических отличий у детей с ретинопатией. Однако, мониторинг наблюдения показал комплекс отличительных симптомов, характеризующих состояние нервной системы наблюдаемых пациентов при различных стадиях течения ретинопатии. Мы подтвердили, что тяжесть течения ППЦНС соответствует тяжести повреждения сетчатки при РН.

Неврологический осмотр детей с III-V стадиями РН выявил более грубые изменения в двигательной сфере. Центральные парезы конечностей у этой группы детей встречались в 3 раза чаще, чем у детей из группы с РН I-II стадии ( $p<0,01$ ). Задержка формирования статико-моторных функций у детей с РН III-V присутствовала в 100% случаев, а также у 74,1% детей с РН I-II стадии ( $p<0,05$ ). Явления пирамидной недостаточности в 1,5 раза чаще выявлялись у детей с РН I-II стадии. Миотонический синдром достоверно чаще встречается у детей с РН I-II стадии ( $p<0,05$ ).

Формирование наружно-внутренней гидроцефалии в 2 раза чаще происходит в группе пациентов РН III-V стадии (71,4%), чем в группе пациентов с РН I-II стадии (32,2%) ( $p<0,05$ ). Статистических различий по частоте выявления синдрома вегето-висцеральных дисфункций у детей с различными стадиями течения РН нами не установлено.

У всех детей с РН III-V стадии диагностировалось отставание в психическом и речевом развитии, среди детей с РН I-II стадии таких пациентов было 77,4% ( $p<0,05$ ).

Нейросонографическое исследование показало, что у детей с тяжелым перинатальным поражением головного мозга до 3-х месяцев жизни



перивентрикулярная ишемия регистрируется в 100% случаев, что достоверно чаще, чем у детей с ППЦНС средней формы тяжести ( $p < 0,01$ ). У пациентов старше 3-х месячного возраста происходит трансформация перивентрикулярной ишемии в перивентрикулярные лейкомаляционные псевдокисты. Лейкомаляционные кисты сформировались только у пациентов с тяжелой формой перинатальной энцефалопатии в 37,2% случаев ( $p > 0,05$ ). При ППЦНС тяжелой формы в два раза чаще регистрируются усиление пульсации сосудов головного мозга, псевдокисты в сосудистых сплетениях ( $p < 0,05$ ). Гиперэхогенные зоны в таламусе в четыре раза чаще визуализируются при тяжелой форме перинатальной энцефалопатии ( $< 0,01$ ). По частоте формирования наружной и внутренней гидроцефалии у недоношенных детей с различной формой тяжести ППЦНС достоверных различий не получено. Однако доказано, что при тяжелой форме перинатальной энцефалопатии достоверно чаще формируется асимметричная внутренняя гидроцефалия – 26,7%, чем при средней тяжести ППЦНС – 4,3% ( $p < 0,05$ ).

Оценивая результаты нейросонографического исследования у детей с различными стадиями течения РН, мы доказали, что частота встречаемости наружно-внутренней гидроцефалии у детей с РН III-V стадии выше в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Перивентрикулярные лейкомаляции, субэпидемальные изменения в виде псевдокист или гиперэхогенного звучания регистрируются у детей с РН III-V стадии 2,5 раза чаще, чем у детей с РН I-II стадии ( $p < 0,01$ ). Псевдокисты в сосудистых сплетениях визуализировались у 54,8% детей с РН I-II стадии и 66,7% детей с РН III-V стадии ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, данные нейросонографического исследования подтверждают наличие более грубых структурных изменений в головном мозге недоношенных младенцев с тяжелыми формами перинатального поражения ЦНС и тяжелыми стадиями течения ретинопатии, что позволяет судить об общности неблагоприятного влияния перинатальных факторов в формировании этих состояний.

В задачи нашего исследования вошло также определение особенностей нервно-психического развития и становления социальных навыков у недоношенных детей с ретинопатией. Мы использовали модифицированный количественный метод, основанный на шкале оценки нервно-психического развития Г.В. Пантюхиной - К.Л. Печоры - Э.Л. Фрухт (1983 г.). Исследование велось с учетом скорригированного возраста, что позволило нам применить критерии оценки развития ВПФ для доношенных детей.

Рассматривая усредненные показатели для обеих групп сравнения, мы убедились, что в общей массе недоношенные дети с ретинопатией не имеют достоверных отличий по темпам развития высших психических функций от контрольной группы. В обеих группах средняя оценка относит детей к безусловной группе риска по задержке высших психических функций. Однако, при разделении группы детей с ретинопатией недоношенных в зависимости от стадии течения ретинопатии, мы выделили ряд особенностей. Дети, имевшие ретинопатию I-II стадии, не отличались по темпам развития высших психических функций от контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Тогда как у детей с тяжелыми стадиями течения ретинопатии (III, IV, V стад.) суммарная оценка ВПФ была достоверно ниже, и свидетельствовала об общей задержке развития ( $p < 0,05$ ). В первое полугодие жизни прирост психомоторных навыков происходит медленно, во втором полугодии темпы развития значительно возрастают. Скорость приобретения познавательных навыков у слабовидящих младенцев увеличивается за счет развития слухового анализатора, тактильной функции, психомоторной координации. К 1 году грубая задержка развития ВПФ сохранялась у 1 ребенка с РН V стадии, у 1 ребенка с РН III стадии, у 1 ребенка с РН II стадии и у 2-х детей из контрольной группы. При этом во всех пяти случаях она была связана с тяжелым органическим поражением головного мозга. Большая часть детей из обеих групп сравнения вошла в группу риска по задержке развития ВПФ, т.е. имелось отставание на 1-2 эпикризных срока.

Четверть детей с РН I-II стадии и 17,5% детей из контрольной группы имели нормальные показатели развития ВПФ ( $p < 0,05$ ) (рис. 7).

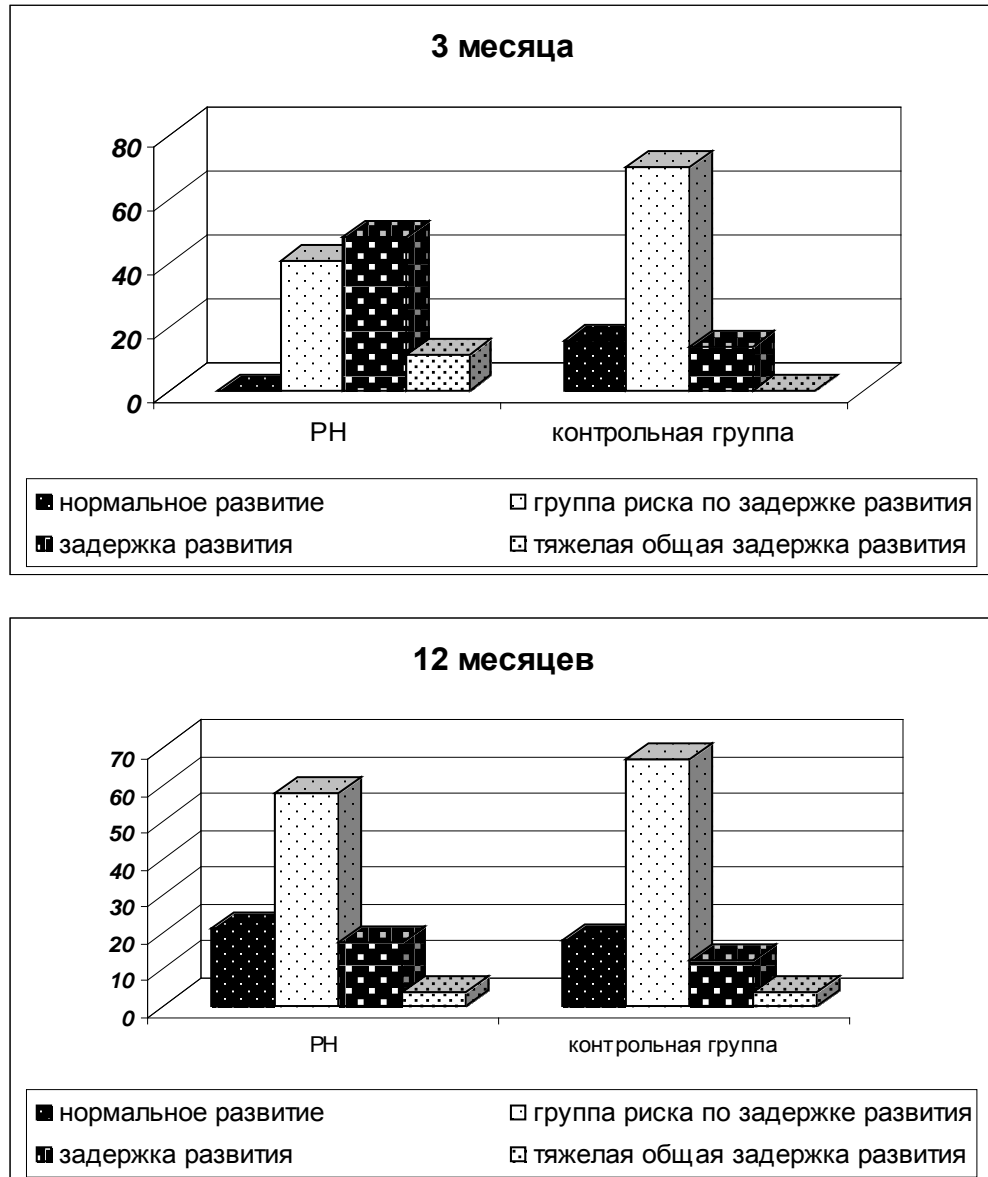


Рис.7 Динамика становления высших психических функций у недоношенных младенцев с ППЦНС, страдающих ретинопатией, %

Мы провели исследование ВПФ по каждому отдельному параметру. Оценка функции зрения представляла для нас наибольший интерес, т.к. при ретинопатии должна была страдать именно эта функция. Установлено, что у детей с ретинопатией в раннем возрасте отставание составляло более чем на 3-4 эпикризных срока, а в возрасте одного года большинство детей с ретинопатией недоношенных имели нормальное зрение ( $p < 0,05$ ).

В первые месяцы жизни недоношенного ребенка мы наблюдали грубую задержку в развитии крупной и мелкой моторики. Достоверно ниже оценка была у детей с ретинопатией ( $p < 0,001$ ). К 1 году задержка становления моторной функции у детей из обеих групп в среднем составляла 1-2 эпикризных срока ( $p > 0,05$ ). Используя нашу методику, мы подтвердили клинические данные, свидетельствующие о том, что у большинства недоношенных детей существует задержка статико-моторного развития.

Рассматривая результаты, полученные нами при оценке функции речи, мы установили, что в большей степени страдает функция активной речи, чем ее понимание. На всех этапах обследования мы получили более низкую оценку формирования активной речи. Причем у детей с ретинопатией недоношенных эта оценка была достоверно ниже, и только к 1 году цифры в обеих группах стали схожими (1,08 баллов у детей с РН и 1,09 баллов у детей без РН). До 1 года средняя оценка функции активной речи у детей с ретинопатией недоношенных была менее одного балла.

Приобретение социальных навыков, развитие способностей к игре у недоношенных детей в 6 и 9 месяцев формировалось с отставанием на 3-4 эпикризных срока в обеих исследуемых группах. К 12 месяцам оно сократилось до 1-2 эпикризных сроков. У недоношенных детей с ретинопатией в первые месяцы жизни преобладали негативные эмоции. Формирование комплекса оживления, способности дифференцировать эмоции у таких детей происходило позднее, чем у детей из группы риска по развитию РН ( $p < 0,002$ ). С 6 месяцев становление эмоций в сравниваемых группах происходило одинаково.

Обобщая полученные данные, можно выделить следующие особенности в развитии ВПФ: наибольшая задержка выявлена в становлении мелкой и крупной моторики, активной речи и эмоциональной сферы, при этом достоверно ниже эти результаты у недоношенных детей с ретинопатией.

Следует отметить, что к 1 году степень отставания от здоровых сверстников значительно снижается и составляет 1-2 эпикризных срока, и

различия между детьми с ретинопатией и без нее исчезают. Исключение составляют дети с тяжелым органическим поражением центральной нервной системы, имеющие грубый дефект в формировании моторных и когнитивных функций.

Нет сомнений, что в становлении высших психических функций наибольшее значение имеет состояние центральной нервной системы. С помощью количественной оценки развития высших психических функций мы установили, что при ППЦНС средней и тяжелой форм тяжести недоношенные дети отстают по темпам приобретения новых навыков. При тяжелой форме течения ППЦНС средняя суммарная оценка показывает общую задержку развития ВПФ у недоношенных детей до 6 месяцев. При средней форме тяжести ППЦНС недоношенные дети входят в группу риска по задержке развития ВПФ. После 6 месяцев различия в балльной оценке ВПФ при различных формах тяжести ППЦНС становятся меньше, достоверной статистической разницы не получено ( $>0,05$ ). В среднем, при ППЦНС тяжелой формы оценка ниже на 2 балла у детей в возрасте 9 месяцев и на 1 балл к 1 году.

Таким образом, к 1 году две трети недоношенных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС достигают нормальных показателей в развитии ВПФ или имеют умеренную задержку на 1-2 эпикризных срока. Однако треть недоношенных с тяжелой перинатальной энцефалопатией сохраняют выраженное отставание в развитии, в т.ч. 8,5% имеют органическое поражение ЦНС.

Подробный анализ клинической картины перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с ретинопатией подтвердил необходимость проведения неврологической реабилитации, с использованием современных нейрометаболических препаратов, а также традиционных методов физиотерапии.

Проведенное нами исследование показало, что и кортексин и танакан дают выраженный клинический эффект в терапии перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей (рис. 8). Эффективность применения кортексина в сравнении с пантогамом в 2,5 раза выше при лечении задержки моторного развития и в 2 раза выше при коррекции задержки в психо-речевом развитии. Танакан в терапии этих синдромов дает положительные результаты в 2 раза чаще, чем пантогам. В лечении гипертензионно-гидроцефального синдрома и кортексин и танакан в 3 раза превышают по эффективности традиционную терапию.

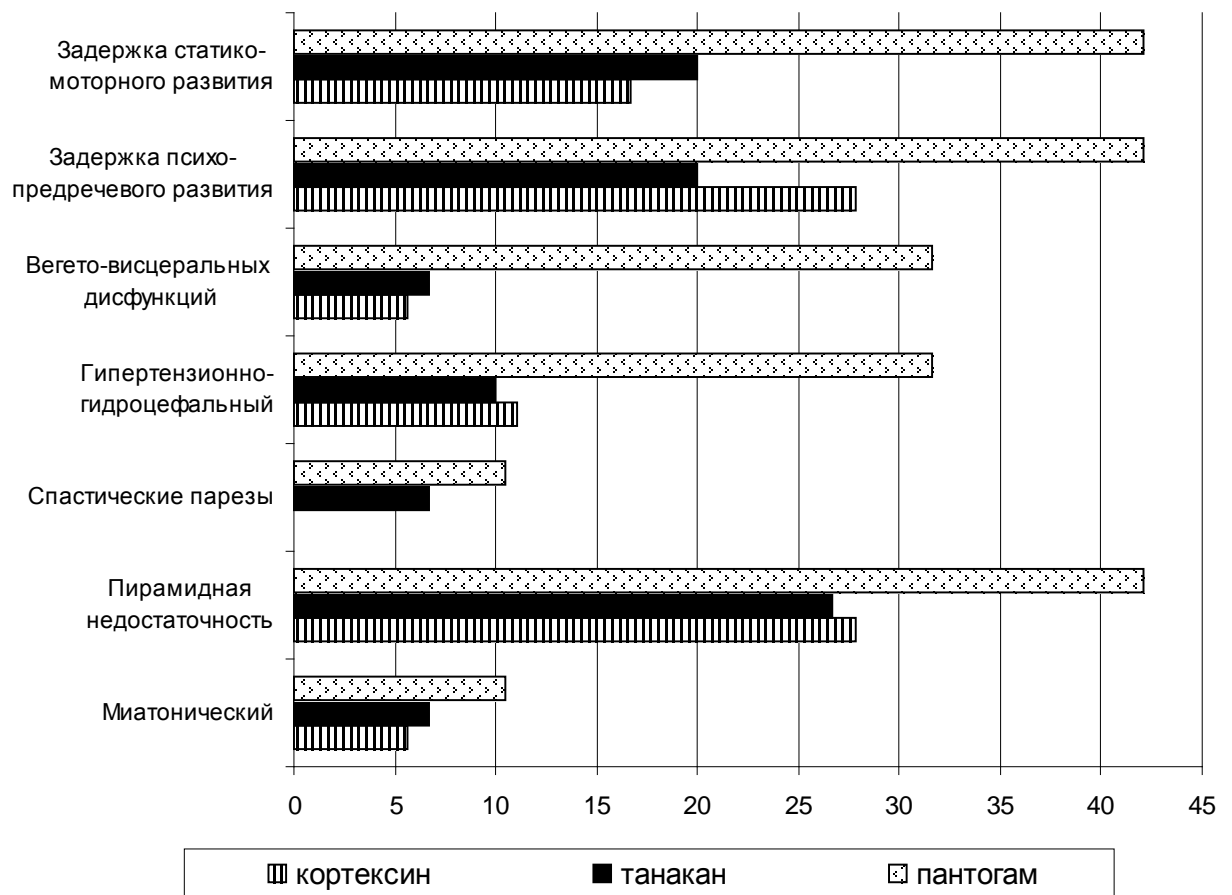


Рис.8 Клинические синдромы ППЦНС у недоношенных младенцев в возрасте одного года, страдающих ретинопатией, в зависимости от метода нейрометаболической терапии, %

Синдром вегето-висцеральных дисфункций диагностировался в 6 раз реже у детей, получавших кортексин, и в 5 раз реже при применении танакана,

чем при терапии пантогамом. Нейрометаболическое действие кортексина и вазоактивное, антиоксидантное влияние танакана позволяют включать эти препараты в курс реабилитации детей с вегето-висцеральными дисфункциями и гипертензионно-гидроцефальным синдромом (рис. 8).

При сравнении препаратов кортексин и танакан между собой достоверной статистической разницы мы не получили ( $p < 0,05$ ).

Применяемый в нашей работе метод количественной оценки становления высших психических функций (ВПФ) у недоношенных детей позволил нам оценить нейрометаболическое действие использованных препаратов. Анкетирование проводилось в возрасте 6-ти (после первого курса лечения), 9-ти (после второго курса) и 12-ти месяцев жизни.

В возрасте 1 года нормальное развитие ВПФ имели четверть детей получавших в своем лечении кортексин или танакан, что в 3 раза превышает результаты после терапии пантогамом ( $p < 0,05$ ). Грубая задержка психомоторного развития сохранялась у 10% детей, получавших традиционную терапию. Общая темповая задержка формирования ВПФ отмечена у 5,6% недоношенных детей с ретинопатией, получавших кортексин и у 7,5%, получавших танакан. В группе детей с РН, в лечении ППЦНС которых использовали пантогам, эта цифра составила 20,5% ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе 25% детей с традиционной терапией имели общее отставание в развитии ВПФ, эта цифра в 4 раза превышает результаты, полученные нами у детей на фоне применения кортексина (5,9%) и танакана (5,0%) ( $p < 0,01$ ).

Рассматривая становление отдельных высших психических функций у недоношенных детей, мы получили лучшую динамику при использовании препаратов кортексин и танакан ( $p < 0,05$ ). Несколько больший терапевтический эффект при коррекции задержки формирования крупной и мелкой моторики, активной речи показал препарат кортексин, что связано с его нейрометаболическим действием ( $p < 0,05$ ). При оценке остальных параметров

развития высших психических функций мы не получили достоверных статистических различий между препаратами кортексин и танакан.

Таким образом, результаты динамического наблюдения клинического течения ППЦНС у недоношенных младенцев, страдающих ретинопатией, подтверждают эффективность применения нейрометаболических препаратов по нивелированию неврологической симптоматики и восстановлению нейропсихического здоровья детей. Полученные данные исследования подтверждены клиническими наблюдениями, нейросонографическим исследованием и нейропсихическим тестированием детей изучаемых групп. Доказана достоверная эффективность препаратов кортексин и танакан в сохранении и восстановлении нейропсихического здоровья недоношенных детей, страдающих ретинопатией.

Большинство недоношенных младенцев, вошедших в наше исследование, к 12 месяцам жизни имели благоприятный исход перинатального поражения ЦНС. 43,2% детей из группы с РН и 36,9% из группы сравнения были неврологически здоровы, в остальных случаях сохранялась резидуальная неврологическая недостаточность. Количество неблагоприятных исходов ППЦНС составило 18,4% – это дети, у которых сформировалась инвалидность. Причинами инвалидности стали: детский церебральный паралич (5,5%), окклюзионная гидроцефалия (8,3%), симптоматическая эпилепсия (4,6%).

Таким образом, в ходе исследования выделены наиболее значимые факторы риска, клинические особенности течения перинатального поражения ЦНС у недоношенных младенцев с ретинопатией, проанализированы его исходы, проведена оценка уровня нервно-психического развития детей на первом году жизни с применением количественной методики, изучена эффективность использования нейрометаболической терапии в коррекции неврологических нарушений.



## ВЫВОДЫ

1. Среди факторов анте- и интранатального периода наибольшее значение для формирования перинатального поражения центральной нервной системы и ретинопатии недоношенных имеет нарушение фетоплацентарного взаимодействия между матерью и плодом, обусловленное возрастом матери старше 35 лет, экстрагенитальной патологией и наличием урогенитальной инфекции. Среди неонатальных факторов риска ведущую роль имеют гестационный возраст, масса тела при рождении и степень недоношенности младенцев.
2. Ведущим клиническим синдромом раннего восстановительного периода перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с ретинопатией является синдром двигательных нарушений (100%). Гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром вегето-висцеральных дисфункций встречаются с одинаковой частотой у недоношенных детей с ретинопатией и без нее. В позднем восстановительном периоде преобладают в равной степени синдромы задержки статико-моторного (46,1%) и психо-предречевого развития (57,5%) ( $p > 0,05$ ).
3. Две трети недоношенных детей с тяжелым перинатальным поражением центральной нервной системы к 1 году достигают нормальных показателей в развитии высших психических функций (19,3%) или имеют умеренную задержку на 1-2 эпикризных срока (51,8%). Однако 28,9% сохраняют выраженное отставание в развитии, обусловленное, в том числе, ретинопатией III-V стадий.
4. Наибольшая задержка развития высших психических функций и социальных навыков у недоношенных младенцев с ретинопатией выявляется в становлении мелкой и крупной моторики, активной речи и эмоциональной сферы, при этом, достоверно ниже эти результаты у недоношенных детей с ретинопатией ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что к 1

году степень отставания от здоровых сверстников значительно снижается и составляет 1-2 эпикризных срока.

5. Благоприятный исход перинатального поражения центральной нервной системы в возрасте 1 года имели 81,6% недоношенных детей. Неблагоприятный исход в виде формирования инвалидности установлен в 18,4% случаев: детский церебральный паралич (5,5%), окклюзионная гидроцефалия (8,3%), симптоматическая эпилепсия (4,6%).
6. В комплексной терапии перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных младенцев целесообразно использование нейрометаболических препаратов (кортексин или танакан), что позволяет по сравнению с пантогамом снизить частоту выявления синдромов двигательных нарушений в 2 раза, гипертензионно-гидроцефальных расстройств в 3 раза, вегето-висцеральных дисфункций в 5 раз. Применение препаратов кортексин и танакан эффективнее в коррекции синдромов задержки статико-моторного и психо-предречевого развития, в сравнении с пантогамом.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Недоношенным детям с перинатальным поражением ЦНС, страдающим ретинопатией, после выписки из отделения патологии новорожденных необходимо комплексное наблюдение педиатра, невролога, офтальмолога в условиях амбулаторно-поликлинической службы. Осмотр невролога и нейросонографическое исследование должны осуществляться в 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни. После 1 года кратность приема может составлять каждые 6 месяцев.

2. В характеристике нервно-психического развития недоношенного ребенка рекомендуется использовать метод количественной оценки уровня становления высших психических функций. Рассматриваются восемь параметров: зрительные и слуховые ориентировочные реакции, эмоции и

социальное поведение, общие движения, действия с предметами, понимание речи, подготовительные этапы активной речи, навыки и умения в процессе кормления. Исследование коэффициента развития у недоношенных детей должно проводиться с учетом скорректированного возраста – это разница между фактическим возрастом и недостающими до доношенного срока неделями гестации. Уровень развития ВПФ рассчитывается в баллах: отсутствие той или иной способности к выполнению того или иного действия в настоящем времени оценивают в 0 баллов, задержку развития способности по сравнению с возрастными нормативами на 2-3 эпикризных срока – 1 балл, наличие исследуемого навыка согласно возрастному нормативу – 2 балла. Далее баллы суммируются. Для детей в возрасте 3 месяцев оценка 14-16 баллов расценивается как вариант возрастной нормы; при оценке в 10-13 баллов детей относят к безусловной группе риска по задержке развития; оценка в 6-9 баллов свидетельствует о задержке развития; группу детей с оценкой менее 6 баллов составляют больные с тяжелой общей задержкой развития. После 6 месяцев в критерии оценки ВПФ добавляется еще один параметр – навыки и умения, поэтому суммарное количество баллов увеличивается. Вариантом нормального развития считается оценка в 16-18 баллов, группа риска по задержке развития – 12-15 баллов, задержка развития – 8-11 баллов, тяжелая общая задержка развития – при оценке ниже 8 баллов. Одним из преимуществ этой методики является возможность дать дифференцированную оценку по каждому из параметров.

3. В комплексной терапии перинатального поражения ЦНС целесообразно использовать препараты кортексин (0,5 мг/кг/сут, 10 внутримышечных инъекций, 2 курса с интервалом 6 месяцев) и танакан (0,25 мл стандартизированного раствора, через рот, 2 раза в день, в течение 2-х месяцев, 2 курса с интервалом 6 месяцев). Использование данных препаратов восстанавливает неврологический дефицит, сокращая число двигательных нарушений в 2 раза, в том числе и тяжелых форм, что позволяет уменьшить

процент инвалидности у таких детей. Доказан высокий эффект этих препаратов в коррекции гипертензионно-гидроцефального синдрома и синдрома вегетовисцеральных дисфункций.

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПФ – высшие психические функции
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ВПФ – высшие психические функции
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НПР – нервно-психическое развитие
- НСГ – нейросонография
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПВИ – перивентрикулярная ишемия
- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
- ПКВ – постконцептуальный возраст
- ППЦНС – перинатальная патология центральной нервной системы
- РН – ретинопатия недоношенных
- СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода
- ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность
- ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Аветисов С.Э.* Влияние различных режимов оксигенации на пролиферативную активность сосудов сетчатки у новорожденных С.Э. Аветисов, С.В. Сдобникова, А.А. Иванов [и др.] // Мат. научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы». - М., 2006. - С. 101 – 102.
2. *Аксенова А.М.* Реабилитация детей раннего возраста после перинатального поражения центральной нервной системы/ А.М. Аксенова // Лечебная физкультура и массаж. - 2006. – № 1. - С. 35 – 40.
3. *Алямовская Г.А.* Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500 г/ Г.А. Алямовская, Е.С. Кешищян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - №3. - С. 20 – 28.
4. *Аронскинд Е. В.* Комплексная система оценки здоровья и прогнозирования исходов у недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.09 / Аронскинд Елена Витальевна; Уральская гос. мед. академия. - Екатеринбург, 2007. - 49 с.
5. *Аронскинд Е.В.* Оптимизация клинико-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Аронскинд Елена Витальевна; Уральская гос. мед. академия. - Екатеринбург, 2000. - 25 с.
6. *Аронскинд Е.В.* Факторы риска прогрессирования ретинопатии недоношенных детей / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун // Мат. региональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». - Екатеринбург, 2004. - С. 56 – 62.
7. *Аронскинд Е.В.* Факторы риска развития перивентрикулярной лейкомаляции недоношенных детей / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун // Мат. IV

всерос. конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2005. - С. 87.

8. *Аронскинд Е.В.* Взаимосвязь тяжелого постгипоксического поражения головного мозга и желудочно-кишечного тракта у глубоконедоношенных детей / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун // Вопросы современной педиатрии: материалы X конгресса педиатров России. – М. - 2006. - Т. 5, № 1. - С. 30.

9. *Аронскинд Е.В.* Проспективное изучение факторов риска развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных детей / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун // Интенсивная терапия – Неонатология. - Екатеринбург, 2006. - № 2. - С. 80 – 82.

10. *Аронскинд Е.В.* Неврологическая заболеваемость детей раннего возраста, перенесших критические состояния периода новорожденности / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун, Э.Ш. Сагутдинова // Мат. Приволжской окружной научно-практической конференции.- Пермь: ПГМА, 2003. - С. 48 –50.

11. *Аронскинд Е.В.* Структурные аспекты полиорганной недостаточности / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун, Н.Н. Кузнецов // Интенсивная терапия в неонатологии. - 2003. - № 2. - С. 2 – 3.

12. *Аскольская Т.Н.* Катамнез детей раннего возраста с тяжелой перинатальной патологией головного мозга на фоне терапии Кортексином / Т.Н. Аскольская, Г.З. Юсупова, Т.А. Бедертдинова [и др.] // Terra Medica. – 2007. - № 2.- С. 40 – 44.

13. *Астапенко А.В.* Применение танакана в неврологической практике / А.В. Астапенко, И.П. Антонов, В.Б.Шалькевич [и др.] // Медицинские новости. – 1999. –№ 1–2. –С. 32 – 33.

14. *Асташева И.Б.* Особенности развития органа зрения и течения ретинопатии недоношенных у глубоконедоношенных детей (родившихся до 28 недель гестации) / И.Б. Асташева, И.И. Аксенова // Российская педиатрическая офтальмология. - 2006. - №1. - С. 36 – 40.

15. *Бадалян Л.О.* Детская неврология: учебн. пособие. / Л.О. Бадалян – М.: МЕДпресс-информ, 2001.- 608 с.
16. *Бадалян Л.О.* Специфические белки нервной ткани в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при коматозных состояниях у детей / Л.О. Бадалян, В.П. Чехонин, Р.Ц. Бембеева // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 1997. - Т. 97, № 1. - С. 41 – 46.
17. *Быженова О.В.* Диагностика психического развития детей первого года жизни / О.В. Быженова. – М., 1986. – 92 с.
18. *Байбарина Е.Н.* Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией / Е.Н. Байбарина, В.В. Зубков, О.И. Михайлова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - № 5. - С. 14 – 19.
19. *Барашнев Ю.И.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз / Ю.И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -1996. - № 2. - С. 29 – 35.
20. *Барашнев Ю.И.* Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз / Ю.И. Барашнев, Н.И. Бубнова, З.Х. Сорокина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -1998. - № 4. - С. 6 – 12.
21. *Барашнев Ю.И.* Компенсаторные возможности центральной нервной системы у недоношенных новорожденных / Ю.И. Барашнев, О.Е. Озерова, М.Г. Вьяскова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 1990. - №11. – С. 49 – 53.
22. *Бахмутова Л.А.* Многофакторный анализ влияния перинатальных факторов риска на рождение недоношенных детей / Л.А. Бахмутова, Н.В. Каширская, М.В. Штепо [и др.] // Мат. Всеросс. научно-практической конференции «Нерешенные проблемы перинатальной патологии». - Нижневартовск, 2005. - С. 8 – 9.



23. *Белоусова Е.Д.* Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича / Е.Д. Белоусова, М.Ю. Никанорова, Е.С. Кешишян [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2001. - № 5. - С. 26–32.
24. *Белоусова Т.В.* Терапия перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей – эффективность кортексина / Т.В. Белоусова // TERRA MEDICA-Кортексин – 2004. - № 1. – С. 5–7.
25. *Бельская Г.Н.* Оценка психомоторного развития детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы / Г.Н.Бельская, И.Н.Зайцева // Неврологический вестник. -2008.- Т. XL, № 3. - С. 33 – 37.
26. *Бернадская М.Э.* Особенности раннего развития недоношенных детей, имеющих критически низкую массу тела при рождении и перинатальные поражения ЦНС / М.Э. Бернадская, Л.В. Грачева, М.И. Фролова // Альманах института коррекционной педагогики РАО. – М., 2003. – 6 (выпуск 4).
27. *Блохина С.И.* Организация офтальмологической помощи недоношенным детям в Свердловской области / С.И. Блохина, Е.А. Степанова, Н.В. Пермякова // Мат. Всерос. научно-практической конференции «Нерешенные проблемы перинатальной патологии». - Нижневартовск, 2005. - С. 99 – 100.
28. *Бочарова Е.А.* Проблемы ранней диагностики и профилактики отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы / Е.А. Бочарова, Н.Г. Корытова, Л.В. Труфанова [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2003. – № 3. - С. 52 – 54.
29. *Булатов В.П.* Состояние здоровья глубоконедоношенных детей до годовалого возраста / В.П. Булатов, Л.Х. Вафин // Казанский медицинский журнал. - 2003. - Том 84, № 1. - С. 58 – 59.
30. *Васильева М.Ю.* Особенности психического развития недоношенных детей первого года жизни /М.Ю. Васильева, А.С. Батуев, Е.А. Вершинина // Психологический журнал. -2009. - № 3. - С. 52 – 62.

31. *Володин Н.Н.* Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин // Фарматека. - 2004. – № 1. - С. 72 – 82.
32. *Володин Н.Н.* Принципы профилактики, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных детей / Н.Н. Володин, Д.Н. Дягтерев, Е.Н. Байбарина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003.– Т. 2, № 4. – С. 43 – 48.
33. *Вельтищев Ю.Е.* Детская инвалидность: медицинские и социальные аспекты, меры профилактики: лекции для врачей / Ю.Е. Вельтищев, Д.И. Зелинская // Приложение к журн. Росс. вестн. перинатол. и педиатр. - М., 2000.- 68 с.
34. *Гельман В.Я.* Медицинская информатика: практикум / В.Я. Гельман. - 2-е изд. - СПб.: Питер, 2002. – 480 с.
35. *Глосная Е.И.* Изменения уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС /Е.И. Глосная, А.С. Петрухин, К.А. Маркевич [и др.] // Педиатрия.- 2004. - № 1. - С. 10 – 15.
36. *Глубоконедоношенный ребенок: пособие для субординаторов, интернов и молодых врачей-акушеров и педиатров / Под ред. П.С. Гуревича, Г.М. Дементьевой.* – Курск: Изд-во. «Курская правда», 1987. – 78 с.
37. *Громова О.А.* Нейрометаболическая фармакотерапия / О.А. Громова. – М.: ЗАО РКИ Северо Пресс, 2000. – 85 с.
38. *Гусев Е.И.* Лекарственные средства в неврологической клинике: руководство для врачей / Е.И. Гусев, А.С. Никифоров, А.Б. Гехт. – М.: МЕДПресс-информ, 2003. – 416 с.
39. *Дворяковский И.В.* Церебральная гемодинамика у недоношенных детей с перинатальным поражением мозга по данным доплеровской эхографии / И.В. Дворяковский, О.А. Сударова, Г.М. Дворяковская // Вопр. охр. матер. и детства. - 1990. – № 1. – С. 11 – 14.

40. *Дементьева Г.М.* Недоношенность: факторы риска ретинопатии недоношенных / Г.М. Дементьева, Л.В. Коголева, М.И. Фролова // Мат. симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». - М., 2000. – С. 19 – 24.
41. *Дементьева Г.М.* Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы / Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.И. Фролова // Педиатрия. - 2004. - № 3. - С. 60 – 66.
42. *Диспансерное* наблюдение за недоношенными детьми первых двух лет жизни на педиатрическом участке: методические рекомендации для врачей / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун. - Екатеринбург, 2006. – 34 с.
43. *Ежова Н.Ю.* Факторы риска и прогнозирование ретинопатии недоношенных / Н.Ю. Ежова // Российский медицинский журнал. - 2000. - №5. - С. 30 – 33.
44. *Журба Л.Г.* Нарушения психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Г. Журба, Е.М. Мастюкова. – М.: Медицина, 1981.- 272 с.
45. *Здоровье* недоношенных детей раннего возраста: монография для специалистов / О.П. Ковтун, Е.В. Аронскинд, И.А. Тузанкина. – Екатеринбург: УГМА, 2008. - 176 с.
46. *Зубарева Е.А.* Ультразвуковая диагностика перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга / Е.А. Зубарева, Е.А. Улезко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2005. - № 2. - С. 92 – 100.
47. *Зыков В.П.* Синдром двигательных расстройств восстановительного периода перинатальных поражений нервной системы / В.П. Зыков // Русский медицинский журнал. - 2006. – № 1. - С. 76 – 79.
48. *Избранные* лекции по неврологии детского возраста / Под ред. О.П. Ковтун, О.А. Львовой. – Екатеринбург: УГМА, 2009. – 536 с.
49. *Казьмина Л.В.* Психоневрологические исходы и возможности раннего прогнозирования у детей, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию в период новорожденности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09/ Казьмина

Людмила Викторовна; Московская гос. мед. акад. им. Сеченова. - М., 1992. - 24 с.

50. *Катаргина Л.А.* Актуальные проблемы ретинопатии недоношенных на современном этапе / Л.А. Катаргина, А.В. Хватова // Мат. научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы».- М., 2006. – С. 113 – 117.

51. *Катаргина Л.А.* Задачи и проблемы организации раннего выявления и лечения ретинопатии недоношенных / Л.А. Катаргина, Л.В. Коголева // Мат. региональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». - Екатеринбург, 2004. - С. 10 – 15.

52. *Катаргина Л.А.* Ретинопатия недоношенных у детей с массой тела при рождении менее 1000 г / Л.А. Катаргина, П.П. Скрипец // Мат. симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». - М., 2000. - С. 39 – 41.

53. *Кафарская К.О.* Неонатальные аспекты факторов риска и прогнозирование ретинопатии у глубоконедоношенных детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Кафарская Кира Олеговна; ФГУ "Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии". - М., 2005. - 126 с.

54. *Коголева Л.В.* Состояние зрительного анализатора у детей с рубцовыми стадиями ретинопатии недоношенных / Л.В. Коголева, А.А. Кривошеев, Е.Л.Шуватова // Мат. научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии». - М., 1997. – С. 97 – 99.

55. *Кортексин* - пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. - СПб.: Наука, 2005. - 224 с.

56. *Кортексин* в нейрорепедиатрии: методические рекомендации / Н.П. Шабалов, Т. Н. Платонова, А. П. Скоромец. - СПб., 2006. - 64 с..

57. *Кузнецова А.В.* Эффективность кортексина в комплексной терапии недоношенных новорожденных в критическом состоянии, обусловленном поражением центральной нервной системы и респираторного тракта

- перинатального генеза / А.В. Кузнецова, Л.А. Большакова, А.А. Бабинцева [и др.] // Неврологический вестник. – 2008. – Т. XL, вып. 3. – С. 38 – 41.
58. *Кулакова М.В.* Лазеркоагуляция сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных с различными вариантами течения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Кулакова Марина Владимировна; УГМА. – Екатеринбург, 2007. – 135 с.
59. *Куцая Е.Г.* Нейропсихологический мониторинг здоровья и реабилитация детей с герпесвирусными инфекциями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09, 14.00.13/ Куцая Елена Георгиевна; УГМА. – Екатеринбург, 2006. – 204 с.
60. *Лозовская Л.С.* Этиологическая связь ретинопатии недоношенных с врожденной смешанной вирусной инфекцией / Л.С. Лозовская, О.В. Парамей, И.М. Охотникова [и др.] // Мат. симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». - М., 2000. - С. 27 – 31.
61. *Малиновская О.Н.* Факторы риска формирования прогноз детского церебрального паралича и эпилептических синдромов у недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.00.09/ Малиновская Ольга Николаевна – Москва, 2004 – 25 с.
62. *Медведев М.И.* Факторы риска формирования отдельных форм ДЦП у детей разного гестационного возраста / М.И. Медведев, М.С. Ефимов, Д.Н. Смирнов [и др.] // Мат. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М, 2005. – С. 124 – 126.
63. *Мосин И.М.* Офтальмологическая симптоматика у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией / И.М. Мосин, Л.К. Мошетова, Н.В. Славинская [и др.] // Вестник офтальмологии. - 2005. - № 2. - С. 13 – 19.
64. *Николаева Г.В.* Профилактика ретинопатии у недоношенных детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Николаева Галина Викторовна; ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования.- М., 2008.- 121 с.

65. О Координационном совете Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по повышению эффективности акушерско-гинекологической помощи и медицинской помощи детям до года жизни: приказ Минздравсоцразвития России от 20 октября 2008 г. №576 [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения и социального развития РФ. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/731>. - 18.06.2009.
66. *Ратнер А.Ю.* Неврология новорожденных / А.Ю. Ратнер. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006.- 368 с.
67. *Пальчик А.Б.* Эволюционная неврология / А.Б. Пальчик. - СПб.: Питер, 2002. - 383 с.
68. *Парамей О.В.* Комбинированное поражение структур глаза и головного мозга у детей при ретинопатии недоношенных / О.В. Парамей, Е.И. Сидоренко, А.В. Горбунов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -1999. - № 6. - С. 17 – 19.
69. *Парамей О.В.* Заболевания глаз у детей с патологией перинатального периода: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08/ Парамей Ольга Владимировна; ГУ Научный центр здоровья детей РАМН - М., 1999. - 47с.
70. Пат. 2358656 Российская Федерация, МПК С1 А61В 10/00 (2006.01). Способ диагностики ретинопатии недоношенных IV-V стадий/ Аронскинд Е.В., Шершнев В.Н.; заявитель и потребитель Уральская государственная медицинская академия. - N2007148117/14; заявл. 26.12.07; опубл. 20.06.09, бюл. № 17.
71. *Пептидная* нейропротекция / Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. – СПб.: Наука, 2009. – 256 с.
72. *Перинатальная* неврология / Под ред. Ю.И. Барашнева. - М.: Триада-Х, 2001. - 640 с.
73. *Петрушина А.А.* Роль структурно-функциональных нарушений клеточных мембран в клинико-патогенетических проявлениях перинатальной

гипоксии у новорожденных, пути коррекции / А.А. Петрушина, Е.В. Левитина, М.Ш. Халитов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2000. - № 1. - С. 22 – 23.

74. *Принципы* ранней диагностики, профилактики и лечения ретинопатии у недоношенных детей: методические рекомендации / Под ред. Н.Н. Володина. - М.: МЗ РФ, 2006. - 18 с.

75. *Пронин И.Н.* Перивентрикулярная лейкомаляция у новорожденных / И.Н. Пронин, М.Б. Втюрина, В.Н. Корниенко // Медицинская визуализация. – 2005. - № 2.- С. 82 – 89.

76. *Сахарова Е.С.* Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2002. - № 4. - С. 20 - 24.

77. *Сахарова Е.С.* Психомоторное развитие глубоконедоношенных детей с тяжелой ретинопатией / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 5. - С. 10 – 13.

78. *Сайдашева Э.И.* Ретинопатия недоношенных: итоги пятилетнего опыта работы в условиях городского неонатального центра / Э.И. Сайдашева // Российская педиатрическая офтальмология. - 2009. - № 4. – С. 4 – 7.

79. *Сайдашева Э.И.* Факторы риска, прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика ретинопатии недоношенных: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Сайдашева Эльвира Ирековна; БГМУ. – Уфа, 1998. - 183 с.

80. *Сайдашева Э.И.* Ретинопатия недоношенных детей / Э.И. Сайдашева, М.Т. Азнабаев, Э.Н. Ахмадеева. – Уфа.: Здравоохранение Башкортостана, 2000. - 180 с.

81. *Сайдашева Э.И.* Избранные лекции по неонатальной офтальмологии / Э.И. Сайдашева, Е.Е. Сомов, Н.В. Фомина. - СПб.: Нестор-История, 2006. - 270 с.

82. Сафонов А.Б. Перивентрикулярная лейкомаляция у новорожденных / А.Б. Сафонов, С.Ц. Васильев, А.Б. Круглов // Педиатрия. -1996. - № 1. - С. 80 – 82.
83. Семенов И.В. Вопросы этиопатогенеза детского церебрального паралича: [Электронный ресурс] / И.В. Семенов // Реферативный обзор состояния проблемы (по литературным источникам до 1999 г.). – 2000. - 557 с. Режим доступа: <http://www.medliter.ru/?page=get&id=013934>. - 13.10.2009.
84. Сергиенко Е.А. Развитие психических функций у детей с ретинопатией недоношенных в течение первого года жизни / Е.А. Сергиенко, Л.А. Катаргина // Мат. симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных».- М., 2000. – С. 116 – 119.
85. Сидоренко Е.И. Факторы риска и прогнозирование ретинопатии недоношенных / Е.И. Сидоренко, И.И. Аксенова, В.П. Гераськина [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2000.- № 5.– С.30 – 33.
86. Сидоренко Е.И. Анализ частоты ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах Москвы / Е.И. Сидоренко, И.Б. Асташева, И.И. Аксенова [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. - 2009. - № 4. – С. 8 – 11.
87. Сидоренко Е.И. Особенности органа зрения недоношенного ребенка / Е.И. Сидоренко, М.Р. Гусева, И.И. Аксенова [и др.] // Вестник офтальмологии. - 1999.- № 4.- С. 11 – 14.
88. Сидоренко Е.И. Взаимосвязь перивентрикулярной лейкомаляции и ретинопатии у недоношенных детей / Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева, В.А. Непомнящих // Российская педиатрическая офтальмология. - 2009. - № 3. - С. 24 – 26.
89. Скворцов И.А. Роль перивентрикулярной области мозга в нейроонтогенезе (в норме и при ДЦП) / И.А. Скворцов // Альманах «Исцеление». – М., 1995. – Вып. 2. – С. 138 – 156.



90. *Скворцов И.А.* Морфо-функциональные корреляции при ДЦП / И.А. Скворцов, О.В. Степанянц, О.Н. Тарасова // Мат. IX Всероссийского съезда неврологов. – Ярославль, 2006. – С. 217.
91. *Скворцова В.И.* Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В.И. Скворцова // Вестник РАМН. - 2003. - № 11. С. 74 – 80.
92. *Степанова Е.А.* Система организации офтальмологической помощи недоношенным детям в Свердловской области / Е.А. Степанова, С.А. Коротких // Мат. региональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». - Екатеринбург, 2004.- С. 51-53.
93. *Студеникин В.М.* Перинатальные поражения нервной системы и их исходы [Электронный ресурс] / В.М. Студеникин, О.И. Маслова, Л.Г. Хачатрян. - Электрон. дан. - М.: НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН, 2003. – Режим доступа: <http://www.diamedcom.ru/php/content.php?group=1&id=3865>. – 15.03. 09.
94. *Суханова Л.П.* Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период / Л.П. Суханова. - М.: "Канон+ Реабилитация", 2006. - 272 с.
95. *Сухоруков В.С.* Нарушение клеточного обмена у детей / В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2002. - № 5. - С. 44 – 50.
96. Тезисы выступления министра Т.А. Голиковой "О выполнении в 2007-2009 годах мероприятий плана реализации Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, направленных на улучшение состояния здоровья женщин, детей и подростков" [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения и социального развития РФ. URL - Режим доступа: <http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/52>. - 05.04.09.
97. *Терещенко А.В.* Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных/ А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова [и др.] // Офтальмохирургия. - 2008.- № 1.- С.32 – 34.

98. *Терещенко А.В.* Роль мониторинга ретинопатии недоношенных в Центральном регионе России / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. - 2008. - № 3. - С. 4 - 7.
99. Ультразвуковые методы исследования в неонатологии: учебное пособие / Под ред. Л.И. Ильенко, Е.А. Зубаревой. - М.: РГМУ – РМАПО, 2003. - 108 с.
100. *Умнов В.В.* Нейроанатомические изменения у детей с диплегической формой детского церебрального паралича / В.В. Умнов, Е.В. Мажарцева, Н.И. Ананьева // Травматология и ортопедия России. – 2007. – № 2 (44). – С. 70 – 73.
101. *Федорова Л.А.* Программа, направленная на улучшение качества жизни недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Л.А. Федорова, А.М. Пулин, Э.К. Цыбулькин // Мат. 5-го международного Украинско-Баварского симпозиума «Медико-социальная реабилитация детей с органическими поражениями нервной системы». - Киев, 2001. - С. 197-200.
102. *Федорова Л.А.* Катамнез детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Л.А. Федорова, А.М. Пулин // Новые методы, диагностики, лечения, реабилитации и медико-организационные проблемы педиатрии: сб. научн. тр.– СПб., 2003. - С. 109-111.
103. *Фомина Н.В.* О роли гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных / Н.В. Фомина, Л.Н. Софронова, В.В. Зятин // Мат. научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы».- М., 2006. – С. 151-152.
104. *Фомичев М.В.* Респираторная поддержка в неонатологии: учеб. пособие / М.В. Фомичев. – Екатеринбург: Уральское издательство, 2002. – 134 с.
105. *Фролова М.И.* Организация специализированной офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в условиях отделения для выхаживания недоношенных детей // М.И. Фролова, А.В. Хватова, Г.М. Дементьева [и др.] // Мат. юбилейной научной конференции, посвященной 70-

летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии «Современные проблемы детской офтальмологии».- СПб.: Пиастр, 2005.- С. 185 – 186.

106. *Фрухт Э.Л.* Методы диагностики нервно-психического развития детей раннего возраста / Э.Л. Фрухт, Г.В. Пантюхина, К.Л. Печера. – М.: ВУНМЦ, 1996. – 272 с.

107. *Фрухт Э.Л.* Сравнительный анализ шкал развития детей первого года жизни / Э.Л. Фрухт, Р.В. Тонкова-Ямпольская, В.А. Доскин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. - № 2. - С. 39 – 43.

108. *Хватова А.В.* Основные причины слепоты и слабовидения у детей и пути их профилактики / А.В. Хватова // Мат. научно-практической конференции «Профилактика слепоты и слабовидения». – М., 1996. - С. 3–12.

109. *Хватова А.В.* Состояние и перспективы исследований по проблеме ретинопатии недоношенных / А.В.Хватова, Л.А.Катаргина // Мат. симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». - М. - 2000. - С.3 – 16.

110. *Худякова Е.В.* Особенности церебральной гемодинамики у глубоконедоношенных новорожденных детей по данным ультразвуковой доплерографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Худякова Елена Владимировна; УГМА. - Екатеринбург, 2003. – 25 с.

111. *Шабалов Н.П.* Ноотропные и нейропротективные препараты в детской неврологической практике / Н.П. Шабалов, А.А. Скоромец, А.П. Шумилина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2001. - №1.- С. 24 – 29.

112. *Шилко В.И.* Опыт реабилитации недоношенных детей с перинатальным поражением мозга / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, Н.П. Попова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. - № 2. – С. 43 – 47.

113. *Шмаков А.Н.* Кортексин, как компонент интенсивной терапии у детей с острой церебральной недостаточностью / А.Н. Шмаков, Д.И. Галиуллина, С.В. Данченко // Медицинский вестник. – 2007. - № 29. - С. 16 – 17.

114. *Шпрах В.В.* Танакан в лечении перинатальных повреждений центральной нервной системы / В.В. Шпрах, С.Б. Саютина, Т.В. Ремезова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2000. - № 3. - С. 33 – 35.
115. *Яцык Г.В.* Нервно-психическое развитие глубоконедоношенных детей / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова, Е.И. Токовая // Детский доктор. -2001. - № 3. - С. 8-10.
116. *Яцык Г.В.* Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела / Г.В. Яцык // Вестн. РАМН. - 2008. - № 12. - С. 41 – 44.
117. *Akkoyun I.* Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity / I. Akkoyun, S. Oto, G. Yilmaz [et al.] // J. AAPOS. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 449 – 453.
118. *Allegaert K.* Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBal study / K. Allegaert, K. De Koen, H. Devlieger [et al.] // British Journal of Ophthalmology. - 2004. - № 88. - P. 239 – 242.
119. *Alon T.* Vascular endothelial growth factor as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity / T. Alon, I. Hemo, A. Itin [et al.] // Nature Medicine. – 1995. - № 1. - P. 1024 – 1028.
120. *American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology.* Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity // Pediatrics. - 2001. - Vol. 108. - P. 809 – 811.
121. *Ann Hellstrom.* Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening / A. Hellstrom, AL Hard, E. Engstrom [et al.] // Pediatrics. - 2009. – Vol. 123 (4). - P. 638 – 645.
122. *Anderson P.J.* Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm / P.J. Anderson, L.W. Doyle // Semin Perinatol. – 2008. - № 32 (1) – P. 51–58.

123. *Anderson R.E.* Free radicals and ocular disease / R.E. Anderson, F.L. Kretzer, L.M. Rapp // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1994. – Vol. 366. – P. 73 – 86.
124. *Auguet M.* Effects of Ginkgo biloba extract rabbit isolated blood vessels / M. Auguet, F. Clostre, P. Braquet // *Cerebral ischemia* / Eds. A. Bes, P. Braguet [et al.]. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – P. 347 - 354.
125. *Aylward G.P.* Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely / G.P. Aylward // *J. Dev Behav Pediatr.* – 2005. - № 26 (6). – P. 427 – 440.
126. *Bartes D.B.* Population based study on the outcome of small for gestational age newborns / D.B. Bartes, L. Kreienbrock, O. Dammann [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. 53 – 59.
127. *Banker B.* Periventricular leucomalacia of infancy / B. Banker, J. Larroche // *Arch. Neurol.* – 1962. – № 7. – P. 386 - 410.
128. *Bossi E.* Retinopathy of prematurity / E. Bossi, F. Koerner // *Intensive Care Med.* – 1995. – Vol. 21, № 3. – P. 241-246.
129. *Central Role of Microglia in Neonatal Excitotoxic Lesions of the Murine Periventricular White Matter*/ S.L. Tahraoui, S. Marret, C. Bodenant [et al.] // *Brain. Pathology.* - 2001. - Vol. 11. - P. 56 – 71.
130. *Cerebral oxygen metabolism in newborns* / D.G. Altman, J.M. Perlman, J.J. Volpe [et al.] // *Pediatrics.* - 1993. - Vol. 92, №1. - P. 99 – 104.
131. *Ciechan J.* Progress in Retinopathy of prematurity/ J. Ciechan // Kugler Publications, 1997 – P. 97.
132. *Cioni G.* Neuromiaging and functional outcome of neonatal leukomalacia / G. Cioni // *Behav. Brain Res.* – 1992. – Vol. 49, №1. – P. 7-19.
133. *Clemett R.* Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity / R. Clemett, B. Darlow // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1999. - Vol. 10, № 3. - P. 155 – 163.
134. *Committee for the classification of retinopathy of prematurity: an international classification of retinopathy of prematurity* // *Arch. Ophthalmol.* — 1987. – Vol. 105, № 7. – P. 906-912.

135. *Conrath J.G.* Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants /J.G. Conrath, E.J. Hadjadj, O. Forzano // *J. of Pediatrics Ophthalmology and Strabismus.* – 2004. – Vol. 41. – P. 31 –34.
136. *Davis A.M.* The role of neurotrophics in the developing nervous system / A.M. Davis // *J. Neurobiol.* - 1994. – Vol. 25. – P. 1334-1345.
137. *Fawer C.* Periventricular leucomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants / C. Fawer, P. Deibolt, A. Calame // *Arch. Dis. Child.* – 1987. – № 62. – P. 30-36.
138. *Fenichel G.M.* Neonatal Neurology/ G.M. Fenichel. - New York: New York: Churchill Livingstone, 2007 – 231 p.
139. *Fielder A.R.* The development of retinal vessels and the pathogenesis of ROP/ A.R. Fielder // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* - 2000. - № 6. - P. 114 – 116.
140. *Fielder A.R.* Retinopathy of prematurity / A.R. Fielder // *Clinical Risk.* – 1997. - Vol. 3. - P. 47-51.
141. *Fielder A.R.* Retinopathy of prematurity: clinical aspects / A.R. Fielder, J.P. Reynolds // *Seminars in neonatology.* – 2001. - Vol. 6. - P. 461-475.
142. *Gallo J.E.* Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity / J.E. Gallo, L. Jacobso, U. Broberger // *Acta. Paediatr.* - 1993. – Vol. 82, № 10. – P. 829-834.
143. *Gaynon M.W.* Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity / M.W. Gaynon, D.K. Stevenson, P. Sunshine [et al.] // *J. Perinatol.* – 1997. – Vol. 176. – P. 434 –438.
144. *Gibson D.L.* Retinopathy of prematurity – induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic / D.L. Gibson, S.B.Sheps, S.H. Uh [et al.] // *Pediatrics.* - 1990. – Vol. 86. – P. 405-412.
145. *Gilbert C.* Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs / C. Gilbert, A. Fielder, L. Gordillo [et al.] // *Pediatrics.* - 2005. – Vol. 115 (5). - P. 518-525.

146. *Gluckman P.D.* Growth factors and perinatal asphyxia /P.D. Gluckman, E.J. Beilharz, B.M. Johnson // *Dev Endocrinol.* – 1994. - № 6. – P. 185-188.
147. *Goldenberg R.L.* Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams [et al.] // *Lancet.* – 2008. – № 371 - P. 75–84.
148. *Haines L.* Retinopathy of Prematurity in the UK, I: the organization of services for screening and treatment / L. Haines, A.R. Filder, J.I. Pollock [et al.] // *Eye.* - 2002. – Vol. 16. - P. 33-38.
149. *Hatten M.E.* Central nervous system neuronal migration / M.E. Hatten // *Ann. Rev. Neurosci.* - 1999. - № 22. - P. 511 – 539.
150. *Hellstrom A.* Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity / A. Hellstrom, C. Perruzzi, M. Ju // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – № 98. – P. 5804 – 5808.
151. *Hikino S.* Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-1 and GH / S. Hikino, K. Ihara, J. Yamamoto // *Pediatr. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 732 –736.
152. *Hintz S.R.* Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants / S.R. Hintz, M. O'Shea // *Semin Perinatol.* – 2008. – № 32 (1) - P.11–19.
153. *Karna P.* Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study / P. Karna, J. Muttineni, L. Angell [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 18.
154. *Keith C.G.* Rethinopathy of prematurity in extremely low birth weigth infants / C.G. Keith, L.W. Doyle // *Pediatrics.* - 1995. - Vol. 95, № 1. - P. 42 – 45.
155. *Kennedy J.* Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks gestation: 3 years pre- and postsurfactant / J. Kennedy, D.A. Todd, J. Watts [et al.] // *J. of Pediatrics Ophthalmology and Strabismus.* - 1997. – Vol. 34. – P. 289 – 292.
156. *Kim T.* Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity / T. Kim, J. Sohn, S. Pi [et al.] // *Pediatric and perinatal Epidemiology.* – 2004. – № 18. – P. 130-134.

157. *Langhoff-Roos J.* Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study / J. Langhoff-Roos, U. Kesmodel, B. Jacobsson [et al.] // *BMJ*. – 2006. - № 332. – P. 937–939.
158. *Lee P.* Ocular neovascularization: an epidemiologic review / P. Lee, C.C. Wang, A.P. Adamis // *Surv. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 43, № 3. – P. 245 – 269.
159. *Leech R.W.* Subependymal and intraventricular Hemorrhages in the newborn / R.W. Leech, P. Kohlen // *Am. J. of Pathology*. – 1997. – № 77. – P. 465-476.
160. *Leske D.A.* The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP / D.A. Leske, J. Wu, M.P. Fautsch [et al.] // *Mol. Vis.* – 2004. – Vol. 21, № 10. – P. 43-50.
161. *Marro P.J.* The Etiology and pharmacologic Approach to Hypoxicischemic Encephalopathy in the Newborn / P.G. Marro // *Neo Reviews*. – 2002 .- Vol. 3, № 6. - P. 99 – 107.
162. *McElrath T. F.* Maternal Antenatal Complications and the Risk of Neonatal Cerebral White Matter Damage and Later Cerebral Palsy in Children Born at an Extremely Low Gestational Age / T.F. McElrath, E.N. Allred, K.A. Boggess [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 170, №7. – P. 819 - 828.
163. *Murata Y.* Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leucomalacia / Y. Murata, A. Itakura, K. Matsuzawa [et al.] // *Brain and Development*. – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 17-21.
164. *North P.E.* Retinal neovascular markers in retinopathy of prematurity: etiological implications / P.E. North, D.C. Anthony, T.L. Young [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. - № 87 (3) – P. 275–278.
165. *Onofrey C.B.* The outcome of retinopathy of prematurity: screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive program / C.B. Onofrey, W.J. Feuer, J.T. Flynn // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, № 1. – P. 27-34.
166. *Perlman J.M.* Strategies for the management of neonatal hypoxic-ischemic brain injury / J.M. Perlman // *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. – 2008. - № 3. – P. 379-390.



167. *Perlman J.M.* Intraventricular hemorrhage / J.M. Perlman // Workbook in practical neonatology / Eds. Polin and Yoder. - Third Edition. - N.Y., 2000. - P. 370-391.
168. *Prognostic factors* in the natural course of retinopathy of prematurity / D.B. Schaffer, E.A. Palmer, D.F. Plotsky [et al.] // Ophthalmology. - 1993. - Vol. 100. - P. 230 -237.
169. *Provis J.M.* Development of the primate retinal vasculature. Progress in Retinal and Eye / J.M. Provis // Research. - 2001. - Vol. 20. - P. 799-821.
170. *Reynolds J.D.* Evidence-based screening for retinopathy of prematurity: natural history data from CRYO-ROP and LIGHT-ROP Studies / J.D. Reynolds, V. Dobson, G.E. Quinn [et al.] // Archives of Ophthalmology. - 2002. - Vol. 120. - P. 1470 - 1476.
171. *Richardson B.S.* Fetal adaptive responses to hypoxemia / B.S. Richardson // Pediatrics and Perinatology: The scientific basis / Ed. by P.D. Gluckman, M.A. Heymann-Arnold. - London, 1996. - P. 228-233.
172. *Roth S.C.* Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia and neuro developmental outcome and brain grow that one year / S.C. Roth, D. Azzopardi, A.D. Edwards // Dev. Med. Child. Neural. - 1992. - № 32. - P. 285 - 293.
173. *Roy M.S.* Effect of early reduced light exposure on central visual development in preterm infants / M.S. Roy, C. Caramelli, J. Orquin [et al.] // Act. Paediatr. - 1999. - Vol. 88. - № 4. - P. 459-461.
174. *Saliba E.* Cerebral white matter damage in the pre-term infant: pathophysiology and risk factors / E. Saliba, S. Marret // Semin. Neonatol. -2001. - Vol. 6. - P. 121-133.
175. *Smith L.E.* IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant / L.E. Smith // Biol. Neonat. - 2005. - № 88. - P. 237-244.
176. *Smith L.E.* Pathogenesis of retinopathy of prematurity / L.E. Smith // Acta Paediatrica Supplement. - 2002. - Vol. 437. - P. 26 - 28.

177. *Termote J.* The incidence of visually impaired children with retinopathy of prematurity and their concomitant disabilities / J. Termote, N.E. Schalif-Delfos, A.R.T. Donders [et al.] // *J. of the American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* - 2003. - Vol. 7. - P. 131 – 136.
178. *Tin W.* Giving small babies oxygen: 50 years of uncertainty / W. Tin, U. Wariyar // *Seminars in Neonatology.* - 2002. - Vol. 7. - P. 361 – 367.
179. *Tracy S.K.* Spontaneous preterm birth of liveborn infants in women at low risk in Australia over 10 years: a population-based study / S.K. Tracy, M.B. Tracy, J. Dean // *BJOG.* - 2007. - № 114. - P. 731–735.
180. *Vohr B.R.* Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994 / B.R. Vohr, L.L. Wright, A.M. Dusick [et al.] // *Pediatrics.* - 2000. - Vol. 105, № 6. - P. 1216–1226.
181. *Volpe J.J.* Neurobiology of periventricular leucomalacia in the premature infant / J.J. Volpe // *Pediatr. Res.* - 2001. - Vol. 50, № 5. - P. 553 – 562.
182. *Volpe J.J.* Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment. Retard. Dev. Desabil.* / J.J. Volpe // *Res. Rev.* - 2001. - Vol. 7, № 1. - P. 56 – 64.
183. *Wachtel R.C.* Cat/Clamc: A Tool for the Pediatric Evaluation of Infants and Young Children with Development Delay / R.C. Wachtel, B.K. Shapiro, F.P. Palmer [et al.] // *Clin. Pediatr.*-1994. - № 80. - P. 54-60.
184. *Wheatley C.M.* Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding / C.M. Wheatley, J.L. Dickinson, D.A. Mackey [et al.] // *Archives of Disease in Childhood.* - 2002. - Vol. 86. - P. 696 – 700.
185. *Williams C.E.* Pathophysiology of perinatal asphyxia / C.E. Williams, E.C. Mallard, W.K.M. Tan [et al.] // *Ginerinatol.* - 1993. - № 20. - P. 305 – 312.
186. *Wood N.S.* The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth / N.S. Wood, K. Costeloe, A.T. Gibson [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2005. - Vol. 90, № 2. - P. 134–140.

187. *Wood N.S.* Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth / N.S. Wood, N. Marlow, K. Costeloe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 6. – P. 378–84.

**Оценка развития высших психических функций и социальных навыков детей первого года жизни**

3 месяца	сенсорная активность	зрение	Зрительное сосредоточение
		слух	Ищущие повороты головы на звук
	моторика	крупная	Вертит головой, поворачивается на бок, поднимает голову и грудь с опорой на руки
		мелкая	Свободно сжимает и разжимает кулак, держит игрушку, играет пальцами
	речь	активная	«Гукает», если с ним говорить
		пассивная	«Гукает»
	эмоции	Ищет глазами взрослого, омплекс оживления	
поведение, социальная адаптация	Улыбается и гулит в ответ		
6 месяцев	сенсорная активность	зрение	Отличает близких от чужих
		слух	Различает строгую и ласковую интонации
	моторика	крупная	Переворачивается на живот, захватывает ногу, сидит
		мелкая	Берет игрушку, захватывает в кулак, щипцовый захват
	речь	активная	Отдельные слоги, лепет, визг, смех в голос
		пассивная	Первая реакция на вопрос где? кто?
	навыки, умения	Ест с ложки, пьет из чашки	
	эмоции	Дифференцированные положительные и отрицательные реакции	
	поведение, социальная адаптация	Дифференцированные реакции на «чужих» и «своих», узнает близких, знает свое имя	

9 месяцев	сенсорная активность	зрение	Эмоциональная окраска взгляда
		слух	Дифференцированная реакция на музыкальные звуки
	моторика	крупная	Сидит, стоит у опоры, ползает
		мелкая	Захват, при противопоставлении большого пальца
	речь	активная	Повторяет слоги
		пассивная	Четкая дифференцированная реакция на вопрос где? кто?
	навыки, умения, игры		Хорошо пьет из чашки, придерживая ее, пользуется горшком, рвет журналы, знает части тела, строит башню из кубиков, разбирает пирамидку
	эмоции		Жизнерадостен, может сопереживать
поведение, социальная адаптация		Выполняет задания	
12 месяцев	сенсорная активность	зрение	Различает предметы по форме, узнает знакомых по фотографии
		слух	Дифференцированная реакция на музыкальные звуки
	моторика	крупная	Ходит, переступает порожек, встает сам
		мелкая	Складывает игрушки в коробку, собирает пирамидку
	речь	активная	Говорит 5 – 10 слов, звуки по подобию
		пассивная	Понимает «нельзя», выполняет поручения
	навыки, умения, игры		Ест сам, держит кружку, подражает, пытается сам одеваться, просится на горшок
	эмоции		Положительная реакция на игру с другими детьми
поведение, социальная адаптация		Игра со смехом и лепетом	