

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

На правах рукописи

Громада Наталья Евгеньевна

**Иммунологические и структурно-метаболические  
нарушения у доношенных детей с гипоксическим  
перинатальным поражением центральной нервной  
системы, прогнозирование исходов  
и оптимизация лечения**

Специальность 14.00.09 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор О.П.Ковтун

Екатеринбург - 2009

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	15
1.1. Влияние гипоксии на формирование церебральной перинатальной патологии .....	15
1.2. Особенности системы иммунитета при гипоксии. Значение цитокин-индуцированных реакций при гипоксическом поражении нервной системы у доношенных детей. Взаимодействие иммунной и нервной систем.....	21
1.3. Цитокин-гормональное взаимодействие при гипоксическом поражении центральной нервной системы .....	27
1.4. Изменения количества ядерной ДНК лимфоцитов периферической крови и процессы апоптоза при церебральной гипоксии .....	29
1.5. Нейробиохимическая оценка церебральных нарушений у доношенных новорожденных при гипоксическом поражении центральной нервной системы .....	31
1.6. Цитохимическая оценка адаптационно-компенсаторных процессов у наблюдаемых детей на фоне перинатальной церебральной гипоксии .....	34
1.7. Патоморфологические изменения в нервной системе при церебральной гипоксии у доношенных новорожденных .....	40
1.8. Современные подходы к лечению гипоксических поражений центральной нервной системы у доношенных детей .....	43
1.9. Диагностика, последствия и исходы перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза у детей.....	52
<b>ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	57



2.1. Характеристика клинического материала .....	57
2.2. Методы и объем исследований .....	61
2.3. Специальные методы исследования .....	63
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДОНОШЕННЫМИ ДЕТЬМИ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ И РАННЕГО ВОЗРАСТА .....</b>	<b>68</b>
3.1. Факторы риска, клинико-анамнестическая характеристика матерей исследуемых групп детей .....	68
3.2. Клинико-лабораторная характеристика наблюдаемых детей в зависимости от степени тяжести .....	75
3.3. Клинические и нейроморфологические особенности течения гипоксического поражения центральной нервной системы у доношенных новорожденных в остром периоде заболевания (5-7-е сутки) в зависимости от степени тяжести .....	84
3.4. Особенности течения гипоксического поражения центральной нервной системы у доношенных детей в возрасте 1 месяца жизни .....	89
3.5. Клинико-инструментальная характеристика последствий гипоксического поражения нервной системы у доношенных детей первого года жизни. Исходы .....	95
3.6. Заболевания и дисфункциональные нарушения у доношенных детей первого года жизни на фоне перенесенной церебральной гипоксии .....	105
3.7. Особенности развития и состояния здоровья доношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в раннем возрасте .....	117
<b>ГЛАВА 4. АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ</b>	

<b>В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ .....</b>	<b>131</b>
4.1. Динамика показателей иммунологического профиля у доношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в течение 3 лет жизни в зависимости от степени тяжести .....	131
4.2. Показатели цитокинов и нейронспецифической енолазы у наблюдаемых детей .....	144
4.3. Показатели кортизола у детей с церебральной гипоксией в зависимости от степени тяжести .....	148
4.4. Показатели количественных значений ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови у доношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы .....	152
4.5. Цитохимическая оценка ферментативной активности клеточного энергообмена у наблюдаемых детей .....	158
<b>ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭЛЬКАР, ИНФОРМАЦИОННОЙ РАДИОВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА .....</b>	<b>167</b>
5.1. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей с учетом проводимой терапии у наблюдаемых детей .....	167
5.2. Корреляционные зависимости между иммунологическими, цитохимическими показателями и параметрами кариометрии на фоне разработанных методов лечения .....	192
<b>ГЛАВА 6. ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЛЯ ПРОГНОЗА ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....</b>	<b>206</b>
6.1. Алгоритм оценки тяжести состояния детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы с применением математического метода дискриминантного анализа .....	206

6.2. Прогнозирование тяжести состояния и исходов заболевания с демонстрацией применения математического метода дискриминантного анализа .....	212
6.3. Результаты парного корреляционного анализа данных специальных методов исследования у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в зависимости от степени тяжести .....	216
6.4. Результаты применения метода множественной регрессии для оценки количественных зависимостей исследуемых показателей у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы .....	224
<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ .....</b>	<b>228</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>251</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>255</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>257</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>305</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.</b>	

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Проблема перинатального гипоксического поражения ЦНС у детей остается актуальной и социально значимой, что обусловлено высокой распространенностью патологии, развитием неврологических, соматических расстройств, формированием инвалидности и снижением качества жизни [9, 13, 17, 43].

Использование передовых технологий в перинатальной практике позволило уточнить патогенетические механизмы, клиническую и морфологическую структуру заболевания для новорожденных различного гестационного возраста, локализацию церебральных поражений, разработать единые подходы к терминологии, предложить новую классификацию поражений ЦНС [44, 45, 94, 107]. В то же время, патогенетические модели формирования церебральных морфологических изменений, особенности адаптации, структура клинических форм данной патологии на этапах реабилитации у доношенных детей остаются не уточненными [122, 163, 220, 255, 353].

Недостаточно изучены последовательность, динамика восстановления функциональной активности ЦНС у доношенных новорожденных, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, и структура исходов заболевания [113, 199, 261, 362, 382].

Современное развитие педиатрии и перинатальной неврологии характеризуется успехами в изучении критериев ранней диагностики и оценки тяжести гипоксического поражения ЦНС [17, 237, 393]. Несмотря на проводимые исследования, до настоящего времени недостаточно разработаны клинко-инструментальные критерии оценки тяжести состояния и отдаленных последствий гипоксического поражения ЦНС у доношенных детей [179, 254, 273, 343, 355].

Частота диссоциаций морфологического дефекта и его клинических проявлений создает необходимость проведения исследований с определением диагностических маркеров степени тяжести и особенностей развития патологического процесса при церебральной гипоксии различной степени тяжести.

Обоснованность патогенетической терапии при гипоксическом поражении ЦНС не вызывает сомнений у клиницистов, однако, несмотря на большой спектр используемых традиционных лекарственных средств, вопросы выбора и применения нейрометаболической терапии требуют детальной разработки [30, 144, 211, 231].

В течение последних 15 лет широко изучается состояние иммунной системы, изменение энзиматической активности иммунокомпетентных клеток, нейробиохимические маркеры деструктивных и репаративных механизмов при гипоксии у новорожденных [42, 51, 58, 190, 198, 271, 303, 312]. Вместе с тем, исследования, посвященные изучению содержания ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови у младенцев с гипоксией, единичны, и информация о них разноречива [40, 79, 341, 386].

Данные последних лет свидетельствуют о влиянии перенесенной в перинатальном периоде гипоксии на формирование митохондриальной и иммунной недостаточности [74, 143, 397]. В то же время, представления о значении качественных изменений лимфоцитов на уровне внутриклеточных ферментов, цитокин-гормональных реакций, которые могут влиять на реализацию иммунного ответа и ход патологического процесса в ЦНС, имеют неоднородный характер [41, 176, 339, 347].

Комплексное изучение цитокин-индуцированных и цитокин-гормональных реакций, определение субпопуляционного состава лимфоцитов, активности ферментов клеточного энергообмена, количества ДНК в ядрах лимфоцитов при гипоксическом поражении ЦНС в зависимости от степени тяжести у доношенных детей до настоящего времени не проводилось. Исследования в этом направлении немногочисленны, чаще всего носят фрагментарный характер [73, 204, 305, 307, 395].

Поиск универсальных, единых патофизиологических механизмов функционирования различных систем - иммунной, нервной, эндокринной, показателей клеточного энергообмена - станет предпосылкой для изучения общих и частных закономерностей патогенеза гипоксического поражения ЦНС в остром периоде заболевания и на этапах реабилитации у доношенных новорожденных, основой для разработки алгоритмов определения тяжести состояния и модели прогнозирования исходов болезни по стартовым клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным показателям.



**Цель исследования** - установить закономерности формирования иммунологических и структурно-метаболических нарушений у доношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы на различных этапах наблюдения, разработать патогенетическую модель заболевания, выявить маркеры оценки тяжести и прогнозирования с последующей оптимизацией лечения.

### **Задачи исследования**

1. Представить клинико-инструментальную характеристику перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы у доношенных новорожденных в остром периоде заболевания и на 1-м году жизни в зависимости от степени тяжести.

2. Выявить особенности развития и состояние здоровья доношенных детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза в течение 3-х лет катамнестического наблюдения.

3. Исследовать показатели иммунологического профиля и определить участие цитокиновой регуляторной сети в механизмах нейроиммuno-эндокринного взаимодействия у новорожденных, в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения центральной нервной системы.

4. Определить количественное содержание ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови и маркеров апоптоза, в зависимости от степени тяжести церебральной гипоксии.

5. Установить особенности нарушения клеточного энергообмена по результатам цитохимического исследования активности ферментов лимфоцитов в периферической крови сукцинатдегидрогеназы, альфа-глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы в зависимости от тяжести процесса в центральной нервной системе.

6. Выявить корреляционные связи между структурно-метаболическими, иммунологическими, нейробиохимическими показателями и факторами апоптоза и разработать патогенетическую модель формирования компенсаторно-адаптационных реакций и патологических механизмов при церебральной гипоксии в зависимости от степени тяжести.

7. Предложить методы патогенетически обоснованной терапии у доношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением

центральной нервной системы на основе применения препарата Элькар, информационной радиоволновой терапии (ИВТ) и их сочетания.

8. Создать алгоритм прогнозирования исходов перинатальной гипоксии центральной нервной системы на базе стартовых показателей оценки состояния здоровья доношенных новорожденных.

### **Научная новизна**

Впервые у доношенных детей проведено комплексное исследование показателей иммунологического профиля и цитокин-индуцированных реакций с гормональными эффектами интерлейкинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4) в крови и ликворе, определение субпопуляционного состава лимфоцитов, количества ДНК в ядрах лимфоцитов, нейробиохимических маркеров (НСЕ), цитохимической активности ферментов лимфоцитов в зависимости от степени тяжести гипоксического перинатального поражения ЦНС. Результаты исследований, выполненные на информативной, мигрирующей клетке – лимфоцит, позволили построить патогенетические модели формирования механизмов компенсаторно-адаптационных и патологических процессов в ЦНС в неонатальном периоде.

Установлено, что универсальной реакцией в остром периоде заболевания, независимо от степени тяжести гипоксии, является увеличение цитотоксических CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, моноцитов, концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4, уровня кортизола и повышение клеточного энергообмена (СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ).

Доказано, что формирование компенсаторно-адаптивных механизмов в неонатальном периоде у детей с гипоксией легкой степени имеет физиологический характер и сопровождается активацией стресс-системы, с увеличением уровня кортизола, концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 в сыворотке крови, субпопуляций лимфоцитов CD20<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, повышением активности клеточных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ и нарастанием количества ДНК в ядрах лимфоцитов при нормальных показателях концентрации НСЕ. Показано, что при поражении ЦНС средней тяжести в остром периоде заболевания механизмы формирования компенсаторно-адаптивных реакций имеют высокий уровень «напряжения» цитокин-индуцированных и гормональных реакций: увеличение



концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, уровня кортизола, количества субпопуляций лимфоцитов CD20+, CD3+, CD4+, CD25+, CD8+, естественных киллерных клеток CD16+, маркеров Fas-индуцированного апоптоза (CD95+), повышение клеточного энергообмена СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ГДГ, МДГ, ЛДГ, концентрации НСЕ при умеренном снижении количества ДНК в ядрах лимфоцитов.

Установлено, что в отличие от вышеперечисленных изменений, у новорожденных с тяжелой гипоксией механизмы формирования патологического процесса в раннем неонатальном периоде характеризуются снижением уровня кортизола в крови, нарастанием концентрации НСЕ, высокими показателями интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, в крови и ликворе, стабильной активацией Fas-индуцированного апоптоза, с последующей лимфоцитопенией (CD3+, CD4+, CD20+, CD8+), моноцитопенией, низкими (более чем в 3 раза, по сравнению с нормой) показателями количества ДНК в ядрах лимфоцитов, а также «депрессией» клеточного энергообмена со снижением СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ и ЛДГ и повышением активности митохондриальных ферментов МДГ и ГДГ.

Впервые изменение количественного содержания ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови (кариометрия) представлено в качестве маркера апоптоза и определено его значение в патогенезе заболевания. Доказано, что низкие показатели кариометрии коррелируют с тяжестью патологического процесса в ЦНС.

На основании результатов трехлетнего катамнестического наблюдения установлено, что частота соматических заболеваний и неврологических расстройств определяется тяжестью перенесенной гипоксии в неонатальном периоде. Новизна работы состоит в подтверждении того, что развитие вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности является патогенетической основой формирования отдаленных неврологических и соматических нарушений при гипоксическом поражении ЦНС.

Впервые на клиническом материале, верифицированном иммунологическими, цитохимическими параметрами и данными кариометрии, патогенетически обоснованы показания для применения препарата Элькар в сочетании с информационной радиоволновой терапией (ИВТ) при лечении

перинатальных гипоксических поражений ЦНС у детей. Доказано, что сочетание этих методов лечения способствует регрессу соматических и неврологических отклонений, уменьшает частоту двигательных, психоречевых и сомнологических расстройств.

Новизна исследования заключается в создании алгоритма определения тяжести состояния и правила прогнозирования исходов заболевания у доношенных детей по стартовым клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным показателям.

### **Практическая значимость**

По результатам проведенных исследований определены патогенетические модели формирования гипоксического поражения центральной нервной системы у доношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести, что позволяет проводить раннюю, комплексную дифференциальную диагностику данной патологии. Показаны особенности клинической картины, синдромальной структуры и исходов перинатального гипоксического поражения ЦНС, проанализированы результаты лабораторно-инструментальных данных с различными структурными повреждениями, позволяющие неонатологам, педиатрам определить последовательность восстановления утраченной функциональной активности нервной системы и соматической сферы у доношенных детей.

Разработанный метод определения степени тяжести перинатальной гипоксии (кариометрия), с высокой чувствительностью и специфичностью (89% и 96%) дает возможность по стартовым показателям неонатального периода педиатрам, неонатологам, неврологам разработать тактику ведения детей и прогноз заболевания.

Выявленные клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные информативные признаки, особенности адаптационно-компенсаторных иммунно-гормональных и цитокин-индуцированных реакций, а также показатели ферментативной митохондриальной активности, данные кариометрии и нейробиохимические показатели позволяют врачам на раннем этапе прогнозировать неврологические, соматические исходы у доношенных детей и разработать индивидуальные схемы наблюдения.

Полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности применения препарата Элькар в сочетании с ИВТ в комплексной терапии

перинатального гипоксического поражения ЦНС у доношенных детей. Предложенный метод повышает эффективность проводимых терапевтических мероприятий, направленных на восстановление двигательного, психоречевого дефицита, соматических расстройств и предупреждение развития вторичной митохондриальной и иммунной недостаточности.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы по диагностике степени тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС, по прогнозированию исходов заболевания используются в практической деятельности неонатологов и педиатров отделений патологии новорожденных № 1, 2, 4 МУ ГКБ № 5, отделения новорожденных роддома и кабинета катамнестического наблюдения МУ ГКБ № 14 г. Екатеринбурга.

Клинико-лабораторная оценка эффективности применения препарата Элькар и информационной радиоволновой терапии в комплексе лечения гипоксического поражения ЦНС у детей в раннем восстановительном периоде и в течение 3 лет используется неонатологами и педиатрами в отделениях МУ ГКБ № 5, ОДКБ № 1, педиатрами поликлинических отделений г. Екатеринбурга.

Данные методики применяются в практической работе врачей-иммунологов отделения клинической иммунологии ФГУН ЕМНЦ профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, внедрены в практическую деятельность областного центра планирования семьи и репродукции г. Екатеринбурга. Результаты проведенного исследования используются в лекционном курсе и на практических занятиях для врачей-курсантов ФПК и ПП, аспирантов, ординаторов, интернов и студентов 4, 5 и 6 курсов ГОУ ВПО УГМА на кафедрах неврологии детского возраста и неонатологии и педиатрии ФПК и ПП.

Основные результаты работы изложены в методических рекомендациях для студентов и врачей последипломной подготовки: «Методика неврологического обследования здорового доношенного новорожденного» (1999), «Принципы диагностики и лечения перинатальных повреждений нервной системы у детей» (2001).

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации были раскрыты и обсуждены на Всероссийском научном форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2003, 2007); и на Объединенном иммунологическом форуме (г. Екатеринбург, 2004); на региональных конференциях по проблемам неонатологии и неврологии (г. Екатеринбург, 2003, 2007, 2008); научно-практической конференции «Актуальные вопросы вскармливания и питания детей при острых и хронических заболеваниях» (г. Екатеринбург, 2006); областной конференции «Нарушения энергообмена у детей» (г. Екатеринбург, 2006); на V Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2006); на Всероссийской Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии» (г. Санкт-Петербург, 2007); на Объединенном иммунологическом форуме, IV съезде иммунологов России, IX конгрессе РААКИ (г. Санкт-Петербург, 2008); на Всероссийском III съезде детских патоморфологов (г. Санкт-Петербург, 2008); а также на заседании кафедр неврологии детского возраста и неонатологии и педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА (07.03.2009, г. Екатеринбург).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии по педиатрии ГОУ ВПО УГМА 13 марта 2009 года. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

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

1. Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза у доношенных новорожденных характеризуется полисиндромностью клинических проявлений, торпидностью неврологических и соматических расстройств, формированием структурно-метаболических нарушений, развитием вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности.

2. Механизмы формирования компенсаторно-адаптационных и патологических нарушений в ЦНС зависят от степени тяжести гипоксического поражения и обусловлены иммунологическими цитокин-индуцированными реакциями, цитокин-гормональными эффектами

интерлейкинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4), перераспределением иммунокомпетентных клеток, изменением количества ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови, нарушением ферментативного статуса клетки.

3. Лимфоцит, как интегративная, информационная, мигрирующая, иммунокомпетентная клетка, является универсальной моделью для исследования механизмов взаимодействия иммунной, эндокринной, нервной системы, клеточного энергообмена при гипоксическом поражении ЦНС у доношенных детей.

4. Определение содержания ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови по оптической плотности (кариометрия) в неонатальном периоде является наиболее чувствительным и специфичным показателем в оценке степени тяжести гипоксического поражения ЦНС и имеет прогностическое значение.

5. Применение препарата Элькар в сочетании с информационной радиоволновой терапией (ИВТ) патогенетически обосновано: способствует благоприятному исходу заболевания, сокращает частоту двигательного и психоречевого дефицита, нормализует иммунологические показатели и метаболический статус иммунокомпетентных клеток.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 43 работы, из них 9 в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованный ВАК. Получены 2 патента на изобретение (№ 2345363, № 2345364).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, обсуждения результатов работы, выводов, практических рекомендаций, приложения 1, библиографического списка из 398 источников (в том числе 153 зарубежных), иллюстрирована 54 таблицами и 67 рисунками.



# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Влияние гипоксии на формирование церебральной перинатальной патологии**

Перинатальное повреждение ЦНС гипоксического генеза является наиболее частой причиной неврологических отклонений в периоде новорожденности и нередко оказывает существенное влияние на последующее развитие ребенка [14, 15, 16, 17, 44]. Современный уровень знаний о механизмах гипоксического повреждения мозга у новорожденных еще недостаточен для понимания всех аспектов патогенеза постгипоксических изменений [35, 43, 168, 320].

Наиболее актуальным вопросом перинатальной неврологии являются гипоксические повреждения плода и новорожденного, обусловленные хронической внутриутробной гипоксией плода и острой асфиксией в родах. Хроническая внутриутробная гипоксия ведет к разнообразным последствиям поражения головного мозга у детей: от незначительных дизгенезий, не проявляющихся клинически, до грубых аномалий развития ЦНС, приводящим к тяжелым неврологическим исходам, а также к функциональным нарушениям. Причиной хронической внутриутробной гипоксии плода, в большинстве случаев, являются гестозы, фето-плацентарная недостаточность, заболевания беременной, сопровождающиеся гипоксемией и гипоксией [163, 221, 247, 388].

При изучении последствий плацентарной недостаточности выявлены нарушения адаптации новорожденного и дальнейшего развития ребенка, а также высокая частота поражения центральной нервной системы (до 30%) [154, 347]. Плацентарная недостаточность является причиной не только нарушения роста и развития плода (ЗВУР), морфофункциональной незрелости, но и глубоких изменений обменных процессов у новорожденных. В частности,

кислородная недостаточность приводит к характерным изменениям метаболизма, гемодинамики и микроциркуляции при рождении у каждого второго ребенка и нарушает процессы адаптации в первые дни жизни у 50-75% детей [133, 140].

Установлено, что детей в состоянии гипоксии в 73,6% рожают женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, осложненным течением беременности. Патология в родах (слабость, дискоординация родовой деятельности), длительная инфузия окситоцина, применяемая с целью родостимуляции, может усугубить состояние плода [5, 110, 194, 236, 237, 329].

Острая гипоксия (асфиксия) возникает в результате нарушения маточно-плацентарного кровообращения в родах при преждевременной отслойке плаценты, пролапса пуповины, тяжелых кровотечений у роженицы, гипотензии, а также при замедлении кровотока [163, 194, 322, 380, 385].

По мнению многих авторов, наиболее значимыми интранатальными факторами риска в развитии гипоксически-ишемического поражения ЦНС, независимо от гестационного возраста, и в частности, у доношенных новорожденных, являются задний вид затылочного предлежания, ягодичное предлежание, стремительные роды, инструментальные вагинальные роды или экстренное кесарево сечение, необходимость в общей анестезии матери [43, 110, 163, 194].

Практически все исследователи отмечают корреляцию неблагоприятного исхода с наличием длительной искусственной вентиляции и развитием респираторного дистресс-синдрома [43, 199, 323, 377, 378, 379, 382].

Иногда не представляется возможным установить этиологические факторы поражения мозга новорожденного и, наоборот, у ребенка, родившегося от матери с различным спектром заболеваний и патологическим течением беременности, не обнаруживается какой-либо неврологической патологии [44, 69, 163, 202, 207].



Первым ответом на значительную перинатальную гипоксию служит перераспределение сердечного выброса с увеличением кровоснабжения жизненно важных органов, в частности головного мозга [77, 101, 133, 383].

В дальнейшем артериальная гипотензия приводит к уменьшению церебральной перфузии и к ишемии мозга. У доношенных детей церебральная гипоперфузия затрагивает преимущественно кору головного мозга и парасагиттальные зоны на месте водораздела передней, средней и задней мозговых артерий [77, 133, 287, 290, 296].

Исследования, проводимые во многих лабораториях, показали, что процесс реперфузии ишемизированных участков мозга особенно влияет на повреждение клеток. В экспериментах на модели инсульта у новорожденных животных установлено, что немедленное восстановление кровотока в зоне penumbra, окружающей некротический участок инфаркта, сопровождается поступлением накопленных за время ишемии метаболитов (лактат, свободные радикалы и др.). Указанный процесс приводит, в свою очередь, к спазму мелких сосудов, осмотическому отеку нейрональных клеток и стенок сосудов, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и процессов адгезии нейтрофилов, других клеток воспаления, к быстрой инфильтрации ишемического очага реактивной микроглией, скоплению вокруг него клеток астроглии [77, 202, 287, 291, 314, 342].

Накопление реактивной микроглии и проникновение ее на зону полутени предшествуют тяжелому повреждению ткани. Эти аутоцитотоксические процессы приводят к гибели клеток и к расширению зоны некроза [77, 202, 256, 324].

Исследования показали, что нарастающая ишемия (снижение кровотока до 20 мл/100 г в 1 мин.) приводит к снижению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), формированию энергетической недостаточности и дисфункции каналов ионного транспорта, дестабилизации клеточных мембран и избыточному выбросу возбуждающих аминокислотных нейротрансмиттеров (эксайтотоксичность). Когда мозговой кровоток достигает 20% от нормальной

величины (10-15 мл/100 г/мин), ионы начинают терять ионные градиенты, и развивается аноксическая деполяризация мембран, которая считается главным критерием необратимого поражения клеток [218, 316, 349, 351].

В основе формирования очагового некроза на фоне ишемии мозга лежат быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада [163, 226, 295, 347, 348]

Феномен эксайтотоксичности описан в 1970 году Джоном Олнеем и подразумевает избыточный выход в постсинаптическую щель (под воздействием каких-либо экзо- или эндогенных факторов), возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и аспартата. Это ведет к гиперактивации специфических постсинаптических рецепторов (NMDA- и КА-рецепторов), и, как следствие, к нарушению проницаемости ионотрофных каналов, регулирующих содержание ионов кальция и натрия во вне- и внутриклеточном пространстве. Избыточное накопление внутриклеточного кальция запускает каскад реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, ведет к увеличению синтеза оксида азота, возрастанию перекисного окисления липидов с последующим развитием окислительного стресса, нарушением синтеза нейротрофических факторов, а также к запуску феномена апоптоза. Активация КА-рецепторов ведет к открытию натриевых каналов, что сопровождается входом натрия в клетку, развитием интрацеллюлярного отека и быстрым лизисом клетки. Данный механизм лежит в основе быстрой гибели нейрона [226, 301, 315, 316].

В областях мозга с плотно прилегающими нейронами, содержащими NMDA-рецепторы, одна массивно деполяризованная клетка индуцирует такое высвобождение глутамата, что возбуждает соседние нейроны. Последовательное распространение метаболических нарушений в силу "механизма домино", усугубляет процесс [15, 17, 163, 178, 267, 276, 310, 375].

Известно, что «запуск» каскадных ферментативных реакций приводит к распаду фосфолипидов в наружной клеточной мембране и в мембранах внутриклеточных органелл. Одним из продуктов распада фосфолипидов является арахидоновая кислота, метаболизм которой значительно

интенсифицирует процессы свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, что приводит к развитию оксидантного стресса, являющегося одним из универсальных механизмов повреждения тканей организма [33, 107, 115, 218]. Активация арахидоновой кислот вызывает накопление вторичных ее продуктов - эйкозаноидов, способствующих агрегации форменных элементов крови, вазоконстрикции, нарушениям микроциркуляции [226, 373].

Реакции оксидантного стресса тесно связаны с процессами энергетического метаболизма. Ишемический процесс активирует иммунокомпетентные микроглиальные клетки, которые начинают продуцировать широкий спектр нейротоксичных соединений: провоспалительных цитокинов, лиганды для глутаматного NMDA рецепторного комплекса, протеаз, катепсина В, лизоцимов, супероксидных радикалов [115, 191, 226].

Гибель клеток при гипоксии может происходить как за счет некроза, при котором происходит быстрая неуправляемая гибель, так и за счет апоптоза, при котором в клетках в течение нескольких часов инициируется регулируемая многими факторами программа смерти [37, 292, 330, 350]. Главным проявлением апоптоза является деградация хроматина с ферментативным расщеплением ДНК. Несмотря на ключевую роль деградации в осуществлении апоптоза, между этими процессами нельзя поставить знак равенства, так как не разрушение ДНК и прекращение работы генов являются непосредственной причиной смерти клетки при апоптозе, а энергетический «голод», вызванный расходом АТФ на работу по репарации поврежденной ДНК [166, 318, 358].

Известно, что вследствие гипоксии наблюдается гиперпродукция оксида азота, который выступает посредником между глутаматом и образованием вторичных мессенджеров, ответственных за различные клеточные ответы нейронов, оказывает стимулирующее действие на активацию каспаз, индуцирует внутриклеточный синтез белка p53. В то же время, в этом

механизме участвуют ингибиторы NO-синтазы, препятствующие развитию адаптации к гипоксии. Защитный эффект адаптации к периодически возникающей гипоксии может быть связан с механизмами ограничения апоптоза, однако этот вопрос остается не изученным [226].

Гибель нейрона осуществляется под контролем системы функционально связанных генов. Следует заметить, что помимо генов, провоцирующих процессы апоптоза, в нейронах функционируют гены, предупреждающие и подавляющие этот процесс [166, 266, 299, 305, 318, 361].

Важной чертой апоптоза является то, что удаление умирающих клеток происходит без развития воспаления. Апоптоз развивается как каскадный процесс, который сопровождается активацией фагоцитарных реакций, изменениями в системе нейромодуляторов – накопление возбуждающих аминокислот, активацией свободнорадикальных реакций, (индукцией образования) специфических про- или антиапоптотических белков, а так же особых протеолитических ферментов – каспаз (цистеиновых протеаз). Они расщепляют белки, являющиеся мишенями для их действия [180, 259, 279, 298, 302, 359, 365, 384].

Изучена связь процессов апоптоза с нейротрофическими и ростовыми факторами при гипоксически-ишемическом поражении мозга у новорожденных и свидетельствует, что запрограммированная смерть клеток находится в тесной зависимости от трофического обеспечения нейронов. [50, 51, 259, 339, 343, 344]. Исследовано влияние нейропептидов и ростовых факторов для нормальной и патологической деятельности мозга, их роли в патогенезе постгипоксических изменений, фактора роста нервов (NGF), нейротрофина-3, нейротрофического фактора головного мозга (VDFN) васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), проапоптотического фактора (рецептор смерти – DR5) [51, 123, 250, 257, 270, 275, 289, 304, 311, 317, 321].

Ростовые факторы активируют антиапоптотические факторы (например, такие, как ген Bcl-2 и др.) и при гипоксии или в условиях повреждения тканей

происходит активация роста сосудов, в которой эндотелий принимает самое непосредственное участие [124, 125, 172, 272, 352, 389, 396].

Таким образом, несмотря на значительное количество гипотез патогенеза гипоксических поражений мозга плода и новорожденного, ни одна из них полностью не отражает все процессы, лежащие в основе формирования данной патологии. Поиск универсальных, единых патофизиологических механизмов функционирования различных систем - иммунной, нервной, эндокринной, показателей клеточного энергообмена - позволит найти общие и частные закономерности патогенеза гипоксического поражения ЦНС в остром периоде заболевания и на этапах реабилитации у доношенных новорожденных.

## **1.2. Особенности системы иммунитета при гипоксии. Значение цитокин-индуцированных реакций при гипоксическом поражении нервной системы у доношенных детей. Взаимодействие иммунной и нервной систем**

Иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, является интегрирующей системой, ответственной за сохранение постоянства внутренней среды организма плода и новорожденного ребенка в условиях стресса и высокой антигенной нагрузки в родах и послеродовом периоде [42, 83, 86, 106, 175, 228, 243].

В течение последних 20 лет в работах М.В. Дегтяревой и других исследователей изучалось функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода. Определены иммунологические взаимоотношения матери и плода, особенности формирования иммунного ответа в раннем неонатальном периоде, роль про- и противовоспалительных цитокинов в механизме родов и постнатальной адаптации новорожденных [42, 58, 183].

В настоящее время, при исследовании иммунологических показателей у новорожденных детей необходимо учитывать влияние новых технологий



ведения родов, проведения реанимационных мероприятий, интенсивной терапии. [34, 205, 244, 246].

По мнению большинства клиницистов, иммунитет при гипоксии имеет черты иммунодефицитного состояния с признаками аутоагрессии, иммунологической толерантности [61, 216, 217].

Иммунологическая недостаточность наиболее изучена у недоношенных новорожденных при гипоксии и проявляется как со стороны неспецифических факторов иммунитета, так и со стороны специфических [7, 58, 59, 60, 106, 151].

Согласно данным Н.Н. Володина, М.В. Дегтяревой и других исследователей, в иммунограмме у детей с осложненным течением раннего периода адаптации по сравнению со здоровыми детьми имеется достоверное снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, CD4+ хелперов-индукторов, CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) и достоверное уменьшение абсолютного содержания В-лимфоцитов. У новорожденных с нарушениями гемоликвородинамики наблюдается повышение содержания CD56+ клеток в периферической крови. Молекула CD56+ присутствует не только на активированных ЕК-клетках, но и на клетках нервной ткани, обеспечивая гомотипичную адгезию при межклеточных взаимодействиях [58, 155, 156, 232].

В публикациях многие авторы указывают на то, что выраженность изменений иммунологических показателей в большей мере зависит от тяжести клинической картины гипоксического поражения ЦНС и характера гипоксии (острая или сочетанная) [66, 70, 94, 99, 155, 156].

Согласно Н.С. Зайцевой, у новорожденных с перинатальной гипоксией содержание зрелых Т-лимфоцитов, несущих дифференцировочный антиген CD3+, нормальное; отмечается снижение содержания CD4+ субпопуляции лимфоцитов и увеличение содержания CD8+ лимфоцитов-супрессоров в течение всего неонатального периода. Отмечается более раннее начало синтеза собственных иммуноглобулинов классов М и А при нормальном относительном содержании CD22+ лимфоцитов, что свидетельствует об

активации эффекторных механизмов гуморальной системы иммунитета. Уровень IgG у новорожденных с перинатальной гипоксией снижен в течение всего неонатального периода.

Установлено, что церебральная гипоксия характеризуется повышением содержания CD16<sup>+</sup> лимфоцитов (естественных киллеров) и высокой метаболической активностью фагоцитирующих клеток [53, 70, 222].

Ряд исследователей показали, что у детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС гипоксическо-ишемического генеза на фоне снижения Т-клеточного иммунитета CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> наблюдалось увеличение В-лимфоцитов, повышение CD20<sup>+</sup>, сывороточного ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , IgM, снижение IgG и IgA. Отмечалось повышение концентрации аутоантител к основному белку миелина IgG и IgE классов. Эти изменения объяснялись особенностями иммунного ответа у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией ЦНС и наличием тяжелых форм инфекционно-воспалительной патологии [48, 53, 60, 82, 155, 156].

Известно, что цитокины опосредуют взаимодействие между клетками в ходе иммунного ответа и относятся к гуморальным факторам иммунитета. Влияние цитокинов на клиническую картину и течение заболеваний осуществляется через воздействие на иммунную, центральную нервную, эндокринную, сердечно-сосудистую системы, гемопоэз и т.д. [4, 56, 219, 224].

В большом количестве публикаций показано значение определения уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10, с диагностической целью для раннего выявления детей из группы высокого риска по развитию врожденных инфекций и неонатального сепсиса, особенно среди недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [42, 53, 57, 66].

Значительно меньше изучено диагностическое и прогностическое значение изменения уровней иммуоцитокинов при церебральных нарушениях у доношенных новорожденных и детей раннего возраста.

На современном этапе исследований существует концепция, что мозг, помимо сложнейших психических и неврологических функций, сам является



одним из центральных органов иммунной системы. Мозг осуществляет иммунные функции с помощью трех морфологически и функционально различающихся подсистем: лимфоидные клетки спинномозговой жидкости (Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции), естественные киллерные клетки, моноциты и макрофаги; нелимфоидные клетки нервной ткани – микроглия, астроциты, олигодендроциты, клетки эндотелия мозговых сосудов; гуморальные факторы, биологически активные вещества – медиаторы, пептиды, цитокины [66, 180, 268].

В последнее десятилетие появились данные, свидетельствующие о том, что клетки микроглии, которым приписывают выполнение роли иммунного надзора, по количеству равны количеству нейронов, имеют разветвленную структуру, отростки их контактируют с нейронами и другими глиальными элементами ЦНС [118, 324].

По другим источникам, оба типа глиальных клеток – астроциты и микроглия – обладают антиген-презентирующей активностью. Астроциты представляют антиген в сочетании с антигенами основного комплекса гистосовместимости 1-го класса для CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а микроглия – с антигенами основного комплекса гистосовместимости 2-го класса для CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [118, 288, 366, 367].

Молекулы цитокинов экспрессируются в ЦНС и играют важную роль в жизни и смерти нервных клеток. Установлено, что нейротоксический эффект цитокинов, избыточно продуцирующихся в патологических условиях, ответственен за нейродегенеративные изменения при заболеваниях ЦНС, первоначально не являвшихся воспалительными [121, 150, 248, 249].

В ряде работ показано, что содержание про- и противовоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови и ликворе у новорожденных и детей первых месяцев жизни с гипоксическим поражением ЦНС зависит от тяжести гипоксии, степени зрелости новорожденных, наличия перинатальных факторов риска [89, 103, 104, 150, 169, 184, 253, 325].

Тем не менее, о динамике цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-4 при перинатальной патологии ЦНС имеются немногочисленные сведения.

Известно, что биологические эффекты ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Они принимают участие в реализации воспалительной и иммунной реакций и кроветворении. В иммунной системе главной мишенью ИЛ-6 служат В-лимфоциты. ИЛ-6 является кофактором их пролиферации и самостоятельным дифференцировочным фактором. Он равномерно стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов. ИЛ-6 является важным фактором, объединяющим функции про- и противовоспалительного агента и сочетает провоспалительные, острофазовые свойства ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  и противовоспалительное действие ИЛ-4 за счет обеспечения синтеза антител и эффективной элиминации возбудителя [53, 158, 242, 251].

По данным Silveira, у доношенных новорожденных с гипоксическими ишемическими поражениями ЦНС в СМЖ отмечается повышение уровня ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Значительно более высокое содержание ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в СМЖ по сравнению с сывороткой крови и ликворе при асфиксии свидетельствует, по мнению авторов, о том, что эти цитокины интенсивно продуцируются тканью мозга [370].

В литературе приведены данные о повышении в сыворотке крови уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  у детей с врожденной инфекцией и их корреляция с тяжестью перинатальных поражений мозга [142, 155, 156, 184, 271, 280, 309, 319, 360, 387].

Установлено, что на фоне тяжелой гипоксии в результате повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера иммунокомпетентные клетки проникают в мозговую ткань. Это ведет к активации микроглии, которая способствует выделению в больших количествах цитокинов, в том числе интерлейкина-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  в ЦНС, что приводит к повреждению мозговой ткани [150, 253, 309, 325, 398].

Активация продукции ФНО- $\alpha$ , как нейроиммунного медиатора и других цитокинов обуславливают запуск аутоиммунных процессов в мозге,

распространяющихся не только непосредственно на перивентрикулярное белое вещество, но и на кору мозга, подкорковые и стволково-мозжечковые образования [319, 325]. Повышение концентрации ФНО- $\alpha$  может свидетельствовать об острой системной воспалительной реакции организма в ответ на различные инфекционные факторы, так и отображать избыточную продукцию данного цитокина глиальными клетками и макрофагами при ишемии. Стимулирование синтеза провоспалительных цитокинов в дальнейшем включает их в каскад апоптотических процессов [80, 145, 325].

Имеются многочисленные подтверждения существования рецепторов для восприятия цитокинов на мембранах клеток ЦНС (в гипоталамусе, в гипофизе и др.) и рецепторов, воспринимающих гормоны и нейромедиаторы, на мембранах лимфоцитов и макрофагов [41].

Выяснилось, что слабый стресс вызывает увеличение в крови лимфоцитактивирующей фракции, секретируемой макрофагами, отражающей суммарный эффект цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Длительный и сильный комбинированный стресс влечет за собой снижение секреции лимфоцитактивирующей фракции макрофагами. То есть, цитокины участвуют в реализации эффектов стресса в центре и на периферии. Известно, что ИЛ-1 $\beta$ , например, продуцируется не только макрофагами, но и клетками мозгового вещества надпочечников, некоторыми нейронами и глиальными клетками. Вместе с тем, нейроны многих зон мозга имеют на своей мембране рецепторы к ИЛ-1 $\beta$  [80, 145].

Быстро накапливаются данные, подтверждающие гипотезу о том, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , быстро появляющиеся в поврежденном мозге, ответственны за прогрессирующее повреждение нейронов, и что эти медиаторы являются важными пусковыми факторами в нейропротективной интервенции после острого периода повреждения мозга, предотвращая гибель апоптотических нервных клеток [126, 139, 145].

Как известно, биологический эффект одного цитокина, как правило, реализуется совместно с действием других цитокинов [224].

По-видимому, поддержание иммунного гомеостаза в организме новорожденного ребенка обеспечивается комплексом иммунных механизмов обратной связи, важнейшими среди которых являются активация, пролиферация и дифференцировка клеток-продуцентов противовоспалительных цитокинов и баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Нарушение его при развитии осложнений неонатального периода может приводить к клинической манифестации заболеваний. В связи с этим, исследование иммунных цитокин-индуцированных реакций в комплексе с метаболическими, нейробиохимическими показателями и факторами апоптоза перспективно при гипоксическом перинатальном поражении ЦНС у доношенных детей.

### **1.3. Цитокин-гормональное взаимодействие при гипоксическом поражении центральной нервной системы**

Цитокин-гормональное взаимодействие при повреждении головного мозга у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС исследовано недостаточно.

Известна роль иммунорегуляторных процессов в осуществлении гормональных реакций. Согласно современным представлениям [17, 39, 177, 395], возникновение стресса и его воздействие на организм в целом протекает по определенной схеме, получившей наименование стресс-системы. Центральное звено регуляции находится в гипоталамусе и связано с группой нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (КРГ, АВ-нейроны) и НА-нейроны в стволе мозга и передачей регуляторных влияний на иммунокомпетентную клетку [17, 176, 195, 274, 331, 381].

Установлено отрицательное влияние различных видов стресса на интенсивность гуморального иммунного ответа в виде снижения уровня антител в крови, угнетения активности Т-системы со снижением Т-хелперов на фоне активации Т-супрессоров [97, 176, 193, 331, 332, 357]. При длительном, чрезмерно интенсивном раздражении, адаптационная реакция переходит в фазу

истощения со снижением функциональной активности гипоталамо-надпочечниковой системы [97, 105, 286, 356].

По литературным данным стрессиндуцированные нарушения гормонального статуса у новорожденных, перенесших острую гипоксию в родах, характеризуются адаптивным ростом уровней СТГ и ТТГ гормонов гипофиза, повышением или снижением кортизола в зависимости от характера гипоксии и стадии процесса [65, 74, 105, 286, 313, 371, 374].

По данным Жакова Я.И. и других, у новорожденных с ППЦНС, перенесших острую гипоксию, на фоне хронической наблюдались метаболические и гормональные нарушения со снижением СТГ, ТТГ и уровня кортизола [65].

По мнению ряда авторов, медиаторы (цитокины) оказывают как стимулирующее, так и подавляющее влияние на продукцию гормональных медиаторов [41, 284, 324, 345].

Тяжелый острый стресс (гипоксия) вызывает длительную гиперактивацию контура КРГ - катехоламины (кортико-релизинг-гормон) и ГК – иммунная система приводит к «истощению» этого контура, «поломке» механизмов иммунореактивности и может инициировать аутоиммунные атаки и приводить к аутоиммунным состояниям. В этом процессе участвуют цитокины [41].

Сообщения ряда авторов в эксперименте с животными указывают на прямое воздействие цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6) на активность клеток гипофиза, позволяют говорить о релизинг-гормональном (КРФ – подобный) эффекте монокинов в продукции АКТГ, кортизола. Наличие тесной функциональной связи между продукцией гормонов и уровнем цитокинов подтверждается и обратной зависимостью гормон-ассоциированным ростом цитокинов при недостаточности эндокринных процессов [41, 284].

По мнению Воеводина Д.А., существование взаимопотенцирующих и взаимонегативных воздействий гормональных и цитокиновых агентов позволяет предположить наличие единой цитокин-гормональной системы медиаторной регуляции [41].



Данные о влиянии цитокинов на процессы энергетического обмена достаточно противоречивы и немногочисленны. В экспериментах с цитокинами резко возрастала продукция АТФ и АДФ, и увеличивалось потребление кислорода, и с другой стороны, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 снижали содержание АТФ в гепатоцитах и других клетках, но повышали продукцию лактата, а ИЛ-1 $\beta$  влиял на содержание кетоновых тел, что указывает на стимуляцию гликолиза и липолиза, как компенсаторных реакций на гипоксию. Перечисленные данные указывают не только на функциональную активацию клеток-мишеней под воздействием цитокинов, но и на рост процессов энергетического обмена. Стимуляция энергосинтеза может лежать в основе праймирующих эффектов цитокинов [327].

По-видимому, клетки иммунной системы, помимо функции иммунологического надзора, участвуют в цитокиновой регуляторной сети и играют роль в механизмах нейроиммунно-эндокринного кооперирования. Вероятно, не случайно эндокринные процессы можно рассматривать в категориях иммунного ответа [41].

В заключение следует отметить, что, в зависимости от точки приложения, один и тот же цитокин может проявлять различные гормонорегуляторные воздействия и, напротив, для индукции адекватного конечного эффекта необходимо совокупное действие комплекса медиаторов. Немногочисленные данные о цитокин-гормональном взаимодействии и его влиянии на развитие патологического процесса в ЦНС при гипоксии у новорожденных позволили определить перспективу наших дальнейших исследований.

#### **1.4. Изменения количества ядерной ДНК лимфоцитов периферической крови и процессы апоптоза при церебральной гипоксии**

Обнаружено, что в процессе нормальной жизнедеятельности клеток вне воздействия экзогенных повреждающих факторов постоянно возникают так называемые «спонтанные» повреждения ДНК. Это те изменения, которые постоянно происходят и успешно восстанавливаются в процессе

функционирования генома и связаны с процессами транскрипции и репликации ДНК [88].

В результате длительного окислительного стресса повреждение ДНК рассматривают как один из пусковых механизмов апоптоза. В исследованиях обнаружено, что в процессе апоптоза образуются одонитиевые разрывы ДНК [120, 326]. Предполагается, что возникновение повреждений в ДНК лимфоцитов периферической крови может отражать появление апоптозных телец или клеток, готовых к апоптозу [49, 88, 120].

Снижение способности лимфоцитов периферической крови к репарации ДНК и накопление повреждений в ДНК, обнаруживаемые с высокой частотой при различных заболеваниях и описанные ранее лишь при экзогенных генотоксических воздействиях, являются новыми, не известными ранее, молекулярно-биохимическими механизмами формирования иммунологической недостаточности и развития вторичных иммунодефицитных состояний [49, 88, 120].

В последнее время исследуются различные подходы, использующие характеристики внеклеточной ДНК для диагностики и прогноза широкого спектра заболеваний. Однако исследования, посвященные изучению ядерной ДНК у новорожденных, единичны, информация в них разноречива [209, 326].

Установлено, что в одноимённых структурах клеток различных органов изменения развиваются стереотипно и процесс восстановления клеточных структур после прекращения патогенного воздействия не зависит от характера этиологического фактора [49].

Исследования Софронова В.В. и др. позволили предположить наличие взаимосвязи между накоплением ДНК внутри клетки и динамикой изменения количества внеклеточной ДНК плазмы крови, что может иметь значение для определения источника внеклеточной ДНК у новорожденных детей [40, 79].

Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях показателей клеточной и внеклеточной ДНК, которые сопровождают клиническую картину срыва адаптации в неонатальном периоде и



свидетельствуют о метаболическом дисбалансе ДНК. При этом наблюдается снижение величины площади ядра и накопления ядерной ДНК и повышение концентрации внеклеточной ДНК в плазме крови [79].

Как считают авторы, обозначенные выше цитофотометрические изменения при внутриутробной пневмонии и пневмопатии, являются отражением процесса самодеструкции клетки – апоптоза, который обусловлен снижением в крови продуктов жизнеобеспечения, в частности, кислорода при гипоксии. Подтверждает эту версию и накопление в кровотоке таких новорожденных большого количества внеклеточной ДНК, источником которой становится не только подвергшиеся апоптозу клетки нервной ткани, но и лимфоциты. Причиной этого частично является апоптоз лимфоцитов, активированный внутриутробной гипоксией или инфекционными агентами. [79, 88, 386].

Повреждения ДНК ядер иммунокомпетентных клеток у новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС изучены недостаточно. Установленные нарушения метаболизма ДНК могут стать основанием для исследования количественного содержания ДНК в ядрах периферических лимфоцитов в качестве маркеров апоптоза при данной патологии с целью разработки модулирующей терапии, нормализующей трофические процессы. Лимфоцит, как информативная, мигрирующая клетка иммунной системы способна отражать изменения, происходящие в организме, вследствие чего, выбрана нами в качестве объекта по изучению ядерной ДНК у детей с перинатальной гипоксией.

### **1.5. Нейробиохимическая оценка церебральных нарушений у доношенных новорожденных при гипоксическом поражении нервной системы**

Перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие некроза и/или апоптоза, к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), попаданию в системный кровоток

различных крупномолекулярных соединений, в том числе мозговых антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку аутомозговых антител [12, 84, 181, 182, 234].

Наиболее перспективным направлением в современной нейрофизиологии и медицине, по мнению Н.Н. Володина и соавт. (1998), В.П. Чехонина и соавт. (2003), является использование нейроспецифических белков (НСБ) в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС [75, 84, 234]. Иммунохимическое изучение антигенного состава ткани мозга в течение 20 лет позволило описать около 100 различных нейроспецифических белков (НСБ) [51, 181].

Нейронспецифические белки (НСБ) — это белки, которые являются тканеспецифичными для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани, то есть нейронам и глиальным компонентам нервной системы. Они характеризуют собственно мембранные функции ГЭБ. Биологическая роль одних связана с дифференцировкой развивающихся пулов нервных клеток - глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) структурный белок промежуточных филаментов астроцитов [26, 181]. Другие используются как маркер повреждения клеточных мембран нейронов головного мозга - нейронспецифическая энолаза (NSE), лейцинаминопептидаза (LAP) [165, 181]. Третьи могут свидетельствовать как об острой системной воспалительной реакции всего организма - фактор некроза опухолей (TNF), так и отражать избыточную продукцию данного цитокина клетками нервной ткани при ишемии [165, 181].

Высвободившиеся в результате того или иного патологического состояния крайне малые концентрации НСБ являются сильным иммуногенами, способными при попадании в кровеносное русло инициировать развитие процессов аутоенсибилизации, продукцию противомозговых аутоантител или иммунных комплексов, усиливающих процессы повреждения мозга. [55, 75, 165, 181, 185, 217, 334].

Исследования, проведенные Г.С. Голосной и другими, позволили выявить ранние маркеры патологического процесса в ткани головного мозга при гипоксических повреждениях в неонатальном периоде. К ним относятся: S-100, BDNF, а ранним биохимическим критерием ВЖК является наличие в сыворотке крови CNTF [50, 257, 262, 285, 363, 364]. Белок S-100 обладает также нейроростовыми и нейротрофическими свойствами [76, 89, 100, 252, 258, 283, 363].

Нейронспецифическая енолаза — гамма-димер нейронспецифического белка 14-3-2. Содержится в цитоплазме и дендритах нейронов и на сегодняшний день считается одним из наиболее специфических маркеров их поражения. Енолаза является одним из ключевых ферментов анаэробного гликолиза [84, 93].

При исследовании уровня НСЕ в амниотической жидкости, взятой у беременных женщин на 24-32 неделях гестации, определили, что содержание данного антигена в ней, может использоваться в качестве маркера повреждения нейронов и коррелирует с развитием таких расстройств, как внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция [260].

A.Rodriguez-Nucet и другие определили зависимость уровня НСЕ в спинномозговой жидкости у доношенных новорожденных с асфиксией в родах через 12 и 72 часа после рождения и моторных расстройств в возрасте до 1 года. По их данным, уровень НСЕ на этих сроках коррелирует как с размером повреждения ЦНС, так и с моторными расстройствами в течение 1-го года жизни [336].

По мнению О.И. Гуриной (1996), С.О. Рогаткина и соавт. (2001), определение НСЕ в биологических средах дает возможность осуществлять динамическую оценку морфофункционального состояния гематоэнцефалического барьера и клеток нервной ткани, как в остром, так и в восстановительном периодах [84, 182].

Известно, что нейроспецифическая енолаза, участвуя в процессах гликолиза, выполняет в нейронах ферментативную функцию. В нормальных условиях гематоэнцефалический барьер является непроницаемым для специфических маркеров поражения клеток головного мозга. Значительное проникновение фермента через поврежденные плазматические мембраны клеток мозга при перинатальных поражениях ЦНС может свидетельствовать о выраженности структурно-функциональных и деструктивных нарушений цитомембран мозга [60, 84, 85, 93, 182].

Представленные выше сведения о содержании НСБ в биологических жидкостях при гипоксически-ишемическом ППЦНС, дали нам основание для проведения иммунохимической верификации содержания НСЕ в сыворотке крови и ликворе у детей с перинатальной гипоксией в комплексе с иммунологическими показателями, содержанием ДНК в ядрах лимфоцитов, параметрами клеточного энергообмена в неонатальном периоде и в течение 1 года жизни.

#### **1.6. Цитохимическая оценка адаптационно-компенсаторных процессов у наблюдаемых детей на фоне перинатальной церебральной гипоксии**

В последние десятилетия интенсивно изучается обмен веществ различного уровня, особенно нарушения клеточного энергообмена и его клеточного звена – митохондрий. По мнению В.С. Сухорукова, Е.А. Николаевой и других исследователей, митохондриальная недостаточность как основа или фон различных патологических процессов имеет широкий спектр клинических проявлений: от незначительных функциональных расстройств до выраженных патологических состояний органов и систем. Митохондриальные нарушения – обширная группа патологических состояний, определяющихся нарушениями структуры и функций митохондрий и связанных с патологией митохондриального или ядерного генома [143, 144, 231, 372]. Распространенность патологических состояний, связанных с митохондриальной

недостаточностью, не ограничивается наследственными синдромами, вызываемыми мутациями генов, непосредственно ответственных за синтез митохондриальных белков. Широкий круг заболеваний включает в себя те или иные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья патогенеза [92, 108, 212, 213, 231, 143].

Относительную недостаточность «энергетического фона» метаболизма таким образом можно наблюдать и у относительно здоровых лиц. При этом скрытые нарушения клеточной энергетики могут быстро декомпенсироваться на фоне различных заболеваний и осложнять течение последних [212, 213, 231].

Как известно, митохондриальные дисфункции коррелируют с состоянием цитохимического статуса клетки. Авторами работ В.М. Шищенко, С.П. Синчихиным, Т.Д. Измайловой и другими разработаны клинко-цитохимические алгоритмы, позволяющие прогнозировать, начиная с ранних этапов беременности, ее осложнения, сроки и характер предстоящих родов, возможность развития внутриутробной гипоксии, перинатальной энцефалопатии, врожденных пороков, внутриутробного инфицирования и другой патологии у новорожденных и детей первых трех лет жизни. Показано, что новорожденные дети 4-5 суток жизни с перинатальной энцефалопатией имели сниженную среднюю активность СДГ, меньше, чем у здоровых детей, разнообразие лимфоцитов по активности СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ [162, 200, 233, 241].

Выявлению этих изменений в значительной степени способствовали исследования Р.П. Нарциссова и его последователей, посвященные углубленному изучению ферментного статуса клеток крови и направленные на изучение разнообразия клеточных элементов по активности ферментов лимфоцитов, их взаимосвязи с ферментной активностью тканей внутренних органов [128, 241].

Эти данные согласуются с мнением Р.П. Нарциссова, В.С. Сухорукова и других авторов, что ферментный статус лимфоцитов отражает не только функциональное состояние этих клеток, но и показатели энергообмена тканей внутренних органов, указывает на иммунологическую реактивность, дает



дополнительную информацию о функции иммунокомпетентных клеток при многих иммунных заболеваниях [128, 136, 210, 231].

Множество различных энзимных систем участвуют в энергетических процессах клетки, однако из них наибольший интерес представляют митохондриальные дегидрогеназы, как ключевые ферменты энергетического цикла [128, 210].

Как известно, первоначальный процесс получения АТФ - гликолиз - является анаэробным путем утилизации глюкозы. Данный процесс может активизироваться в условиях энергетического дефицита и компенсировать клеточные энергозатраты. Превращение глюкозы в молочную, а затем и пировиноградную кислоту происходит в цитозоле клетки с участием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) локализованного в цитоплазме, действующего на последнем этапе анаэробного восстановления [25, 210].

Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) - основной фермент цикла Кребса - флавопротеид, прочно связанный с внутренней мембраной митохондрий. В цикле трикарбоновых кислот СДГ катализирует окисление янтарной кислоты в фумаровую и входит в состав II комплекса дыхательной цепи [25, 210]. Сукцинатдегидрогеназа предоставляет электрон-эквиваленты непосредственно на КоQ, минуя первую стадию дыхательной цепи. Окисление янтарной кислоты является необходимым условием каталитического действия других карбоновых кислот для усвоения тканью кислорода (цикл три- и дикарбоновых кислот) [25, 210].

Цикл Кребса, локализованный в митохондриях, протекает нормально, если в интактную для крупных молекул митохондрию проникают электроны из гиалоплазмы, где они освобождаются в результате разнообразных химических превращений (в частности гликолиза) [25]. Переносчиком электронов является альфа-глицерофосфатдегидрогеназа ( $\alpha$ -ГФДГ), катализирующая восстановление фосфодиоксиацетона в глицерол-3-фосфат, который переносится в митохондриальный матрикс, где с помощью митохондриальной фракции  $\alpha$ -ГФДГ участвует в процессе окислительного фосфорилирования,

являясь донором электронов в дыхательной цепи на уровне коэнзима Q. Так как процесс переноса глицерол-3-фосфата является односторонним, то снижение активности  $\alpha$ -ГФДГ приводит к нарушению функционирования дыхательной цепи. Таким образом, активность  $\alpha$ -ГФДГ дает представление о транспорте электронов из цитозоля в митохондрии и об обмене фосфолипидов и, соответственно, о состоянии клеточных мембран [25, 210].

Увеличение интенсивности гликолиза сопровождается активацией  $\alpha$ -ГФДГ, что приводит к гиперпродукции восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениннуклеотид-фосфата (НАДФ) [25]. Накопление в клетке продуктов гидролиза АТФ, свободных жирных кислот и их производных, лактата и пирувата, а так же восстановленных форм коферментов (НАДН, НАДФН, ФАДН и др.) приводит к развитию внутриклеточного ацидоза [25, 210, 278].

Малатдегидрогеназа (МДГ) участвует в челночной системе переноса НАД-Н<sub>2</sub> через мембрану митохондрий.

Глутаматдегидрогеназа локализуется только в митохондриальном матриксе и участвует в образовании альфа-кетоглутарата - субстрата цикла Кребса из аминокислот. Повышение ГДГ характеризует активацию белкового обмена и использование белков в качестве субстратов цикла Кребса.

Как известно, основной функцией митохондрий является аэробное биологическое окисление (тканевое дыхание), в процессе которого идет высвобождение энергии окисления и перенос протонов на свободные радикалы кислорода с образованием воды. Митохондрии накапливают выделяющуюся энергию в виде макроэргических соединений (АТФ, креатинфосфат и др.) с последующей трансформацией в механическую (в мышечных клетках), биоэлектрическую (в нервных клетках) [25, 210, 269].

Помимо транспорта электронов, окислительного фосфорилирования, митохондрии обеспечивают еще один процесс с вовлечением окислительно-восстановительных реакций -  $\beta$ -окисление жирных кислот. Свободные жирные кислоты трансформируются в ацетил-КоА и затем образуют эфиры с

карнитином. Комплекс карнитин-ацетил-КоА переносится через митохондриальную мембрану, а затем ацетил-КоА высвобождается и участвует в  $\beta$ -окислении [25, 210, 213].

По данным ряда авторов, сукцинатзависимое окисление может активироваться при гипоксии. Установлена связь между активацией гипофиз-адреналовой системы под воздействием экстремальных факторов, прежде всего гипоксии, и компенсаторным усилением сукцинатоксидазной системы клеток [74, 121].

Известно, что основой функциональной и структурной полноценности нейрона является энергетический гомеостаз. В случае воздействия чрезмерного раздражителя, уровень АТФ падает до критических величин, а энергодифицит потенцирует каскад реакций, включающих в себя вход кальция в клетку, активацию мембранных фосфолипаз и процессов ПОЛ, разобщение дыхания и фосфорилирования и, в конечном счете, гибель клетки. Таким образом, митохондрии регулируют распределение кальция в клетке [121, 210].

Проведенные исследования показали, что триггерным механизмом запуска апоптоза и последующей гибели нейронов при гипоксии-ишемии является повреждение митохондрий клеток. В эксперименте на гомогенизате ткани коры мозга новорожденных крыс установлено, что нарушение митохондриального дыхания носит двухфазный характер с активацией ферментов (каспазы-3) и приводит к расщеплению белков ядерного матрикса, дестабилизации структуры хроматина, фрагментации ДНК [297, 308].

Доказано, что проапоптозный гомолог Bcl-2 Bax нарушает целостность митохондриальной мембраны с выходом в цитозоль цитохрома и последующей активацией каспазного каскада. Антиапоптозные аналоги Bcl-2 (Mcl-1) ингибируют инициаторные каспазы, поддерживают целостность мембран митохондрий. Известен также bcl-2 – белок внутренней мембраны митохондрий, который блокирует запрограммированную смерть клеток [124, 125].

Согласно современным представлениям, стадия усиления анаэробного гликолиза в организме плода рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция при гипоксии и/или асфиксии новорожденного, и возникающий физиологический метаболический ацидоз не сопровождается мембранной деструкцией [121].

Подтверждением дефекта биоэнергетических процессов в организме самого новорожденного с перинатальной постгипоксической энцефалопатией является снижение активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов и ключевого фермента цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы, установленное рядом авторов [74, 128, 130, 241]. Маркером острого стресса при интранатальной гипоксии является повышение энергетического метаболизма клеток крови с развитием защитного торможения митохондриальной активности. У новорожденных, перенёсших хроническую внутриутробную гипоксию, как правило, наблюдается снижение активности митохондриальных ферментов [74, 160, 78, 121, 203, 241].

При исследовании митохондриальной активности у детей грудного возраста с гипоксическим поражением ЦНС выявлены как повышение, так и снижение активности СДГ, что связано с наличием сопутствующих заболеваний [74, 241].

Научно обосновано положение, что глюкокортикоиды и минералокортикоиды воздействуют на процессы транспорта глюкозы и фосфата через клеточные мембраны, влияют на процессы регуляции функций митохондрий и имеют разнонаправленное действие. Глюкокортикоиды «закрывают» клетку для функционирования и тормозят энергетический обмен, минералокортикоиды открывают клетку и активируют энергетический обмен. При действии глюкокортикоидов «открытыми» для глюкозы остаются мозг и мышцы, функционирование которых определяет поведенческие защитные реакции организма [96].

В работах З.Ш. Багдугеовой и других авторов показано, что активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови у новорожденных с перинатальной

гипоксией тяжелой степени была ниже, чем у здоровых детей и поражением средней тяжести. После кратковременной активации обеих дегидрогеназ СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ наблюдалось последующее снижение [10].

Клинические исследования показали, что у детей с ППЦНС гипоксического генеза выявлены корреляции между цитохимическими показателями лимфоцитов, данными энцефалограммы, когнитивными функциями памяти, интеллекта, эмоций, состоянием нервно-психического развития детей в первые месяцы жизни и в дальнейшем [293].

Из представленных данных можно сделать вывод, что изменение митохондриальной ферментативной активности с нарушением функционального состояния лимфоцитов крови наблюдается на фоне перенесенной гипоксии и несет информацию о состоянии метаболизма на уровне тканей мозга. Это дает основание в наших исследованиях использовать лимфоцит, как полипотентную клетку, в качестве патогенетической модели при гипоксическом перинатальном поражении ЦНС у детей.

### **1.7. Патоморфологические изменения в нервной системе при церебральной гипоксии у доношенных новорожденных**

Морфологическая вариабельность исходных структурных нарушений в мозге, находящемся в разном состоянии гестационной и фактической зрелости, а также последующая多月месячная трансформация структурной характеристики определяют полиморфность изменений мозга, определяемых методами нейровизуализации [32, 46, 273, 277, 300].

Известно, что чувствительность различных клеточных элементов мозга, также как и чувствительность различных участков мозга, к гипоксии различна. Согласно экспериментальным данным, в порядке повышения резистентности клеточных компонентов головного мозга (ГМ) к воздействию гипоксии, в том числе и в перинатальном периоде, отмечается следующая зависимость: нейрон←олигодендроглия←астроциты←микроглия [328, 391].



Топография постгипоксических нейрональных некрозов совпадает с топографией глутаматных рецепторов NMDA типа, плотность распределения которых зависит от степени зрелости и ГВ новорожденного [186, 277, 391].

При использовании различных инструментальных методов исследования и на аутопсии выявляются следующие формы постгипоксических поражений головного мозга: у доношенных детей - селективный нейрональный некроз (СНН), парасагиттальный некроз (ПЧН), Status marmoratus (SM) - поражение таламуса и базальных ядер; селективный нейрональный некроз, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и связанные с гипоксией внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Возможно сочетание различных форм постгипоксического поражения ГМ у одного и того же ребенка [173, 273, 290, 306].

#### *Внутрижелудочковые кровоизлияния*

Пери/интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК) - одна из форм поражения головного мозга, причинно связанная с гипоксией. Основным повреждением при ВЖК является кровоизлияние в субэпендимальный герминативный матрикс над головкой хвостатого ядра - область плюрипотентных клеток-источников нейронов, астроцитов, олигодендроглии, расположенную вентролатерально к боковому желудочку [290]. Развитие ВЖК является следствием комбинированного воздействия сосудистых, интра- и экстравакуляриальных факторов [290].

ВЖК принято делить на степени с учетом топики поражения и наличия или отсутствия дилатации желудочков. ВЖК, главным образом, наблюдаются у недоношенных детей. Существует также обратная корреляция между частотой ПИВК и степенью зрелости новорожденного. ВЖК у доношенных новорожденных встречается редко. Причины их иные: распространение крови из области массивного геморрагического очага, разрыв аневризмы, врожденные опухоли. В большинстве случаев источником кровоизлияния является хориоидальное сплетение, только у небольшой части доношенных детей (с морфофункциональной незрелостью при гормонально индуцированной

беременности, у детей с ЗВУР) областью геморрагии является сохранившийся субэпендимальный герминативный матрикс [290].

### *Перивентрикулярная лейкомаляция*

Известно, что перивентрикулярная лейкомаляция морфологически представляет собой локальный или распространенный коагуляционный некроз белого вещества, преимущественно в области верхненаружных отделов боковых желудочков, с вовлечением зрительных путей к затылочной доле и повреждением слуховых волокон [6, 282, 390, 392]. Некроз белого вещества происходит в зонах "пограничного" кровоснабжения между конечными ветвями венрикулопетальных кортикальных артерий и глубокими венрикулофугальными артериями, на расстоянии 3-10 мм от стенок боковых желудочков, в так называемой "watershed" области. Здесь происходит резкое снижение перфузии кислорода в мозговой ткани и развитие коагуляционного некроза, который развивается в первые 6-12 часов в зоне гипоксически-ишемического инсульта. В области некроза часто происходят вторичные кровоизлияния [281, 328, 353, 392, 392, 393].

ПВЛ возникает не только в случаях преждевременного рождения ребенка, но также (значительно реже) и у детей, родившихся в срок. В этих случаях может играть роль внутриутробная гипоксия, ЗВУР с признаками морфологической незрелости зоны ПВО, наиболее интенсивно васкуляризованной и в числе первых страдающей от гипоксии [46, 71, 186, 201, 277, 290, 305]. У доношенных новорожденных поражаются преимущественно парасагиттальные отделы коры головного мозга лобных и теменных областей, расположенные на границе бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий. По J. Volpe эти участки - граница "водоразделов", где наиболее тонки артериолы и меньше капилляров. В зрелой коре головного мозга у доношенного ребенка идет процесс прогрессирующего углубления борозд коры, и именно глубокие отделы дна борозд чувствительны к гипоксии. Под дном борозд в парасагиттальных участках возникают инфаркты (потеря нейронов и глиальных клеток), очаги коагуляционного некроза -

субкортикальной лейкомаляции, приводящие к последующей субкортикальной атрофии, улигиирии, атрофии извилин [354, 390, 392].

Селективный нейрональный некроз (СНН) - наиболее часто выявляемая на аутопсии форма гипоксического повреждения мозга новорожденных и у доношенных детей наблюдается в области коры больших полушарий, гиппокампа, в клетках Пуркинье в мозжечке и клетках передних рогов спинного мозга [391].

Status marmoratus (SM) - поражение базальных ганглиев и таламуса является самой редкой формой гипоксического поражения мозга и чаще отмечается у доношенных новорожденных. Для нее характерна триада - гибель нейронов, глиоз и аномальная гипермиелинизация (миелинизируются как аксоны нейронов, так и отростки астроцитов), которая обуславливает специфический "мраморный" рисунок базальных ганглиев и выявляется не раньше 8-го месяца жизни [390, 391].

Парасагиттальный некроз (ПСН) - билатеральное, чаще симметричное поражение коры больших полушарий и прилежащего белого вещества [391].

ПСН - ишемическое поражение головного мозга, характерное для доношенных новорожденных. По данным литературы, ведущим патогенетическим фактором в его развитии являются особенности региональной васкуляризации. В наиболее неблагоприятной ситуации, при ишемии оказываются париетально-окципитальная зона парасагиттальной области больших полушарий, в вертикальном сечении - нейроны, расположенные в глубине борозд, а также глубокие слои коры [391].

### **1.8. Современные подходы к лечению гипоксических поражений центральной нервной системы у доношенных детей**

В основе лечения перинатальных гипоксических повреждений мозга лежит функциональная пластичность нервной ткани в раннем детском возрасте.

Учитывая патогенез развития ишемии головного мозга у новорожденных детей, главной целью медикаментозной терапии является улучшение

метаболизма пострадавшего мозга, активизация сохранившихся структур и предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств [14, 16, 17, 18, 29, 36, 214].

При проведении восстановительной терапии учитывается фазность патологического процесса. Ранняя (с первых минут жизни) диагностика церебральных расстройств позволяет приступить к патогенетически обоснованной терапии, при этом терапевтические мероприятия должны быть направлены не столько на сам пострадавший мозг, а в больше мере – на восстановление систем, обеспечивающих его функционирование (легкие, почки, сердце), создание оптимальных условий для восстановления нервной системы новорожденного [14, 16, 17]. На начальных этапах лечения, после восстановления системного кровотока и самостоятельного дыхания, решающее значение имеет устранение гипотензии, гиповолемии, гипопроотеинемии, анемии, нарушений реологических свойств крови, восстановление регионального кровотока, устранения гипоперфузии тканей, водно-электролитных нарушений, гипоксии во всех ее вариантах, обеспечение энергией и пластическими материалами [14, 16, 17, 245].

Углубление представлений о формировании ишемического повреждения мозга повлияло на стратегию патогенетического лечения перинатальных поражений нервной системы у детей. Выделяют первичную нейропротекцию, направленную на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободнорадикальных механизмов, которая продолжается на протяжении первых трех дней жизни ребенка и вторичную нейропротекцию, направленную на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии и продолжающуюся не менее 7 дней. Вторичные нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами, а также ноотропы усиливают регенераторные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций [16, 152].

Для первичной нейропротекции используются антагонисты потенциал-зависимых каналов (нимодипин), антагонисты глутаматных рецепторов

(магнeзия), ингибиторы синтеза и пресинаптического высвобождения глутамата (фенитоин), агонисты ГАМК, глицин и др. [16, 152]. С учетом современных представлений о возможности выживания ткани мозга в зоне пенумбры, в течение примерно 72 часов после нарушения мозгового кровообращения, особое место имеет вторичная нейропротекция, направленная на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток [16, 192].

Основными направлениями вторичной нейропротекции являются следующие: антиоксидантная терапия, включающая "ловушки" свободных радикалов, блокаторы NO-синтазы, производные 3-гидроксипиридина; торможение местной воспалительной реакции; улучшение трофического обеспечения мозга; нейроиммунотмодуляция; регуляция рецепторных структур. Все эти направления находятся на стадии исследования [16, 17].

Большинство вторичных нейропротекторов обладают репаративными свойствами. К препаратам репаративного действия относят пирacetам, ноотропил, пиридитол, глиатилин и другие. В последние годы в клинической практике при различных острых поражениях головного мозга выявлена высокая эффективность актовегина, кортексина как пептидных биорегуляторов функций головного мозга [149, 235, 265].

Важным направлением вторичной нейропротекции являются также препараты (метаболиты, антиоксиданты, гипоксанты), которые улучшают энергетический обмен в клетке, повышают устойчивость тканей мозга к гипоксии и ишемии [230].

Отклонения в метаболическом статусе клеток наступают раньше морфологических изменений и более точно отражают состояние обменных процессов на клеточном уровне. Недостаточность энергетического обеспечения лимитирует восстановление нарушенных функций [78]. Данные ряда авторов свидетельствуют, что метаболитная терапия, действуя на ферментный статус лимфоцитов крови, вызывает адекватный ответ в других органах и системах, в том числе в ЦНС [153, 230].



В процессе многолетних исследований разработаны методики коррекции метаболизма клеток при перинатальной патологии с помощью индивидуально подобранных по цитохимическому статусу лейкоцитов ребенка комплексов препаратов – метаболитов (липоевая кислота, кокарбоксилаза, рибофлавин, мононуклеотид, пантотенат кальция, корилип, лимонтар, карнитин, рибоксин и др. [153, 174, 230]. Многие из них относятся к группе энерготропных препаратов. К таким препаратам относится Элькар [29, 30, 31, 213, 214].

Элькар – первый российский препарат L-карнитина. С 2000 года выпускается и применяется в педиатрии отечественный препарат Элькар- 20% раствор L- карнитина (Левокарнитин), идентичный природному, для приема внутрь. Относится к фармакологической группе «Метаболическое средство» (регистрационный номер ЛС- 000184). L- карнитин является незаменимым фактором превращения жиров в энергию. Сгорание жирных кислот дает 2/3 всей внутриклеточной энергии и по количеству образующейся АТФ превосходит процесс окисления глюкозы. Карнитин принимает участие в катаболизме липидов, обеспечивая его начальные этапы – перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий. В этом процессе задействованы карнитинзависимые ферменты. Внутри митохондрий транспортированные жирные кислоты подвергаются  $\beta$ -окислению с образованием ацетил-КоА, который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза АТФ в организме. Это имеет значение для организма в условиях высокого расходования энергетических ресурсов, требующих повышенного катаболизма, то есть при интеркуррентных заболеваниях, гипоксии, усиленных физических или эмоциональных нагрузках, а также при недостаточном питании [31, 98, 143, 212, 214].

Согласно Е.А. Николаевой, образование кетоновых тел в процессе  $\beta$ -окисления служит дополнительным энергетическим субстратом, для тканей

головного мозга, в связи с чем, дефицит карнитина ведет к нарушению нервно-психического и физического развития ребенка [99].

Другая важная функция карнитина заключается в его способности образовывать соединения с различными органическими кислотами, являющимися промежуточными продуктами окислительных процессов, накапливаясь в митохондриях и цитоплазме клеток, оказывает мембранотоксическое действие и ингибирует активность ряда ферментов. Выведение этих токсичных органических соединений из организма происходит через почки в виде ацилкарнитинов [212, 213, 214].

Известно, что эндогенное образование карнитина осуществляется клетками печени и, в меньшей степени, почек, путем трансформации аминокислот лизина и метионина. Источником аминокислот являются белки животного происхождения, а также собственные протеины мышечной ткани. Кофакторами синтеза служат витамины С, В6 и В3, для синтеза необходимо присутствие ионов железа. Образовавшийся карнитин транспортируется в скелетные мышцы и миокард – ткани, в которых содержатся основные запасы карнитина. Главными органами – «мишенями» при недостаточности карнитина служат скелетные мышцы и миокард, особо нуждающиеся в запасах карнитина, во вторую очередь страдают клетки головного мозга, гладкая мышечная ткань, печень и почки. Основные признаки дефицита карнитина: быстрая утомляемость, сниженная работоспособность, мышечная слабость, гипотония и гипотрофия, отставание физического и психомоторного развития, нарушение функции сердца [143, 144, 212, 213, 214].

Первичный дефицит обусловлен генетически детерминированным аутосомно-рецессивным дефектом транспорта карнитина в клетки и ткани.

Установлено, что причины вторичного дефицита карнитина более многообразны и встречаются гораздо чаще. Особенно быстро недостаточность карнитина формируется у детей раннего возраста, так как эндогенные запасы у них ограничены и быстро истощаются при различных стрессовых ситуациях (гипоксия, инфекционные заболевания, желудочно-кишечные расстройства,

нарушения вскармливания). Снижение карнитина наблюдается у детей с гипоксическим поражением ЦНС [99, 130, 138, 212, 213, 214, 368].

Высокая эффективность препарата Элькар показана при перинатальных поражениях ЦНС гипоксически-ишемического генеза и последствий (минимальная мозговая дисфункция, детские церебральные параличи, пограничные нервно-психические расстройства, эпилепсия) [29, 30, 31, 52].

По данным Е.С. Кешишян и других авторов, при применении препарата Элькар у детей с ЗВУР и гипотрофией и у недоношенных детей отмечается улучшение физического и психомоторного развития в первые месяцы жизни и в дальнейшем [30, 72, 130, 167].

Результаты пролонгированных длительных наблюдений и исследований позволили В.С. Сухорукову и другим авторам выработать показания к применению Элькара в педиатрии, и, в частности, в перинатальной патологии: недоношенность, в том числе у детей, родившихся с низкой массой тела; гипотрофия, гипербилирубинемия новорожденных, постгипоксическая кардиопатия новорожденных, вегетативные дисфункции (срыгивания, нарушения терморегуляции, сна), перинатальная энцефалопатия с синдромами мышечной дистонии, гипотонии и мышечным гипертонусом, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость и судорожные состояния, задержка двигательного и психического развития; хронические расстройства питания (как с дефицитом, так и с избытком массы тела) [30, 52, 72, 99].

И.Л. Брин и другие исследователи отмечают положительное действие препарата Элькар у детей с органическими поражениями ЦНС. У больных с церебральным параличом повышалась толерантность к физическим нагрузкам с увеличением темповых силовых характеристик движения, отмечались положительные изменения в нейросенсорных процессах. Заметное улучшение состояния и ЭЭГ данных демонстрировали пациенты с судорожными проявлениями, что позволило снизить дозы антикольвульсантов, а в ряде случаев отменить их полностью [29, 31, 99].

Клинические наблюдения показали, что при atopических заболеваниях и у ЧБД лечение энерготропными препаратами сопровождалось отчетливым клиническим эффектом с удлинением периода ремиссии, уменьшением симптомов воспаления [30, 214].

Показана клиническая эффективность препарата Элькар и уменьшение степени дефицита карнитина в сыворотке крови, выраженности миопатического синдрома, улучшилось психическое развитие, толерантность к физическим нагрузкам и восстановление биохимических показателей у детей с различными формами наследственной митохондриальной патологии [52, 213, 214].

В последнее десятилетие появился новый раздел клинической медицины - информационная медицина, которая изучает и разрабатывает способы диагностики и лечения заболеваний на основе исследований информационных потоков, носителей информации, информационного гомеостаза. Исследования, проведенные А.Е. Бессоновым, Е.А. Калмыковой с помощью анализаторов спектров, зарегистрировали ЭМИ органов и систем в диапазоне крайне высоких частот (мм-диапазон). Это указывает на то, что в клеточной цитоплазме происходят биохимические и биофизические процессы с образованием свободной энергии и генерацией волн этого диапазона, что обеспечивает информационный гомеостаз [21, 22, 24, 87].

По мнению авторов, клетка организма является генератором и излучателем ЭМИ в мм-диапазоне (автодин, т.е. автогенератор) Биохимические и биофизические процессы в ней неразрывно связаны, в частности, с метаболическими и энергетическими реакциями образования АТФ и преобразования в более концентрированную форму химической энергии [21, 22, 24, 87].

Исследования, проведенные с помощью анализатора спектра в 5-мм диапазоне волн, позволили получить амплитудные спектры модуляционных сигналов, излучаемых клетками живых организмов (исследования НЦИМ «ЛИДО» и института биофизики клетки РАН Москва, Пушкино, 1997). Анализ спектров демодулированных сигналов показал, что спектры сигналов клеток,

обладающих патологией, отличаются от спектров сигналов здоровых клеток. Частотные составляющие гармоник модуляционных (информационных) сигналов лежат в области инфранизких частот (десятые - сотые доли Гц), а в норме 0,03 Гц. Результаты экспериментов показали, что клетки обмениваются информацией двух параметров. Первый – частотный, миллиметрового диапазона, являющийся носителем модулированного информационного сигнала крайне низкой частоты (0,03 Гц), и второй - амплитудный, характеризующий состояние метаболизма клетки [21, 22, 24, 87].

В основе информационной радиоволновой терапии (ИВТ) лежит биологически обратная связь, реализованная во взаимодействии электромагнитных излучений в миллиметровом, инфракрасном и части видимого диапазонов волн, модулированных информационными сигналами инфранизких частот, идентичных сигналам здоровых органов с биологическими структурами организма человека, с их информационными сигналами на молекулярном, клеточном, органном уровнях [21, 24, 87].

В работах Т.Д. Измайловой показано, что применение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона низкой мощности (КВЧ) в комплексном лечении детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы вызывает интенсификацию энергетического метаболизма клеток крови [74]. На основе результатов исследований существенно уменьшены выходные энергетические параметры излучения, и разработан широкополосный по частоте излучения аппарат МИНИТАГ (КАМЕРТОН), а также контрольно-диагностическая система в виде анализатора-индикатора мм-сигналов «АИС-ЛИДО». После чего были определены и стали апробироваться в клинической практике новые способы - информационно-волновая диагностика (ИВД) и информационно-радиоволновая терапия (ИВТ). При ИВТ на организм воздействуют ЭМИ в широком диапазоне частот, при интенсивности, практически соответствующей естественному электромагнитному фону, адекватному для нормального протекания биохимических и физиологических реакций в клеточных структурах [21, 22, 24, 87].



Принципиальным отличием ИВТ от других методов (КВЧ, МРТ, лазерная терапия и др.) является использование для воздействия на живой организм не части, а всего миллиметрового, инфракрасного и части видимого диапазонов волн, модулированных информационными сигналами инфранизких частот, причем уровень излучаемой мощности используемого аппарата МИНИТАГ (КАМЕРТОН) не превышает 1 мкВт, т.е. применяется ЭМИ низкой мощности. В широком спектре излучения присутствуют все колебания с наложенной на них физиологически значимой информацией, необходимой для восстановления информационного гомеостаза в пораженных органах и системах. Получены положительные результаты при лечении различных заболеваний на фоне ИВТ [21, 22, 24, 87].

Помимо поиска традиционных методов коррекции последствий ППЦНС в литературе приводятся данные о нетрадиционных методах, таких как термопульсация, сухая иммерсия и др. [104, 129, 229].

В последние годы предпринимаются попытки использования методов нейротрансплантации фетальных тканей мозга и стволовых клеток [16, 225]. Таким образом, учитывая патогенез развития ишемии головного мозга у новорожденных детей, главной целью комплексной терапии является улучшение метаболизма пострадавшего мозга, восстановление гемодинамики, активизация процессов репарации сохранившихся структур, предупреждение апоптоза, некроза тканей мозга и предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств [239].

При проведении восстановительной терапии учитывается фазность и тяжесть патологического процесса, феномен самореабилитации и нейропластичности мозга новорожденного и ребенка на первом году жизни. Результаты проведенного обзора литературы по лечению показали, что перспективным может быть применение ИВТ и препарата Элькар в комплексной терапии с целью минимизации очага повреждения, блокады процессов апоптоза, предупреждения митохондриальной и иммунной

недостаточности на фоне восстановления метаболических функций нервной клетки у детей с ГПЦНС гипоксического генеза.

### **1.9. Диагностика, последствия и исходы перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза у детей**

Постановка диагноза гипоксического поражения ЦНС у новорожденных основана на принципах, установленных в соответствии с положениями «Классификации перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных» (2000, 2008) с учетом патогенетической характеристики, нозологической формы и синдромов. «Классификация последствий перинатальных повреждений нервной системы у детей первого года жизни» (Н. Н. Володин и соавт., 2008), с унифицированным подходом к терминологии, в соответствии с требованиями МКБ 10, позволила создать единую систему динамического наблюдения за психомоторным развитием детей первых лет жизни. Систематизированы сведения об этиологии, патогенезе, вариантах клинического течения, основных нозологических формах, исходах заболевания с полной компенсацией, функциональными нарушениями или стойким неврологическим дефицитом [91, 223].

Установлено, что у детей с церебральными повреждениями гипоксического генеза происходит частичное или полное восстановление неврологических функций в течение первого года жизни. Это объясняется тем, что нервная система в ответ на воздействие повреждающего фактора формирует компенсаторно-приспособительные процессы, обеспечивающие восстановление утраченных нервных связей и сохранение функционального единства нервной системы [15, 17, 38, 54, 81, 369]. Возможности восстановления нервной системы зависят во многом от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС и своевременности оказания адекватной помощи.

Результаты наблюдения клиницистов показали, что у доношенных детей с легкой степенью гипоксии к концу первого года жизни наступает полное восстановление. У 1/3 больных с поражением ЦНС средней степени отмечается

полное выздоровление, у 20-30% (по данным различных авторов) формируется синдром гиперактивного детства, с дефицитом концентрации внимания, сомнологическими расстройствами [11, 109, 264]. У 30% пациентов в возрасте старше года формируется задержка статико-моторного и психоречевого развития, проявление невыраженных синдромов пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой симптоматики. Такие дети после года продолжают постепенно компенсировать нарушенные церебральные функции. Обычно к школьному периоду микроорганические симптомы нивелируются [116, 117, 333, 337, 338, 346].

Большинство пациентов с тяжелой церебральной гипоксией имеет церебральную недостаточность в виде синдрома дефицита внимания и гиперактивности - (25%), и около 60% - синдрома задержки статико-моторного развития, пирамидных, экстрапирамидных и мозжечковых расстройств. В 5-10% случаев у детей формируется тяжелая органическая патология (симптоматическая эпилепсия, центральные парезы, различные формы детского церебрального паралича (ДЦП), гидроцефалия, поражения слухового и зрительного анализатора, дефекты речи, задержка психического развития. Эта категория детей нуждается в специализированной помощи, им оформляется инвалидность [11, 20, 116, 117, 170].

По данным ряда авторов, проведение в полном объеме лечебно-восстановительного комплекса приводит к положительной динамике в первые 6 месяцев жизни и к концу 1 года жизни у 92% больных, с полным восстановлением - у 67%, значительным улучшением - у 15%, субкомпенсацией - у 10% детей [116, 117]. Данные, полученные из разных источников, противоречивы.

Определенное прогностическое значение имеют данные методов визуализации головного мозга со структурно-морфологическими изменениями головного мозга (вентрикуломегалия, атрофия коры и т. д.).

По мнению А.П. Савченко к благоприятным прогностическим факторам перинатального повреждения головного мозга следует отнести синдром вегето-

висцеральных дисфункций, цереброастенический синдром и синдром двигательных расстройств, наблюдаемые в восстановительном периоде гипоксического повреждения головного мозга, так как при их наличии не регистрируются случаи формирования неврологической инвалидности [189].

Согласно клиническим наблюдениям ряда авторов, неблагоприятные исходы зависят не только от степени тяжести перинатального поражения ЦНС, но и от скорости регресса симптомов на первом году жизни. Негрубые, но стойкие проявления неврологического дефицита на первом году жизни формируют неблагоприятные исходы перинатального поражения в 72,7% случаев [141, 157, 159].

Ю.И. Солобоевой и другими исследователями проведен длительный мониторинг с первых месяцев жизни до 3-5 лет за детьми с ППЦНС с прогностической оценкой неврологического статуса, речевого и психического развития этих детей. Авторы считают, что наиболее частыми неврологическими исходами перинатального повреждения ЦНС у детей в возрасте 1-3 лет являются минимальная церебральная дисфункция и резидуальная цереброорганическая недостаточность. Органическое поражение ЦНС формируется к возрасту одного года у 11,3% детей с возможной отрицательной динамикой к возрасту 2 лет, (12,1%) из числа обследованных детей [208]. Для большинства больных с перинатальным повреждением ЦНС (68,5%) в возрасте 3-5 лет характерными были фонетико-фонематическое и общее недоразвитие речи, при этом преобладала (39,5%) грубая задержка речевого развития [28, 102, 113].

Наблюдения клиницистов показали, что у 63% больных отмечалось сочетание периферических и центральных сенсорных слуховых расстройств с умеренно выраженными нарушениями двигательного-рефлекторного пути и задержкой речевого развития [47, 102, 146].

По данным ряда авторов, у 76% детей дошкольного возраста и у 80% младших школьников, перенесших перинатальное поражение нервной системы, выявляются психоневрологические расстройства в виде синдрома

периферической цервикальной неполноценности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, внутричерепной гипертензии, эписиндрома, сомнологических, тикозных расстройств, логоневроза, энуреза [3, 19, 68, 95, 112, 119, 147, 148, 362].

При изучении последствий ППЦНС М.Г. Соколова и другие показали, что клинико-неврологическое обследование подростков с перинатальной энцефалопатией в анамнезе выявило в 38% пирамидную недостаточность, в 43% - вестибуло-мозжечковые нарушения, в 13% - гипертензионно-гидроцефальный синдром, в 19% - пароксизмальные расстройства сознания, в 68% - синдром вегетативной дистонии, психогенные расстройства в виде фобических, астенических синдромов с депрессивными и агрессивными тенденциями в поведении [19, 206].

Многочисленные исследования показали, что различные соматические отклонения также часто встречаются у детей, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы, чем у сверстников в раннем возрасте и младших школьников, не имеющих этих нарушений [127, 215, 263].

У детей, перенесших перинатальную гипоксию, вегето-висцеральные нарушения в периоде новорожденности встречались в 90,4% случаев и имели зависимость от тяжести и характера поражения ЦНС, которые сохранялись в школьном возрасте в виде функциональных расстройств со стороны сердечно-сосудистой, гепатобилиарной системы с формированием дискинезии желудочно-кишечного тракта и последующим развитием хронических воспалительных заболеваний [114].

В публикациях многих авторов показано, что при проведении мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с ППЦНС выявлены кардиоваскулярные нарушения, которые клинически проявляют себя как синдром вегетативной дисфункции с нарушением артериального давления, сердечного ритма и проводимости, метаболическими изменениями в миокарде [127, 240].



По мнению В.И. Морозова, функциональные расстройства висцеральных органов и систем стимулируют развитие органической (хирургической и соматической) патологии [131, 132].

Результаты катamnестического наблюдения показали, что у детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, на протяжении всего периода детства, остается преобладающей инфекционная заболеваемость: на первом году жизни она составляет 35,0 % - 48,0 %, от 4 до 7 лет - 44,0 %, от 7 до 14 лет - до 32,0 %. Особенностью течения острых воспалительных заболеваний у детей с перинатальным поражением ЦНС в грудном и раннем возрасте является более тяжелое их проявление с развитием дыхательной недостаточности, судорожного и гипертермического синдромов [8, 188].

Таким образом, у детей с церебральной гипоксией фаза восстановления имеет пролонгированное течение и может наблюдаться феномен отсроченных постгипоксических психоневрологических расстройств [15, 16, 17, 340]. Это дает основание утверждать, что восстановление неврологического статуса не может быть равноценным выздоровлению.

Вместе с тем, высокая пластичность и компенсаторный потенциал мозга ребенка, при условии ранней диагностики, адекватной терапии неврологических расстройств в неонатальном периоде, регулярного диспансерного наблюдения с курсами восстановительной терапии, позволяет исключить грубую неврологическую симптоматику в резидуальном периоде.

Результаты катamnестического наблюдения за детьми с ППЦНС, характеристика исходов, проводимые многими клиницистами в течение последних лет, часто противоречивы и не всегда имеют четкие стандарты клинко-лабораторного обобщения. Отсутствие стандартных подходов и систематизированных данных по лечению детей с ППЦНС открывают возможности для поиска новых патогенетических моделей формирования патологического процесса в ЦНС и разработки методов терапии на основе применения ИВТ, препарата Элькар и их сочетания в комплексном лечении детей с данной патологией.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика клинического материала

Работа выполнена в период с 2003 по 2008 гг. на кафедре неврологии детского возраста и неонатологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, на базе отделений неонатологии № 1 и № 2 роддома МКБ № 14, отделений патологии новорожденных № 1 и 2 МУ ГКБ № 5, куда поступали дети из роддомов г. Екатеринбурга на 5-7-е сутки жизни. Катамнестическое наблюдение проводилось на базе роддома МКБ № 14 и отделения неврологии МУ ГКБ № 5.

В основу настоящей работы положен анализ результатов динамического клинического наблюдения, специальных биохимических, нейроиммунологических исследований, инструментальной, лабораторной диагностики и лечения 483 доношенных ребенка с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС и сопутствующей соматической патологией. Среди наблюдавшихся больных мальчики составили 245, девочки - 238 человек. В контрольную группу включены 60 здоровых доношенных новорожденных.

Дети наблюдались с периода новорожденности и в дальнейшем в течение 3-х лет. Исследования проводили в 1-3-и сутки, 5-7-е, 25-27-е сутки, 3-6 мес., 9-12 мес., 1 год 6 мес., 2 года, 2 года 6 мес., 3 года.

На первом этапе исследования, в возрасте 1-3 дня – 1 месяца, у 483 новорожденных и детей группы контроля проводили анализ факторов риска, клинико-электрофизиологических особенностей течения ППЦНС гипоксического генеза.

В зависимости от степени тяжести ППЦНС новорожденные были разделены на 3 группы:

1-я группа - дети с легкой степенью перинатального поражения ЦНС ( $n = 110$ );

2-я – дети с перинатальным поражением ЦНС средней тяжести ( $n = 199$ );

3-я - дети с перинатальным поражением ЦНС тяжелой степени ( $n = 174$ ).

Тяжесть течения заболевания клинически определялась уровнем сознания, выраженностью общемозговой симптоматики, снижением или потерей двигательной активности, наличием критического состояния при рождении, потребовавшего проведения искусственной вентиляции легких, показателями по шкале Апгар, данными нейросонографического (НСГ) обследования в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (Володин Н.Н и соавт., 2000, 2008) и рекомендациями Барашнева Ю.И. [17].

Критерии легкой степени перинатального гипоксического поражения ЦНС:

1. Оценка по шкале Апгар 6-7 баллов на первой минуте, с быстрой нормализацией к пятой минуте до 8 баллов и более.
2. Отсутствие нарушения сознания.
3. Нормальная или сниженная двигательная активность.
4. Общемозговая симптоматика (угнетение или возбуждение) не более 5-7 суток.
5. Отсутствие судорог.
6. Церебральная ишемия I ст. или ее отсутствие по данным НСГ.
7. Нормальные функции ствола мозга.

Критерии поражения средней степени тяжести:

1. Показатели по шкале Апгар на первой минуте - 4-6, на пятой минуте – 6-8 баллов.
2. Ясное сознание.
3. Отсутствие проведения ИВЛ.
4. Умеренное снижение или изменение двигательной активности.
5. Общемозговая симптоматика (угнетение или возбуждение) более 7 суток.
6. Церебральная ишемия I-II ст. изолировано или в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием I-II ст. по данным НСГ.
7. Отсутствие стволовых нарушений: дыхания, сосания, глотания.

Критерии тяжелой степени повреждения ЦНС:

1. Оценка по шкале Апгар при рождении на первой минуте - 0-3 балла, на пятой минуте - 2-4 балла (в сочетании с другими, ниже перечисленными критериями).
2. Прогрессирующая потеря церебральной активности свыше 10 суток.
3. Проведение ИВЛ в течение трех и более суток вследствие критического состояния у новорожденного при рождении и в первые сутки жизни.
4. Нарушение сознания (кома) в первые сутки жизни.
5. Судороги.
6. Церебральная ишемия III ст. Тотальный отек головного мозга по данным нейросонографического исследования.
7. Стволовые нарушения (дыхания, сосания, глотания).
8. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательных систем, желудочно-кишечного тракта, почек.

Критериями исключения из исследования были: наличие ВПР (множественных) и ВПР головного мозга; травматическое повреждение ЦНС; врожденная эндокринная патология; дети из двоен; недоношенные дети; новорожденные с ВУИ и гнойно-септическими заболеваниями; дети, которым проводили переливание компонентов крови до забора крови на иммунологическое исследование.

На втором этапе исследования после 25-27 дня жизни при сохранении принципа репрезентативности проводилось динамическое клиническое наблюдение и комплексное обследование 248 доношенных детей, вошедших в основные группы 1 (n=72), 2 (n=97), 3 (n=79), которые получали базисную, стандартную терапию. Наблюдение осуществлялось в течение 3-х лет в регламентированные возрастные периоды

У 197 детей выполнено сравнительное проспективное исследование с целью оценки эффективности применения информационной радиоволновой терапии (ИВТ), метаболической терапии с включением препарата Элькар и их сочетания. Из них 102 ребенка составили группу детей с ППЦНС средней тяжести (группа 2А) и 95 детей - с тяжелой степенью гипоксического

поражения ЦНС (группа 3А). Наблюдение осуществлялось в течение 3-х лет в регламентированные возрастные периоды

Группы были сформированы методом случайного отбора с применением компьютерной программы - генератора случайных чисел - и были сопоставимы по основным характеристикам: гестационному возрасту, полу, антропометрическим параметрам, факторам риска развития перинатальной патологии, степени тяжести, клиническим синдромам, наличию сопутствующей соматической патологии, проводимой патогенетической терапии и общему объему оказанной медицинской помощи.

Одновременно, в течение 3-х лет, у детей всех групп наблюдения проводили динамическую оценку результатов иммунологических, нейробиохимических, структурно-метаболических, инструментальных методов исследования.

На третьем этапе, по результатам проведенных исследований, с последующим применением математического метода дискриминантного анализа, было представлено обоснование оценки степени тяжести и прогноза заболевания по стартовым показателям.

Динамическое наблюдение осуществляли при наличии полной документации, согласия родителей, при их адекватном отношении к выполнению всех рекомендаций в полном объеме. Дети воспитывались в условиях семьи.

В контрольную группу были включены дети (n=60), родившиеся от матерей в возрасте от 20 до 35 лет, не имеющих соматических и гинекологических заболеваний, с благоприятно протекавшей беременностью и неосложненными родами. Все новорожденные были доношенными, зрелыми (с гестационным возрастом от 38 до 41 недели), имели при рождении оценку по шкале Апгар от 8 до 10 баллов, массу тела от 2950 до 4050 г., длину тела 49–53 см., окружность головы 35–37 см. У детей этой группы течение неонатального периода было физиологическим. Все новорожденные были приложены к груди матери в родовом зале, находились на грудном вскармливании, выписаны домой на 4-5-е сутки жизни с



диагнозом «здоров», в удовлетворительном состоянии с вакцинацией БЦЖ и против гепатита.

В течение 3-х лет проспективного периода наблюдения у детей контрольной группы отмечались нормативные параметры физического и нервно-психического развития.

Профилактика асфиксии новорожденного, проведение первичной реанимации осуществлялись в соответствии с приказом МЗ РФ № 372. Лечение новорожденных в роддоме и в отделениях патологии новорожденных проводилось с учетом современных технологий в неонатологии, строго индивидуально, интенсивная терапия соответствовала стандартной многокомпонентной программе этиологической и посиндромной терапии. Обеспечивался охранительный режим для матери и ребенка, адекватное вскармливание.

Диагноз перинатального гипоксического поражения ЦНС устанавливался согласно МКБ-10 на основании тщательного изучения состояния здоровья матери, анамнестических данных о характере течения беременности, родов, соматического, клинко-неврологического статуса детей в сопоставлении с данными дополнительных инструментальных методов обследования.

Протокол исследования включал также консультации окулиста, сурдолога, хирурга, ортопеда, психиатра, психолога и других специалистов на всех этапах наблюдения.

## **2.2. Методы и объем исследований**

Оценку физического развития определяли в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Г.Н. Дементьевой, А.Е. Козловой, Л.Г. Ниссан (1984) с учетом показателей физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет (г. Екатеринбург, 2001) [161].

Психомоторное развитие детей на 1-ом году жизни оценивали в динамике в возрасте 5 дней, 1, 4, 8, 12 месяцев с использованием количественной характеристики по Л.Т. Журбе, Е.М. Мастюковой (1981). На каждом возрастном этапе исследовались следующие показатели: коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный

тонус, асимметричный шейный тонический и цепной симметричный рефлекс, сенсорные реакции, стигмы дисэмбриогенеза, черепная иннервация и патологические движения. Каждая функция оценивалась по четырёхбалльной системе (оптимальное развитие функции - 3 балла, её отсутствие - 0 баллов) с учётом динамики нормального возрастного развития. Сумму баллов 27-30 на каждом возрастном этапе учитывали как норму [67].

В дальнейшем проводили тестирование по шкале КАТ/КЛАМС и по шкале психомоторного развития (Гриффитс) от 1 мес. до 36 мес. (3-х лет) [90].

Морфофункциональная зрелость оценивалась с использованием шкалы Дж. Болларда (1991).

Всем детям в динамике проводили НСГ с целью наблюдения за трансформацией выявленных структурных церебральных нарушений с помощью аппарата фирмы «Siemens» «Aloca 3500 plus», путем последовательного получения десяти стандартных сечений в коронарной и сагиттальной плоскостях по общепринятой методике [32]. Ишемические изменения оценивали согласно классификации L. S. de Vries et al., выделяющей четыре степени тяжести гипоксически-ишемических поражений [393]. В работе использовали классификацию ВЖК М. J. Levene и соавт. (1983) в модификации К.В. Ватолина.

Для объективной оценки функционального состояния органов и систем применялись ультразвуковое исследование сердца, печени, почек, тимуса (на аппарате фирмы «Siemens» «Aloca-3500»), рентгенография органов грудной клетки, брюшной полости, компьютерная томография (на аппаратах фирмы «Siemens»).

По показаниям проводили электромиографию (электронейромиограф Nichon Kohden МЕВ 7102К Neuropack 2), электроэнцефалографию (электроэнцефалограф Энцефалан 09, 2005), полисомнографию (полисомнограф/видео ЭЭГ мониторинг Grass-Telefactor Comet, 2006), электрокардиографию с использованием электрокардиографа «Heart Minor liko» (2003).

Клинические лабораторные и биохимические исследования осуществлялись по стандартным методикам. По показаниям исследовали ликвор с определением белка, клеточного состава и бактериологического исследования спинномозговой жидкости (СМЖ).

Бактериологические исследования биологических сред организма (кровь, моча, ликвор, трахеобронхиальный секрет, фекалии) осуществлялись на различных бактериологических средах согласно приказам Минздрава РФ №№ 375, 535.

### **2. 3. Специальные методы исследования**

Иммунологические исследования проводили на базе ЦНИЛ Уральской государственной медицинской академии и Федерального государственного учреждения науки Екатеринбургского медицинского научного центра (ФГУН ЕМНЦ) профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий.

Анализировалась лейкоцитарная формула с оценкой абсолютного и относительного содержания лейкоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов.

Для оценки клеточного звена иммунитета определяли основные популяции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+, CD95+. Для проведения пробоподготовки и исследования использовали протокол, рекомендованный в методическом пособии А.А.Тотолян, И.А.Балдуев, Л.Н. Бубнова и др. «Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека» (2001).

Применялся принцип непрямой иммунофлюоресценции: иммунологическая реакция антиген - антитело. Суспензия живых клеток обрабатывалась антителами, специфичными к выявляемому антигену, а затем антителами, соединенными с флюорохромом и направленными против специфических антител. Результаты оценивали в люминисцентном микроскопе «Люам Р8» по специфическому свечению клеток. Использовали реактивы НПО «Медбиоспектр», г. Москва.

Определение концентрации интерлейкинов и иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE – общие) в сыворотке крови и ликворе выполнено на тест – системах ELISA – IL-4, ELISA – IL-6, ELISA – TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт–Петербург, методом твердофазного ИФА. Данный метод основан на классической методике «сэндвич» - использованы два моноклональных антитела с эпитопной специфичностью к интерлейкину. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа, антиген, содержащийся в калибровочных и исследуемых образцах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный интерлейкин взаимодействует с конъюгатом вторых антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству интерлейкина в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. Результаты регистрировали на вертикальном фотометре MULTISKAN EX (год выпуска 2005, номер 3550901531). Для определения концентрации в анализируемых образцах строился калибровочный график по средним показателям оптической плотности каждого стандартного раствора.

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови и ликворе выполнено на тест – системе HUMAN ELISA (Германия) по инструкции производителя, методом ИФА. Данный метод основан на классической методике «сэндвич»-ИФА второго поколения и основан на исключительно высокой аффинности системы Биотин-Стрептавидин. Поверхность лунок микропланшета покрыта стрептавидином. На первом этапе инкубации исследуемые образцы, калибраторы и контроли (HUMAN) , ферментные конъюгаты (меченные пероксидазой антитела к кортизолу) и вторые биотинилированные моноклональные антитела к кортизолу смешиваются и формируют «сэндвичевый» комплекс, который связывается с поверхностью

лунок. Это осуществляется благодаря взаимодействию биотина с иммобилизованным стрептавидином. В конце конъюгации избыточные антитела с пероксидазой и биотинилированные моноклональные антитела удаляются после промывки. На втором этапе добавляется ТМБ-субстрат. После остановки реакции стоп-реагентом спектрофотометром измеряется интенсивность поглощения итогового раствора жёлтого цвета. Интенсивность поглощения прямо пропорциональна концентрации кортизола в образце. Поглощение света калибраторами и образцами измерялось при помощи ИФА-ридера для микропланшетов MULTISKAN EX (год выпуска 2005, номер 3550901531). Концентрация вычислялась при помощи калибровочной кривой, которая строилась на основе калибраторов с известной концентрацией. Калибраторы поставляются с набором.

Количественное определение нейроспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови и ликворе проводили, используя тест UBI MAGIWEL tm NEURON SPECIFIC ENOLASE QUANTI TATIVE CM-901, основанный на принципе твердофазного иммуноферментного анализа.

Кариометрию лимфоцитов периферической крови проводили на базе патологоанатомического отделения ФГУЗ ЦМСЧ №15 ФМБА России, г. Снежинск, Челябинская область.

Автором данной работы разработан способ оценки степени тяжести гипоксического перинатального поражения ЦНС у доношенных новорожденных с определением количественного содержания ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови (кариометрия), с использованием компьютерных микротелефотометрических автоматизированных систем, с математическим моделированием гистопатологического процесса. Получены патенты на изобретение от 29 мая 2008 года:

1. «Способ оценки степени тяжести гипоксического перинатального поражения ЦНС у доношенных новорожденных детей» – патент № 2345363.
2. «Способ оценки степени тяжести гипоксического перинатального поражения ЦНС у доношенных новорожденных детей» – патент № 2345364.



Методология и методика кариометрии (плоидометрии) предложена и усовершенствована в течение двух десятилетий Г.Г. Автандиловым [1, 2]. Метод плоидометрии использовался исследователями с целью дифференциальной патогистологической диагностики стадий канцерогенного процесса, динамики атеросклероза, ишемической болезни сердца, функционального состояния гепатоцитов.

Для проведения кариометрии лимфоцитов забор крови производился в стерильные стандартные пробирки, обработанные фиксатором Cytospin Collection Fluid (США) в разведении 1:1. Далее проводилось центрифугирование 0,5мл крови с одновременным изготовлением мазков в автоматизированной системе Cytospin-3 (США) на стандартных стеклах Shandon (США) толщиной 1 мм в течение 5 мин. при режиме 1000 об./мин. с малым ускорением. После центрифугирования, готовые мазки высушивались и окрашивались в автомате Shandon Linistain GLX (США) по методу Фёльгена для селективного выявления ДНК в ядрах лимфоцитов. Препараты просматривались при помощи микроскопа Nikon Eclipse E-400 с использованием окуляра 10х и объектива 100х/1.25 с масляной иммерсией. Изображения препаратов переводились на монитор микроскопа с помощью цифровой телекамеры Mintron 62W1P и программы ASUS Digital VCR с использованием компьютера Pentium-4; сохранялись в виде файлов формата JPEG и визуализацией.

Количество ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови вычислялось по плотности окрашивания ядер в относительных единицах – пикселях с построением гистограмм. В каждом препарате вычисления производились не менее чем по 25 ядрам. Определялись средние величины, минимальное и максимальное значение относительных единиц с применением непараметрического критерия метода углового преобразования Фишера и критерия Розенбаума. Число единиц наблюдения в выборках определялось по таблице Г.Г. Автандилова.

Цитохимические исследования дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови выполнены в лаборатории Областного центра планирования семьи и репродукции г. Екатеринбурга.

Активность дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови определяли количественным цитохимическим методом по Р. П. Нарциссову [134, 135]. Цитохимическое выявление активности ферментов энергообмена проводили наборами реактивов фирмы ООО МНПК «Химтехмаш», ГосНИИ «ИРЕА»: сукцинатдегидрогеназы (СДГ),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ) в лимфоцитах периферической крови. Метод основан на свойстве пара-нитротетразолия фиолетового при восстановлении в процессе реакций, катализируемых дегидрогеназами, образовывать в местах локализации изучаемого фермента нерастворимые в воде округлые гранулы формазана. Реакции проводились на мазках крови, приготовленных на обезжиренных предметных стеклах. Среда для выявления активности фермента состояла из инкубационной среды и субстрата, специфичного для выявляемого фермента. Реакция проводилась при pH +7,3 и температуре 37°C в течение 60 минут в водном термостате.

Подсчет гранул формазана после проведения реакции осуществлялся в 20 лимфоцитах под микроскопом Olympus CX31 10x40 в проходящем свете. Активность фермента выражалась средней на одну клетку величиной активности фермента.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel. Достоверность полученных результатов оценивалась парным методом по  $t$  - критерию Стьюдента, также использовался непараметрический критерий Манна-Уитни и метод Фишера (различия считались достоверными при  $p < 0,05$ ). Для анализа данных применялись методы суммарных статистик, корреляционного, дискриминантного, множественного регрессионного анализа. Для построения решающего правила по предложенной выборке были использованы математические методы распознавания образов, реализованные в пакетах «STATGRAPH», «КВАЗАР», «КВАЗАР-ПЛИУС» (разработанные Институтом механики и математики УрО РАН) [27, 63, 64, 164, 227].

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДОНОШЕННЫМИ ДЕТЬМИ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ И РАННЕГО ВОЗРАСТА**

#### **3.1. Факторы риска, клинико-анамнестическая характеристика матерей исследуемых групп детей**

Изучение здоровья матерей наблюдаемых пациентов имеет большое значение, так как различные социально-биологические факторы, а также репродуктивная функция и соматический статус женщины являются предопределяющими для возможного развития различных осложнений беременности, формирующих угрозу состояния плода и новорожденного.

Анамнез составляли по данным медицинской документации, а также проводили дополнительный опрос матерей.

Анализировали более 160 показателей факторов риска анамнеза матерей исследуемых групп детей, учитывая фоновые факторы (социально-экономические, профессиональные вредности, вредные привычки и т.д.), антенатальные (соматические заболевания, гинекологический анамнез женщин), интранатальные факторы (течение беременности и родов), при этом определены значимые отличия между группами наблюдения по 19 клинико-анамнестическим показателям.

Многие факторы были сопоставимы в группах 1, 2, 3 и не имели достоверных различий. В связи с этим рассматривались факторы риска анамнеза матерей, которые имели значение в развитии гипоксии у плода и новорожденного и влияли на формирование патоморфологических изменений головного мозга в сравниваемых группах новорожденных.

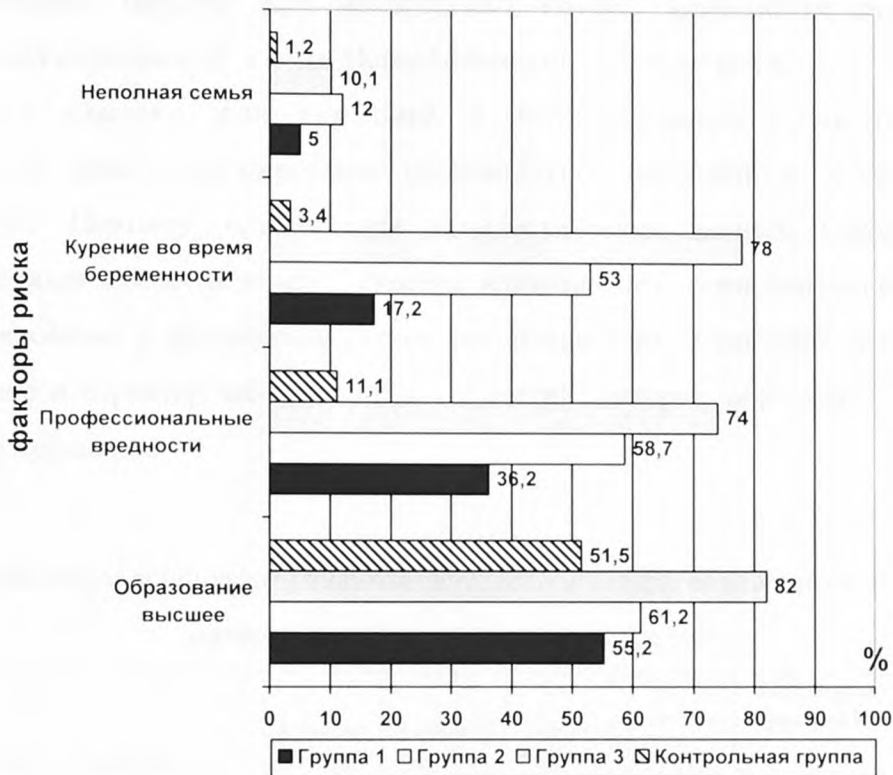


Рис.1. Показатели социального статуса матерей исследуемых групп детей, %

Анализируя показатели социального статуса матерей исследуемых групп новорожденных, были выявлены значимые отличия у детей в группе 2, 3, по сравнению с 1-й группой, по таким факторам риска, как курение, профессиональные вредности ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

Достоверных различий социального положения семей нами не выявлено. Большинство матерей всех групп наблюдения – служащие.

Отмечено, что практически каждая вторая женщина 1 и 2 групп и 82% женщин в 3 группе имели высшее образование, работали с компьютером. Практически все женщины проживали в городе.

Вероятно, социальные факторы влияли на внутриутробное физическое развитие плода, формировали патоморфологические признаки незрелости, задержку внутриутробного развития и хроническую гипоксию.

Возраст матерей всех исследуемых групп значимо не отличался, составил в среднем 26,8 года. Первобеременные составили 34,5%.

Как известно, факторам ante- и интранатального риска отводится значимая роль в формировании перинатальной патологии и, в частности, ППЦНС. Поэтому, при анализе анамнестических данных, исходили из имеющихся представлений о степени влияния патологии беременности на формирование и функционирование фетоплацентарной системы. Учитывали наличие и характер заболеваний и состояний, которые определяли тактику родоразрешения.

Таблица 1

Факторы акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза матерей детей исследуемых групп (в %)

Патология беременных	1 группа n=110	2 группа n=199	3 группа n=174	Группа контро ля n=60	Достоверность различий, р	Итого n=483
	1	2	3	4		
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	11,8	35,7	56,6	3,3	1:2,1:3,1:4, 2:3<0,05 2:4,3:4<0,001	34,7
- артериальная гипертензия	8,2	25,6	48,3	3,3	1:2,1:3,2:3, 2:4,3:4<0,001	27,4
- артериальная гипотония	3,6	10,1	8,3	0	2:4,3:4<0,05	7,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта	14,5	45,7	46,9	6,7	1:2,1:3<0,05 2:4,3:4<0,01	35,7
Дисфункция щитовидной железы	5,5	19,6	21,4	0	1:2,1:3,1:4 <0,05 2:4,3:4<0,001	15,5
Анемия	22,7	41,2	48,3	5,0	1:2,1:3,1:4, 2:4,3:4<0,001	37,4
ОРЗ во время беременности	10,1	32,2	47,6	5,0	1:2,1:3,2:3 <0,05 2:4,3:4<0,001	29,9
Три- и более мед. аборт	3,6	11,6	24,1	1,7	1:2,1:3,2:3 <0,05 2:4,3:4<0,009	13,1
Угроза прерывания до 20 нед.	3,6	4,0	6,9	0	2:4,3:4<0,05	21,1



Продолжение таблицы 1

I	II	III	IV	V	VI	VII
Токсикоз I –ой половины беременности	9,1	30,7	51,1	3,3	1:2,1:3,2:3 <0,05 2:4,3:4<0,001	30,3
Поздние гестозы	5,5	33,3	50,4	5,0	1:2,1:3,2:3 <0,05 2:4,3:4<0,001	29,7
Патология почек (гестационный пиелонефрит, цистит)	4,5	28,1	22,8	3,3	1:2,1:3<0,05 2:4,3:4<0,001	20,7
ХФПН	8,2	23,7	51,7	5,0	1:2,1:3,2:3 <0,05 2:4,3:4<0,001	35,2

При анализе данных соматического статуса женщин 2 и 3 групп наблюдения у 1/2 и 1/3 определялась сердечно-сосудистая патология, у 1/2 - заболевания желудочно-кишечного тракта, анемия (табл.1).

Сравнительный анализ экстрагенитальной патологии выявил одинаковое количество следующих заболеваний у матерей 2 и 3 групп исследования: патология почек, заболевания щитовидной железы, болезни желудочно-кишечного тракта, анемии беременных ( $p > 0,05$ ).

У женщин 3 группы достоверно чаще, по сравнению со 2 группой, наблюдалась артериальная гипертензия ( $p < 0,05$ ).

ОРЗ во время беременности во 2 и 3 группах было зарегистрировано у каждой третьей и второй женщины. Вышеперечисленные заболевания вызывают нарушение маточно-плацентарного кровообращения, способствуют развитию хронической плацентарной недостаточности у каждой 2-й женщины 2 и 3 групп.

У женщин 3 группы токсикозы первой половины беременности и поздние гестозы зарегистрированы в половине случаев и наблюдались достоверно чаще, по сравнению с 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ ). Развитие указанной патологии беременности приводило к снижению кровообращения плода, внутриутробной гипоксии, задержке внутриутробного развития.

Все вышеописанные факторы экстрагенитальной акушерско-гинекологической патологии выявлены у матерей 1 группы наблюдения,

но, по сравнению со 2 и 3 группами, встречались достоверно реже ( $p < 0,05$ ) (табл.2).

При анализе факторов интранатального риска учитывали особенности течения родового акта, способ родоразрешения, характер оказываемых акушерских пособий.

Таблица 2

Интранатальные факторы риска, влияющие на формирование ППЦНС

(%)

Патология беременных	1 группа n=110	2 группа n=199	3 группа n=174	Группа контро ля n=60	Достоверность различий, p	Итого n=483
	1	2	3	4		
Срочные роды	98,1	97,5	97,3	100	$>0,05$	97,6
Запоздалые роды	1,9	2,5	2,7	0	$>0,05$	3,4
Аномалия родовой деятельности	3,6	19,1	52,4	1,7	1:2,1:3,2:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	28,4
Оперативные роды:	5,5	23,7	50,3	3,3	1:2,1:3,2:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	26,5
- кесарево сечение (в экстренном порядке)	0,9	14,1	37,9	0	1:2,1:3,2:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	17,6
- кесарево сечение (плановое)	4,6	9,6	12,4	3,3	1:3,3:4 $<0,05$	8,9
Длительный безводный период	1,8	20,1	51,7	3,3	1:3,2:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	27,9
Характер околоплодных вод						
- светлые	98,2	90	67,6	98,3	1:3,2:3 $<0,05$ 3:4 $<0,001$	85,3
- мекониальные	1,8	10,1	32,4	0	1:2,1:3,2:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	14,8
Обвитие пуповиной	10,1	46,2	53,8	0	1:2,1:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	36,7
Тазовое предлежание	1,8	4,5	9,7	0	1:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	5,3
Крупный плод ( $> 4000$ гр.)	19,1	16,6	13,1	0	1:4,2:4,3:4 $<0,001$	16,3
ЗВУР	11,3	23,1	29,8	0	1:2,1:3 $<0,05$ 2:4,3:4 $<0,001$	21,3

Как следует из таблицы 2, отклонения в течение родового акта отмечены в анамнезе у большинства матерей обследованных детей.

Слабость родовой деятельности и частота оперативного родоразрешения в экстренном порядке в 3 группе наблюдались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в 1-й и во 2-й группах. Частота оперативного родоразрешения по показаниям в сравниваемых группах 2 и 3 не имела достоверных различий.

Длительный безводный период в 2,5 раза чаще наблюдался у детей 3-й группы, по сравнению со 2-й ( $p < 0,05$ ). Данный фактор определял не только повышенный риск инфицирования, но и степень тяжести интранатальной гипоксии и дизадаптации новорожденного.

Кроме указанных причин, на возникновение гипоксии в родах указывают такие факторы, как обвитие пуповиной и наличие меконияльных вод с аспирацией, наблюдаемые у каждого 2-го и 3-го новорожденного в 3 группе, что было достоверно чаще, чем в группе 1 и 2 ( $p < 0,05$ ).

Статистическое исследование выявило значимые достоверные различия при анализе интранатальных показателей в группе 1 при сравнении с группами 2 и 3 ( $p < 0,05$ ).

Вышеописанные показатели характеризуют тяжесть гипоксии в интранатальном периоде, возможность развития тяжелой асфиксии.

У 87% матерей наблюдаемых детей было проведено гистологическое исследование плаценты. Патология плаценты при гистологическом исследовании наблюдалась во 2-й и 3-й группе у каждой третьей женщины, что указывало на тяжесть гестоза, ХФПН. Плацентарные факторы риска (недостаточная масса плаценты, инфаркты, кальцинаты, фиброз, низкое расположение плаценты), которые наблюдались у матерей, включенных в исследование, могли привести к развитию хронической гипоксии плода и к ЗВУР. У детей с гипоксическим поражением ЦНС ЗВУР наблюдалась в 21,3% случаев.

### Резюме

Проведенные исследования подтвердили значимость перинатальных факторов риска для развития гипоксических поражений нервной системы у детей. Математическим методом дискриминантного анализа из 160 выделены существенные, информативные признаки с уровнем значимости отличий ( $p < 0,05$ ), которые включают поздние гестозы, ХФПН, артериальную гипертензию, перенесенные ОРЗ во время беременности, слабость родовой деятельности, длительный безводный период, экстренное кесарево сечение, наличие мекониальных вод с аспирацией, обвитие пуповины, курение матери.

У женщин 2 и 3 групп течение беременности осложнялось хроническими заболеваниями матери: артериальная гипертензия, патология желудочно-кишечного тракта, анемия, ОРЗ и такими патологическими состояниями, как фетоплацентарная недостаточность, гестозы, угроза прерывания беременности, количество медицинских абортов (более трех) или сочетание этих факторов. Указанная патология беременности наблюдалась достоверно чаще в 3 группе по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ), что приводило к снижению кровообращения плода, внутриутробной гипоксии, задержке внутриутробного развития и оказывало влияние на формирование патоморфологических изменений головного мозга у новорожденных.

Для детей 1 группы наиболее значимыми акушерско-гинекологическими и экстрагенитальными факторами риска развития гипоксического поражения ЦНС были заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, анемия у беременных женщин.

Сравнительный анализ акушерско-гинекологических и экстрагенитальных факторов риска по группам наблюдения показал, что у детей первой группы они наблюдались достоверно реже, чем у детей 2 и 3 групп ( $p < 0,05$ ), а в 3 группе чаще.

У доношенных детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС, развитию асфиксии в родах способствовала аномальная родовая деятельность

и следующие интранатальные факторы риска: слабость родовой деятельности, длительный безводный период, экстренное кесарево сечение, мекониальный характер околоплодных вод и их аспирация, а также обвитие пуповиной. У детей 2. группы достоверно значимыми факторами риска интранатального периода были быстрые стремительные роды, кесарево сечение в экстренном порядке. Для детей с легкой степенью поражения достоверно значимых факторов риска в интранатальном периоде не было.

Все вышеописанные факторы риска встречались в 2-3 раза чаще у детей 2 и 3 групп, по сравнению с 1 группой, и достоверно чаще в 3 группе, по сравнению со 2 группой ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, тяжесть гипоксического поражения ЦНС у новорожденных ассоциируется с характером акушерско-гинекологических, экстрагенитальных и интранатальных факторов риска.

### 3.2. Клинико-лабораторная характеристика наблюдаемых детей в зависимости от степени тяжести

Под нашим наблюдением в течение 1-го месяца жизни находилось 483 новорожденных с гестационным возрастом от 38 до 41 недели, массой тела при рождении от 2550 до 4510 г. и длиной тела от 46 до 54 см.



Рис. 2. Распределение детей по степени тяжести гипоксического поражения ЦНС

По данным рисунка 2, среди исследуемых новорожденных, легкую степень перинатальной энцефалопатии имели 110 детей (22,7%) – 1 группа, у



199 детей (41,2%) наблюдалась средняя степень поражения ППЦНС – 2 группа, и у 174 (36,1%) новорожденных – тяжелая степень - 3 группа.

Оценка индивидуальных особенностей физического развития наблюдаемых детей показала, что антропометрические показатели у 62,5% детей соответствовали средним значениям к данному гестационному сроку (от P25 до 75 центиля). Дети с задержкой внутриутробного развития составили 21,3%, в основном с гипотрофическим вариантом I и II степени.

У 16,1% антропометрические показатели превышали средние значения (от P75 до 97 центиля), масса тела от 4000 г до 5510 г (Рис.3).

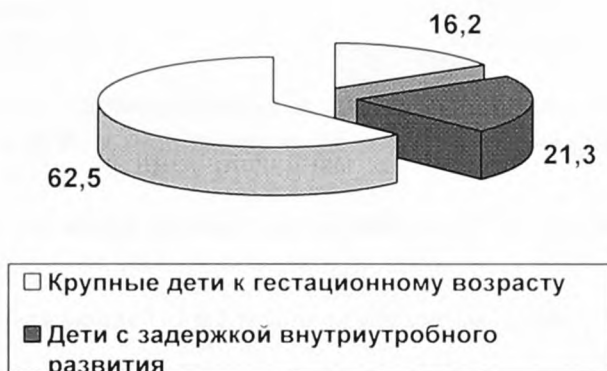


Рис.3. Распределение новорожденных с ППЦНС по физическому развитию

При оценке зрелости новорожденного по совокупности морфологических и нейромышечных критериев и сопоставлении их с фактическим гестационным сроком выявлено, что зрелые дети составили 54,9% (265 ребенка) и незрелые 45,1% (218 детей), практически в равном соотношении при отсутствии достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

При сравнительной характеристике по степени тяжести гипоксического поражения ЦНС почти все новорожденные с легкой степенью (1 группа) были зрелыми 103 (93,6%). Практически все дети 3 группы относились к незрелым (94,5%) ( $p < 0,05$ ). Количество зрелых и незрелых детей во 2 группе

было одинаковым (53,8% и 46,2%), ( $p < 0,1$ ). Незрелых детей во 2 группе было в 2 раза меньше, чем в 3 группе (Рис.4).

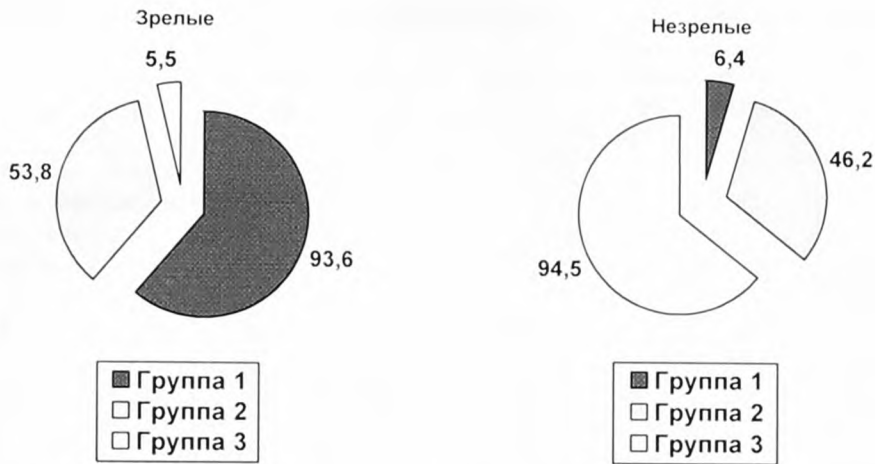


Рис. 4. Сравнительная характеристика детей в зависимости от степени тяжести поражения ЦНС и признакам морфологической незрелости  
Пояснения к рисунку 4:

- 1) Достоверность отличий между зрелыми и незрелыми детьми в 1 группе -  $p < 0,05$  и в 3 группе -  $p < 0,05$ .
- 2) Достоверность отличий между 1, 2 и 3 группами у незрелых детей -  $p < 0,05$ .

У новорожденных с гипотрофическим вариантом ЗВУР морфологическая незрелость соответствовала гестационному возрасту, за исключением признаков выраженного поверхностного шелушения кожи и наличия поверхностных вен. По совокупности признаков нейромышечная зрелость отставала незначительно.

В раннем неонатальном периоде у детей всех исследуемых групп с разной частотой наблюдались проявления дизадаптации на фоне гипоксического поражения ЦНС.

Одним из критериев, определяющим характер гипоксии и степень тяжести при рождении, является оценка по шкале Апгар (табл. 3 и табл. 4)

Таблица 3

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й мин. у детей с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости степени тяжести (%)

Признаки	Группы наблюдения				Итого 1, 2, 3 группы n=483	Достоверность различий, р
	1 группа n=110	2 группа n=199	3 группа n=174	Группа контроля n=60		
	1	2	3	4		
Оценка по шкале Апгар в баллах на 1-ой минуте						
- более 8	14,6	1	0	58,3	4	1:2,1:3,1:4, 2:4,3:4<0,001
- 7 - 8	80	31,2	3,5	41,7	34,1	1:2,1:3,2:3, 1:4,3:4<0,01
- 4 - 6	5,5	62,8	22,1	0	35,9	1:2,1:3,1:4, 2:3,2:4,3:4 <0,001
- 0 - 3	0	5	74,5	0	26	1:2,1:3,2:3, 2:4,3:4<0,001
Всего	100	100	100	100	100	

Таблица 4

Оценка новорожденных по шкале Апгар в зависимости от характера перенесенной гипоксии и степени тяжести поражения ЦНС (в баллах)

Группы наблюдения		Оценка по шкале Апгар	
		1 минута	5 минута
1 группа n=110	1	7,1±0,18	8,3±0,21
2 группа n=199	2	5,8±0,47	7,31±0,52
3 группа n=174	3	2,85±0,5	4,8±0,5
Группа контроля n=60	4	7,9±0,45	8,7±0,31
Достоверность различий, р< 0,05		1:2,1:3,2:3,2:4,3:4	1:3,2:3,2:4,3:4

Из таблиц 3 и 4 следует, что в асфиксии средней и тяжелой степени родилось 61,9% новорожденных. Гипоксия средней тяжести в 3 раза чаще наблюдалась в группе 2, по сравнению с 3 группой. У детей 3 группы доминировала асфиксия тяжелой степени - 74,5%.

Как следует из таблицы 4, у всех детей с тяжелым поражением ЦНС оценки на 5 минуте были ниже 6 баллов. Оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения имела не столько диагностическое, сколько

прогностическое значение, так как она отражала эффективность проводимых реанимационных мероприятий. Этот показатель в дальнейшем коррелирует с тяжестью неврологических расстройств.

В раннем неонатальном периоде у детей всех наблюдаемых групп с разной частотой наблюдались клинические проявления дизадаптации на фоне гипоксического поражения ЦНС (табл.5).

Таблица 5

Частота синдромов дизадаптации у новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от степени тяжести ППЦНС гипоксического генеза

Диагноз	1 группа n=110	2 группа n=199	3 группа n=174	Группа контро ля n=60	Достоверность различий, $p < 0,05$	Итого n=483
	1	2	3	4		
Токсическая эритема	7,3	13,6	19,3	3,3	1:3,2:4,3:4	13,9
Транзиторная ишемия миокарда	0,9	20,1	36,6	0	1:2,1:3,2:3,2:4,3:4	20,7
Конъюгационная гипербилирубинемия (неонатальная желтуха)	27,3	44,7	71,7	6,7	1:2,1:3,2:3,1:4,2:4,3:4	49,1
Анемия	5,5	14,6	30,4	0	1:2,1:3,2:3,1:4,2:4,3:4	17,4
Транзиторная полицитемия	0	5,1	9,7	0	1:2,1:3,2:4,3:4	5,7
Транзиторная гипогликемия	1,8	17,6	35,2	1,7	1:2,1:3,2:3,2:4,3:4	19,4
Транзиторное нарушение роста флоры кишечника	7,3	31,2	52,4	3,3	1:2,1:3,2:3,2:4,3:4	32,2

Как следует из таблицы 5, у каждого второго ребенка 2 группы, каждого третьего 1 группы и, более чем у половины детей 3 группы, развивалась неонатальная желтуха, появление которой отмечено на 2–3 сутки с максимальным подъемом уровня билирубина на 4–6 сутки жизни. У детей 1 группы достоверно реже, чем в 3 группе ( $p < 0,05$ ).

Транзиторная ишемия миокарда диагностирована у 20,7% всех больных. Достоверно чаще наблюдалась у детей 3 группы, чем в 1 группе ( $p < 0,05$ ). Клинически транзиторная ишемия миокарда проявлялась глухостью

сердечных тонов, нарушением сердечного ритма и изменениями на ЭКГ: низкий вольтаж, синусовая тахикардия, брадиаритмия, нарушение процессов реполяризации, редко неспецифическая внутрижелудочковая блокада и неполная блокада правой ножки Гиса.

Транзиторная гипогликемия также регистрировалась чаще у детей 3 группы, по сравнению с 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ ), у каждого пятого ребенка в общей группе наблюдения на фоне гипоксического стресса.

На фоне перинатального гипоксического поражения ЦНС транзиторное нарушение роста флоры кишечника отмечалось у каждого третьего исследуемого ребенка (32,2%).

Все вышеуказанные синдромы дизадаптации достоверно реже встречались у детей 1 группы ( $p < 0,05$ ).

В таблице 6 представлены данные о первоначальной убыли массы тела у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от тяжести.

Таблица 6

Первоначальная убыль массы тела у новорожденных в зависимости от тяжести ППЦНС

Группы и число детей		5-7%	8-10%	Более 10%	Достоверность различий
		а	б	в	
1 группа n=110	1	73,6	21,8	4,5	а:б, а:в, б:в- $p < 0,05$
2 группа n = 199	2	18,6	59,3	22,1	а:б, б:в- $p < 0,05$ а:в - $p > 0,05$
3 группа n = 174	3	5,5	18,6	75,9	а:б, а:в, б:в- $p < 0,05$
Здоровые n = 60	4	89,4	10,6	1,5	а:б, а:в, б:в- $p < 0,05$
Достоверность различий		1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 3:4 - $p < 0,05$	1:2, 1:4, 2:3, - $p < 0,05$ 1:3, 3:4 - $p > 0,05$	1:2, 1:3, 2:3, 3:4 - $p < 0,05$ 1:4- $p > 0,05$	

Как следует из таблицы 6, физиологическая убыль массы тела (5-7%) преимущественно отмечалась у новорожденных 1 группы и у здоровой группы детей (73,6% и 89,4%).



Количество детей с физиологической потерей массы до 10% было достаточно высоким, зарегистрировано более чем у половины новорожденных во 2 группе наблюдения, и в 2 и 3 раза чаще, чем в 1 и 3 группе, в 5 раз чаще, чем в здоровой группе новорожденных ( $p < 0,05$ ). Потеря первоначальной массы более 10% определялась в основном у детей с тяжелым поражением ЦНС – 75,9% ( $p < 0,05$ ).

Восстановить массу тела до исходной в раннем неонатальном периоде удалось только 81 ребенку (73,6%) с легкой степенью гипоксического повреждения ЦНС и 37 новорожденным (18,6%) 2 группы, а также здоровым детям в 89,4%. Патологическая потеря массы у остальных детей (80,6%) усугубляла гемодинамические и метаболические синдромы дизадаптации в раннем неонатальном периоде. Соматическое обследование детей, изучение физиологических транзиторных состояний периода новорожденности не выявили других существенных различий у здоровых детей и новорожденных с легкой степенью гипоксического повреждения ЦНС.

В перечень наиболее распространенных МАР (малые аномальные развития) во всех группах наблюдения вошли преимущественно аномальные хорды полостей сердца – 11,7%, пиелоктозия почек (транзиторная) – 12,3%, дисплазия тазобедренных суставов – 8,8%, короткая уздечка языка – 7,3%, грыжа пупочного кольца – 5,5%.

В раннем неонатальном периоде тяжесть состояния определяли заболевания и патологические синдромы, представленные в таблице 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика и частота заболеваний у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести (%)

Диагноз	1 группа n=110	2 группа n=199	3 группа n=174	Итого n=483
I	II	III	IV	V
СДР I типа	0	0	2,9	1,8
СДР II типа	0	9,5**	78,8	29,4
Аспирационный синдром	0	1,5**	11,8	4,4

I	II	III	IV	V
Поствентиляционный трахеобронхит	0	0	1,2	0,7
Геморрагический синдром (желудочно-кишечная форма)	0	6,5**	15,2	7,7
Транзиторная ишемия миокарда	0,9*	20,1**	36,6	20,7
Гипербилирубинемия	27,3*	44,7**	71,7	49,1
Анемия	5,5*	14,6**	30,4	17,4
Синдром ДВС	0	0	1,1	0,7
Кровоизлияние в надпочечники	0	0	1,15	0,4

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2,3 групп, ( $p<0,05$ )

\*\* Достоверность отличий 2 и 3 групп, ( $p<0,05$ )

\*\*\* Достоверность отличий 1 и 3 групп, ( $p<0,05$ )

У детей контрольной группы СДР, аспирационный синдром, геморрагический синдром, транзиторная ишемия миокарда, анемия не зарегистрированы.

Как видно из приведенных данных в таблице 7, у больных в группах наблюдения 2 и 3 наиболее часто были зарегистрированы СДР II типа, транзиторная ишемия миокарда, гипербилирубинемия, анемия. Перечисленная патология достоверно чаще встречалась в 3 группе, по сравнению с группой детей с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести ( $p<0,05$ ). Для детей с поражением ЦНС легкой степени СДР, аспирационный, геморрагический синдромы были не характерны.

У 2-х детей 3-й группы с крупной массой тела диагностировано кровоизлияние в надпочечники.

Всем детям проводилась комплексная посиндромная терапия в условиях родильного дома. Новорожденным, родившимся в тяжелом состоянии (86,6%), проводился комплекс реанимационных мероприятий в родильном зале, включающий вентиляцию мешком Амбу, с дотацией кислорода 100% через маску, с последующей интубацией трахеи в 78,8%, непрямой массаж сердца - в 14,4%, введение лекарственных препаратов с целью коррекции нарушений гемодинамики, инфузионная терапия. Лечение проводилось под постоянным контролем кислотно-щелочного и электролитного состава сыворотки крови. Осуществлялся динамический мониторинг

функционального состояния жизненно важных систем, уровней гематокрита, гемоглобина, общего белка, билирубина, глюкозы, мочевины. В течение первых 2–3 суток на ИВЛ находилось 54,3% детей и более 3-х суток (5-7 суток) - 24,5%.

Состояние средней степени тяжести констатировано у 199 новорожденных (43,8%), что потребовало проведения посиндромной терапии в условиях родильного дома. В течение 1-2-х суток 5 детей (2,5%) этой группы с ухудшением состояния были переведены в отделение реанимации.

В связи с сохраняющейся неврологической симптоматикой, больные, с гипоксическим поражением ЦНС средней и тяжелой степени тяжести, продолжали лечение после 5-7-суток жизни в отделении патологии новорожденных МУ ГKB №5.

Новорожденные с легкой степенью поражения были выписаны из роддома на 4-5-е сутки жизни на фоне метаболической терапии или без терапии под наблюдение педиатра и невролога.

### **Резюме**

Характеризуя исследуемые группы доношенных новорожденных, можно отметить, что у 22,7% детей наблюдалось гипоксическое поражение ЦНС легкой степени тяжести, у 41,2% - средней и у 36,1% - тяжелой степени.

Большинство детей 3 группы родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, нарушениями гемодинамики на фоне церебральной гипоксии и нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий, интенсивной и респираторной терапии (ИВЛ в 78,8% случаев).

Клинические признаки дизадаптации в раннем неонатальном периоде наблюдались с большей частотой у новорожденных со среднетяжелой и тяжелой степенью поражения ЦНС ( $p < 0,05$ ).

Постгипоксические поражения мозга наиболее часто сочетались у детей 2 и 3 групп с транзиторной ишемией миокарда, конъюгационной гипербилирубинемией, анемией, транзиторной гипогликемией.

У новорожденных с легкой степенью поражения отсутствовали признаки СДР, аспирационного, геморрагического синдромов. Клинические синдромы дизадаптации и транзиторные состояния имели место в редких случаях.

Оценка индивидуальных особенностей физического развития новорожденных показала, что антропометрические показатели у 62,5% соответствовали средним значениям. Дети с ЗВУР I–II ст. составили 21,3%. У 16,2% детей антропометрические показатели превышали средние значения.

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных показала, что тяжесть гипоксического поражения ЦНС у доношенных новорожденных ассоциируется с особенностями течения периода дизадаптации, частотой регистрации транзиторных состояний и заболеваний неонатального периода.

### **3.3. Клинические и нейроморфологические особенности течения гипоксического поражения центральной нервной системы у доношенных новорожденных в остром периоде заболевания (5-7-е сутки) в зависимости от степени тяжести**

В остром периоде заболевания у новорожденных, в зависимости от степени тяжести перинатальной гипоксии, были диагностированы различные патологические неврологические синдромы (табл. 8).

Таблица 8

Частота ведущих неврологических синдромов перинатального гипоксического поражения ЦНС у доношенных новорожденных в остром периоде заболевания ( % )

Синдромы	1 группа n=110	2 группа n=199	3 группа n=174	Итого n=483
I	II	III	IV	V
Синдром возбуждения	25,5***	17,6**	7,6	23,6

Продолжение таблицы 8

I	II	III	IV	V
Синдром угнетения	0	24,1**	55,2	28,2
Кома	0	0	10,4	3,3
Судорожный синдром	0	4,5**	12,1	5,6
Синдром внутричерепной гипертензии	1,8*	44,2**	26,4	24,1
Синдром вегетативно-висцеральных нарушений	2,7*	33,7	35,9	20,6
Сочетание синдромов	26,1*	47,6**	64,5	46,1

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2,3 групп,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 1 от 3 группы,  $p < 0,05$

У новорожденных группы контроля неврологических отклонений не было.

Как видно из представленных данных таблицы 8, у каждого четвертого ребенка в общей группе наблюдения отмечались синдромы возбуждения, угнетения и внутричерепной гипертензии.

У детей с гипоксическим поражением легкой степени наиболее часто встречался синдром возбуждения (повышенной нервно-рефлекторной возбудимости), который характеризовался общим беспокойством ребенка, тремором подбородка, верхних и нижних конечностей. Тремор усиливался при беспокойстве, крике. Отмечалось повышение мышечного тонуса, скованность, болезненный крик, гиперестезия, повышение периостальных рефлексов, у 42% - спонтанные рефлексы Моро и Бабинского. Остальные рефлексы быстро истощались или были угнетены.

Во 2 группе детей по своей частоте и выраженности преобладал синдром внутричерепной гипертензии. Все наблюдаемые дети были беспокойны, зачастую во сне и в покое у них отмечались вскрикивания, вздрагивания, спонтанно вызывался ряд рефлексов. Характерной особенностью проявления данного синдрома в 64% случаев было сочетание стойкого положительного симптома Грефе, набухание родничка, расхождение швов черепа, срыгивания, тремор. У 42,9% детей наблюдалось угнетение спинальной группы рефлексов, выпадение рефлексов опоры и шага, у 12,6% - горизонтальный нистагм. У каждого третьего ребенка данной группы отмечались вегетативно-висцеральные нарушения в виде «мраморности» кожных покровов, преходящего цианоза, расстройства терморегуляции



(гипотермия в остром периоде), нарушение перистальтики кишечника, беспричинной рвоты, аритмии, тахикардия.

Вегетативные нарушения сочетались с другими неврологическими синдромами: гипертензионным, синдромом угнетения, возбуждения.

При сравнительной характеристике детей 2 и 3 групп выявлено, что синдром угнетения в 2 раза чаще наблюдался в 3 группе, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ). У детей 1 группы данный синдром не отмечался.

Синдром угнетения характеризовался снижением спонтанной двигательной активности, гиподинамией, мышечной гипотонией, угнетением спинальных рефлексов, исчезновением шагового и рефлекса опоры. Признаками более глубокого угнетения были исчезновение сосательного рефлекса, ограниченности подвижности глазных яблок, угнетение рефлекса Бабинского и вегетативных функций.

Церебральная кома зарегистрирована у 10,4% детей 3 группы вследствие отека головного мозга на фоне тяжелой ишемии. У новорожденных при коматозном синдроме, помимо отсутствия сознания, наблюдались дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения.

Синдром угнетения в 3 группе сопровождался у 12,1% больных судорожным синдромом и был диагностирован в 3 раза чаще, чем в группе 2 ( $p < 0,05$ ). У 3 детей наблюдались тонические аксиальные судороги, у 3 новорожденных - клонические фокальные, у 6 - тонико-клонические генерализованные и у 9 детей - генерализованные приступы сопровождалась клоническими судорогами.

В остром периоде синдром угнетения у детей 2 группы сопровождался у 4,5% судорожным синдромом и был представлен судорогами клонико-тонического характера, которые наблюдались только в периоде адаптации.

У всех детей судороги были симптоматическими, на фоне тяжелого гипоксически-ишемического и гипоксически-геморрагического повреждения ЦНС. У 19 детей 1 и 2 групп судороги к моменту перевода в отделение патологии новорожденных были купированы, а у 8 детей с тяжелым

гипоксическим поражением ЦНС продолжались в стационаре в течение 1 месяца.

Глазодвигательные нарушения в виде плавающих движений глазных яблок отмечались у 12,5% больных, горизонтального и вертикального нистагма - у 25,7%, страбизма - у 14,1% новорожденных. В 19,7% случаев наблюдались бульбарные нарушения: снижение звучности голоса, затруднение при сосании, глотании, срыгивание через нос, обилие слизи, дыхательные расстройства. Характерно, что данные изменения наблюдались преимущественно у детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию.

При оценке возрастного развития по методике Л.Т. Журбы и Е.М. Мاستюковой, дети с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС в сумме имели оценку на 2 и 4 балла ниже, чем при средней и легкой степени соответственно.

Различная картина отмечалась при НСГ сканировании структур головного мозга у детей с различными по степени тяжести повреждениями ЦНС. Сравнительная характеристика представлена в таблице 9.

Таблица 9

Характеристика данных НСГ у доношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести в остром периоде заболевания, %

Морфологический субстрат	1 группа n=110	2 группа n=199	3 группа n=174	Итого n=483
I	II	III	IV	V
Церебральная ишемия I степени	17,4	0	0	5,2
Церебральная ишемия II степени	0	97,5	0	38,3
Церебральная ишемия III степени	0	0	100	31,9
ВЖК всего	0	40,7	38,6	26,4
ВЖК I степени	0	16,6**	2,1	6,2
ВЖК II степени	0	24,1	31,7	18,6
ВЖК III степени	0	0	4,6	1,6
Морфологическая незрелость головного мозга	10,1*	34,2**	68,3	37,5
Дилатация желудочков	0	19,1**	38,1	19,1

Продолжение таблицы 9

I	II	III	IV	V
Псевдокисты	14,5	17,1	17,8	16,3
Сочетание структурных нарушений	21,9	98,8	100	12,9
Без структурных изменений	82,6***	1,2	0	28,1

Примечание: \* - Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* - Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* - Достоверность отличий 1 от 2 группы,  $p < 0,05$

У новорожденных группы контроля морфологических нарушений не было.

Согласно данным таблицы 9, в общей группе наблюдения диагностирована церебральная ишемия II и III степени соответственно у каждого третьего ребенка. Церебральная ишемия I степени определялась преимущественно у детей 1 группы, у остальных детей этой группы на НСГ отклонений не было.

Частота внутрижелудочковых кровоизлияний была одинакова во 2 и 3 группе, но в группе с тяжелым поражением зарегистрировано ВЖК III ст. у 7 новорожденных (4,6%). ВЖК отсутствовали у детей 1 группы.

Псевдокисты в субэпендимальной зоне и в сосудистых сплетениях наблюдались с одинаковой частотой, а признаки морфологической незрелости головного мозга - у 37,5% всех наблюдаемых новорожденных. При этом у детей 3 группы в 2 раза чаще, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

### Резюме

Клинические проявления острого периода у доношенных детей определяются степенью тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС. Анализируя частоту клинических синдромов острого периода заболевания в общей группе наблюдения, выявили, что практически у каждого четвертого ребенка наблюдался синдром возбуждения, угнетения и внутричерепной гипертензии. Для детей 1 группы синдром возбуждения был доминантным.

У доношенных детей со среднетяжелой степенью поражения ЦНС доминируют синдромы внутричерепной гипертензии, вегето-висцеральных нарушений. У больных с тяжелой степенью поражения ведущими были синдромы угнетения, вегето-висцеральных нарушений и внутричерепной

гипертензии, на фоне которых регистрировались у 12,1% детей судорожный синдром и у 10,4% - церебральная кома.

Результаты нейросонографического сканирования показали, что у новорожденных с различными по степени тяжести повреждениями ЦНС отмечались дифференцированные морфологические изменения головного мозга. Церебральная ишемия I степени определялась преимущественно у детей с легкой степенью поражения (17,4%), II степени – в 92,5% со среднетяжелой и в виде церебральной ишемии III степени - у всех детей 3 группы. Частота ВЖК II степени в группах 2 и 3 не имела достоверных отличий. Наличие ВЖК III ст. свидетельствует о тяжелых структурных нарушениях на фоне морфологической незрелости головного мозга у новорожденных с тяжелой перинатальной гипоксией.

### **3.4. Особенности течения гипоксического поражения центральной нервной системы у доношенных детей в возрасте 1 месяца жизни**

Следующим этапом работы было наблюдение и исследование доношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС в возрасте 1 месяца жизни. В этом периоде клинические проявления перинатальной гипоксии у детей с поражением ЦНС средней тяжести при количественной суммарной оценке были выше на 1-2 балла, чем при поражении тяжелой степени.

Клинические неврологические синдромы, характерные для этого периода, представлены в таблице 10.

Таблица 10

Частота неврологических синдромов перинатального гипоксического поражения ЦНС у доношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести в возрасте 1 месяца ( % )

Синдромы	Группа 1 n=110	Группа 2 n=199	Группа 3 n=174	Итого n=483
I	II	III	IV	V
Синдром возбуждения	10,3***	14,1**	31,1	17,2
Синдром вегето- висцеральной дисфункций	4,5*	30,2	33,8	25,1
Гипертензионно- гидроцефальный синдром	1,8*	20,1**	47,8	23,2

Продолжение таблицы 10

I	II	III	IV	V
Судорожный синдром	0	1,5**	6,9	2,9
Синдром двигательных нарушений:	10,8*	51,8**	78,1	47,1
-пирамидная недостаточность	2,9*	35,2**	52,9	30,3
Синдром мышечной гипотонии	7,9*	16,6	25,2	16,8
Сочетание синдромов	18,1*	81,2	96,2	65,2
Неврологических отклонений нет	81,9*	18,8**	3,8	34,8

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 1 от 3 группы,  $p < 0,05$

У новорожденных группы контроля неврологических отклонений не было.

Согласно данным таблицы 10, синдром угнетения у детей 2 и 3 групп регрессировал к 1 месяцу жизни и в дальнейшем трансформировался в синдром двигательных расстройств (47,1%), в виде проявлений мышечной гипотонии (16,8%) и пирамидной недостаточности у 1/3 всех пациентов. Снижение мышечного тонуса сопровождалось снижением спонтанной двигательной активности, периостальных рефлексов. Повышение мышечного тонуса проявлялось скованностью и ограничением двигательной активности, повышением периостальных рефлексов, флексорной позой пальцев, опорой на передний край стоп. Рефлексы новорожденного имели тенденцию к снижению у 30% детей. Повышение врожденных рефлексов отмечалось у 17,2% пациентов. Синдром двигательных расстройств достоверно чаще отмечался у детей 3 группы, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

Согласно данным таблицы 10, в этом периоде наблюдения у детей с тяжелой гипоксией в 2 раза чаще наблюдались гипертензионно-гидроцефальный и синдром возбуждения, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ). Остальные синдромы представлены количественно одинаково у пациентов 2 и 3 групп.

У больных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом отмечали увеличение размеров окружности головы более 3 см за 3 недели, признаки внутричерепной гипертензии: повышенную возбудимость, напряжение



большого родничка в вертикальном положении, экзофтальм, наличие синдрома Грефе, нистагма, косоглазия.

Дети с легкой степенью поражения ЦНС в 81,9% случаев к 1 месяцу жизни не имели неврологических отклонений. Синдром двигательных нарушений в этой группе диагностировали достоверно реже, чем в двух сравниваемых группах ( $p<0,05$ ).

Динамика данных НСГ к концу неонатального периода представлена в таблице 11.

Таблица 11

Данные НСГ у детей с гипоксическим перинатальным поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести в возрасте 1 месяца

Показатели НСГ	Группа 1 n=110	Группа 2 n=199	Группа 3 n=174	Итого n= 483
Умеренное диффузное повышение эхогенности паренхимы мозга	0***	18,1**	0	7,5
Выраженное диффузное повышение эхогенности паренхимы мозга	0*	0**	5,7	2,1
Повышение эхогенности базальных ганглиев и таламуса	0	0	2,3	0,8
Дилатация желудочков	0	15,1**	37,9	17,7
Расширение МПЦ	0	11,1**	19,3	10,1
Субкортикальные лейкомаляции	0	0	3,8	1,4
ПВЛ	0	0	6,3	2,3
Псевдокисты	11,6***	19,1**	28,3	19,7
Морфологическая незрелость головного мозга	4,6*	21,1**	45,5	23,7
Сочетание морфологических отклонений	12,1*	24,5**	68,2	34,9
Без структурных изменений	87,9*	75,5**	31,8	65,1

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p<0,05$

\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p<0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 1 от 3 группы,  $p<0,05$

У новорожденных группы контроля морфологических нарушений не было.

Как следует из таблицы 11, структурных морфологических нарушений не было в общей группе наблюдения у 65,1% детей. В то время, как у больных 3 группы они сохранялись у каждого третьего ребенка.

Нейросонографическая картина в первые 10 дней у детей с ПВЛ (6,3%) характеризовалась умеренными по интенсивности негетерогенными очагами повышения эхогенности одно- или двусторонней локализации в

перивентрикулярных отделах. Визуализировалась нечеткость рисунка борозд и извилин с диффузным, но не интенсивным повышением эхоплотности мозговой паренхимы одно- или двусторонней локализации субкортикально, латеральное межполушарной щели.

При динамическом наблюдении с 11–15-х суток визуализировались признаки атрофии коры больших полушарий, расширение межполушарной щели и субарахноидального пространства. Расширение ликворопроводящих путей сочеталось с атипичной деформацией борозд и извилин, а также с трансформацией изменений в энцефаломалиационные кисты (субкортикальные).

У новорожденных с явлениями перивентрикулярного отека (повышение эхоплотности в перивентрикулярных зонах) наблюдалось постепенное образование эхонегативных полостей различной формы и размеров на месте зон повышенной эхогенности. Кисты носили характер единичных или множественных, их диаметр колебался от 1–2 мм до 1,5 см.

У детей 2 и 3 групп с ВЖК II ст. на данном этапе сохранялись остаточные явления с формированием субэпендимальных псевдокист, признаков умеренной дилатации боковых желудочков без сопутствующей атрофии мозговой паренхимы.

В первые трое суток НСГ-картина кровоизлияния характеризовалась повышением эхогенности в области герминального матрикса новорожденных, расширением и деформацией контура сосудистого сплетения. Нередуцированный герминальный матрикс на фоне морфологической незрелости у доношенных детей являлся зоной кровоизлияний.

ВЖК III ст. диагностировано у 4,6% 3 группы. Из-за эхонегативности свежей крови, данная стадия кровоизлияния определялась только в стадии образования сгустка. Тромбы определялись как гиперэхогенные структуры в заднем и нижнем рогах бокового желудочка, форма и величина которых варьировала в широких пределах. В некоторых случаях отмечалось

повышение эхогенности вентрикулярной стенки, что расценивалось как проявление перивентрикулярного отека. Фибринозные наложения обуславливали появление пристеночных эхоструктур. В дальнейшем диагностировалась постгеморрагическая асимметричная стабильная вентрикулодилатация, которая достигала максимума ко 2-й недели жизни.

У 1 ребенка 3 группы, после ВЖК III ст., отмечалось развитие окклюзии ликворных путей и прогрессирование внутренней гидроцефалии, при этом к 1 году жизни фиксировались признаки атрофии мозговой паренхимы в виде расширения субарахноидальных пространств и межполушарной борозды.

Вентрикуломегалия и расширение МПЦ отмечались достоверно чаще у детей с тяжелым поражением ЦНС, по сравнению с детьми группы 2 ( $p < 0,05$ ).

У детей во всех группах наблюдения после 4-й недели жизни диагностировались субэпендимальные псевдокисты и кисты сосудистых сплетений.

В возрасте 1 месяца сопутствующая соматическая патология менялась и представлена в таблице 12.

Таблица 12

Структура заболеваний, сопутствующих ППЦНС гипоксического генеза в возрасте 1 месяца (%)

Диагноз	Группа 1 n= 110	Группа 2 n=199	Группа 3 n=174	Итого n=483
Кардиопатия	0	8,1**	26,2	11,9
Перинатальная желтуха	0	7,5	11,2	6,2
Анемия I-II ст.	1,4*	7,5	10,6	6,5
Дисбактериоз кишечника	3,6*	25,6**	40,7	25,1
Инфекция мочевыводящих путей	0	4,1	8,3	4,4

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 1 от 3 группы,  $p < 0,05$

У детей группы контроля указанная патология не наблюдалась.

Как видно из таблицы 12, снизилась частота наблюдений постгипоксической кардиопатии в 2,5 раза у детей 2 группы (с 20,1% до 8,1%), в 1,4 раза меньше в 3 группе (с 36,6% до 26,2%).

Гипербилирубинемия сократилась с 49,1% в общей группе наблюдения до 6,2%, общий билирубин не превышал значения более 50 ммоль/л.

Геморрагических нарушений и гипогликемии в раннем восстановительном периоде не было. К моменту выписки из стационара у 6,5% в общей группе наблюдения определялась анемия I и II ст.

Клинические признаки дисбактериоза кишечника имели тенденцию к снижению и достоверно чаще регистрировалась у детей с тяжелой гипоксией на фоне антибактериальной терапии, по сравнению с пациентами 1 и 2 групп наблюдения ( $p < 0,05$ ).

### Резюме

Таким образом, в течение 4-х недель в условиях стационара на фоне адекватной патогенетической и симптоматической терапии наблюдалось купирование неврологической симптоматики, которое не всегда совпадало с регрессом эхографических изменений.

В возрасте 1 месяца у детей с тяжелой степенью поражения ЦНС не наблюдались синдромы угнетения, коматозное состояние и были купированы судороги. В то же время, у детей с тяжелым поражением ЦНС в 2 раза чаще формировался гипертензионно-гидроцефальный синдром и в 1,5 раза - синдром двигательных нарушений, по сравнению с больными 2 группы ( $p < 0,05$ ).

Наименьшее количество сочетаний патологических синдромов наблюдалось у детей 1-й группы. У них к 1 месяцу жизни в 81,9% случаев отсутствовали неврологические синдромы.

Выявлены дифференциальные клинко-нейровизуальные критерии гипоксически-ишемических и гипоксически-геморрагических поражений ЦНС, согласно которым у детей 2-й группы, на фоне ВЖК II степени, сохранились остаточные явления – признаки умеренной вентрикуломегалии без атрофии мозговой паренхимы, а у детей 3-й группы с развитием атрофии и окклюзии ликворных путей на фоне ишемии и ВЖК III степени (4,6%).

Сопутствующая соматическая патология также имела положительную динамику в общей группе наблюдения в течение 1 месяца жизни.

Очевидно, что особенности неврологического дефекта при перинатальном гипоксическом поражении мозга далеко не всегда обусловлены визуально позитивными изменениями, что требует дальнейшего клинико-инструментального и лабораторного наблюдения.

### **3.5. Клинико-инструментальная характеристика последствий гипоксического поражения нервной системы у доношенных детей первого года жизни. Исходы**

Следующим этапом работы было наблюдение и исследование доношенных детей 1 года жизни с последствиями гипоксического поражения ЦНС в зависимости от степени тяжести.

В течение 1 года проводили динамическое наблюдение за 248 детьми с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. Дети 1, 2 и 3 групп в зависимости от степени тяжести составили соответственно: 72 ребенка - (29%), 97 детей - (39,1%), 79 детей - (31,9%). В группе контроля наблюдалось 60 детей.

В результате катамнестического наблюдения обнаружены особенности неврологической и соматической патологии у детей в группах сравнения.

Последствия перинатального поражения ЦНС у пациентов на первом году жизни были представлены широким разнообразием неврологических синдромов и характеризовались пролонгированностью их течения.

Важное значение имело изучение динамики клиническо-морфологических особенностей заболевания и их сочетание с соматической патологией в зависимости от степени тяжести перенесенной церебральной гипоксией. Учитывая фазность неврологических изменений, динамическое наблюдение проводили в сроки - 3-6-9-12 месяцев.

Особенности течения раннего и позднего восстановительных периодов и их клиническая характеристика представлены в таблице 13.



Таблица 13

Частота неврологических синдромов у доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести в возрасте 3-6 месяцев (%)

Синдромы	Группа 1 n =72	Группа 2 n =97	Группа 3 n =79	Всего n =248
Судорожный синдром	0	1,03**	6,3	2,5
Синдром двигательных нарушений:	9,8*	47,2**	84,3	47,1
Центральные парезы	0	1,03**	9,8	3,6
Пирамидная недостаточность	0	25,1	31,7	18,9
Синдром мышечной гипотонии	9,8*	21,1**	42,8	24,5
Синдром вегетовисцеральной дисфункции	8,7***	14,4**	29,7	17,6
Гипертензионно-гидроцефальный	0	24,1**	51,7	27,1
Синдром нарушения сна	10,3*	30,3**	67,6	36,1
Синдром задержки психомоторного развития	0	11,2**	58,1	23,4
Сочетание патологий	10,8*	61,3**	84,3	52,1
Без патологии	89,2*	38,7**	15,7	47,9

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 1 от 3 группы,  $p < 0,05$

У новорожденных группы контроля неврологических отклонений не было.

Как следует из таблицы 13, в возрасте 3-6 месяцев в группах наблюдения сохранялись прежние тенденции в развитии и формировании большинства патологических синдромов.

Ведущим неврологическим синдромом данного периода был синдром двигательных нарушений (47,1%). Он проявлялся парезами конечностей (геми-, пара- и тетрапарезами) у 3,6% всех наблюдаемых детей, выраженным диффузным снижением мышечного тонуса - 24,5%, повышением мышечного тонуса с общей скованностью и гиперрефлексией - 21,4%, которые равнозначно представлены во 2-й и 3-й группах. Клинические проявления центральных парезов раннего восстановительного периода трансформировались в относительно благоприятный синдром

пирамидной недостаточности после 6 месяцев и наблюдались преимущественно в группе 3.

У детей 1 группы органические синдромы не зарегистрированы, а синдром вегетативно-висцеральных нарушений встречался достоверно реже, чем во 2 и 3 группах ( $p < 0,05$ ). Особенностью течения перинатального поражения ЦНС на данном этапе развития можно считать появление у детей диссомнических расстройств, которые в 2 раза чаще наблюдались у детей 3-й группы, по сравнению с группой 2, и в 6 раз чаще, чем в 1 группе ( $p < 0,05$ ).

Синдромы вегетативно-висцеральных дисфункций, гипертензионно-гидроцефальный и мышечной гипотонии по клиническим признакам соответствовали предыдущему возрастному периоду у детей с тяжелым поражением ЦНС, а по частоте имели достоверные отличия в группах 2 и 3 ( $p < 0,05$ ) и имели тенденцию к снижению в группе 2.

Судорожный синдром в форме тонических судорог был диагностирован у 3 детей и клонико-тонических у 2 больных в 3 группе (6,3%).

В возрасте 3 месяцев задержка психомоторного развития проявлялась нарушением формирования статико-моторных функций (в форме позднего удержания головки, переворачивания) и нарушением психического развития в виде редуцированного комплекса оживления, позднего становления ориентировочных реакций узнавания матери, слежения за игрушкой.

В возрасте 6 месяцев синдром ЗПМР наиболее часто встречался у детей с тяжелым поражением ЦНС (58,1%), в 5 раз чаще, по сравнению с группой больных со средней степенью тяжести ( $p < 0,05$ ). В большинстве случаев у детей со средней степенью тяжести и тяжелым перинатальным поражением ЦНС отмечалось сочетание 2-х и более неврологических синдромов, в 3 группе достоверно чаще, чем в 1 и 2 группах ( $p < 0,05$ ). Наиболее распространенным было сочетание следующих синдромов: двигательных нарушений в виде пирамидной недостаточности, гипертензионно-гидроцефального, вегетативно-висцеральных дисфункций и сомнологических расстройств.

Согласно полученным данным, нормализация неврологической клинической картины была достигнута у 47,9% детей, причем, 89,2% составили дети 1 группы, 38,7% - дети 2 группы и только 15,7% - 3 группы.

Выявлено, что к 6 месяцам жизни разрыв в суммарной оценке между детьми, перенесшими среднетяжелую и тяжелую гипоксию, сохранялся на уровне 3-х баллов по методике Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

Результаты нейровизуализации у детей с перинатальной гипоксией в возрасте 3-6 месяцев представлены в таблице 14.

Таблица 14

Данные НСГ у детей с гипоксическим перинатальным поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести в возрасте 3-6 месяцев (%)

Характер нейроморфологических изменений	Группа 1 n=72	Группа 2 n=97	Группа 3 n=79	Всего n=248
Расширение межполушарной щели	0	27,6**	53,8	27,1
Дилатация желудочков	0	22,6**	47,6	25,1
ПВЛ	0	0	6,3	2,02
Субкортикальная лейкомаляция	0	0	3,8	1,2
Атрофия коры	0	0	3,8	1,2
Кисты в сосудистых сплетениях	0	5,5**	21,4	8,9
Псевдокисты в субэпендимальной зоне	9,1*	21,1	30,4	21,2
Сочетание признаков	0	30,2	40,7	23,6
Без изменений	90,9*	69,8	59,3	73,3

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 1 от 3 группы,  $p < 0,05$

У новорожденных группы контроля морфологических нарушений не было.

Согласно данным таблицы 14, результаты нейросонографического сканирования свидетельствуют о компенсации патологических процессов в структурах головного мозга. Отмечалось отсутствие нейроморфологических изменений в 73,3% случаев во всех группах наблюдения, в 90,9% - у детей 1 группы, что достоверно чаще, чем во 2 и 3 группах ( $p < 0,05$ ).

У доношенных детей с тяжелой степенью поражения ЦНС сформировалась субкортикальная лейкомаляция (3,8%) с внутренней гидроцефалией, расширением силвиевой борозды, базальных субарахноидальных пространств, межполушарной щели, гиперваскуляризацией белого вещества мозговой паренхимы, усилением амплитуды сосудистой эхопульсации.

Расширение МПЩ и дилатация боковых желудочков наблюдались в 2 раза чаще у детей 3-й группы, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

Признаки морфологической незрелости головного мозга регрессировали полностью.

Исходы гипоксических поражений ЦНС у наблюдаемых детей в возрасте 1-го года зависели от степени тяжести перенесенной перинатальной гипоксии (табл. 15).

Таблица 15

Частота неврологических синдромов у доношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести в возрасте 1 года (%)

Клинические синдромы	Группа 1 n = 72	Группа 2 n = 97	Группа 3 n = 79	Всего n = 248
Задержка статико-моторного развития	0	21,6**	55,9	18,6
Нарушение психоречевого развития	0	14,1**	48,5	19,3
Нарушение двигательной сферы:	4,5*	21,2**	68,7	31,5
- гемипарез	0	0	1,3	0,4
- парепарез	0	0	1,3	0,4
- тетрапарез	0	0	3,8	1,2
- пирамидная недостаточность	0	10,1**	40,2	16,8
- миотонический синдром	4,5***	11,1**	22,1	12,6
Эпилепсия	0	0	3,8	1,1
Гидроцефалия	0	1,03	6,3	2,1
Астеноневротический синдром	5,5*	20,1**	35,2	20,3
Синдром нарушения сна	4,5*	28,6**	71,7	34,9
Сочетание синдромов	11,1*	45,4**	70,9	42,5
Неврологических отклонений нет	88,9*	54,6**	29,1	56,5

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 1 от 3 группы,  $p < 0,05$

Анализируя данные таблицы 15, у большинства детей 1 и 2 групп клинические синдромы регрессировали к 1 году жизни. Вместе с тем, у больных с тяжелой степенью поражения ЦНС, по сравнению с группой 2, отмечались в 1,5-2 раза чаще такие синдромы, как миотонический, астеноневротический, ЗПМР, а синдром пирамидной недостаточности и диссомнии в 4 и 2,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Эпилепсия (3,8%), гидроцефалия (6,3%), ДЦП (6,3%) наблюдались у детей в группе 3 (рис. 5).

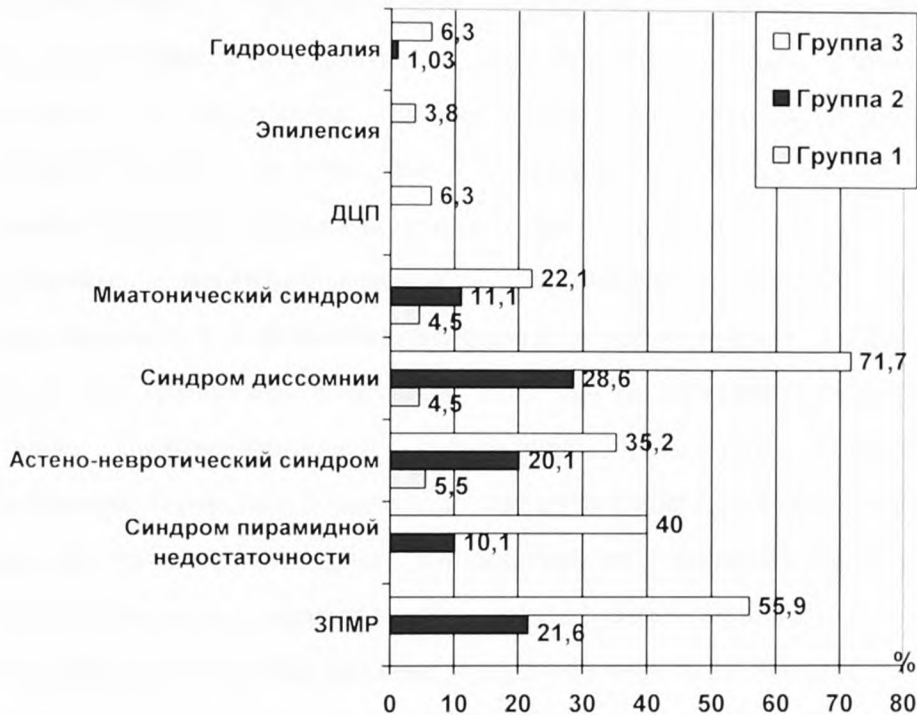


Рис. 5. Частота неврологических синдромов у доношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести в возрасте 1 года (%)

Как следует из рисунка 5, центральные парезы наблюдались только в 3-й группе: у 1,3% больных в виде гемиплегической формы ДЦП, у 1 ребенка (1,3%) - центрального парализа в нижних конечностях и у 3 детей (3,8%) сопровождалась формированием спастического тетрапареза. Синдром задержки психомоторного развития имел тенденцию к снижению по сравнению с предыдущим периодом, но у детей 3-й группы задержка



психоречевого развития и статико-моторного развития отмечалась у половины наблюдаемых детей.

Гидроцефалия сформировалась у 5 детей 3-й группы (окклюзионная у 1-ребенка после ВЖК III степени, у 4 детей – сообщающаяся форма) и у 1 ребенка 2 группы наблюдалась сообщающаяся форма гидроцефалии.

Окклюзионная гидроцефалия развивалась с быстрым увеличением окружности головы более 3 см, размеров родничков, расхождением черепных швов. Наблюдались нарушения сна, беспокойное поведение, срыгивания, рвота, расходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, двигательные нарушения с трансформацией мышечной гипотонии в экстензорную гипертонию мышц конечностей и туловища, высокими сухожильными рефлексам и грубой задержкой психомоторного развития.

Синдром вегето-висцеральных нарушений после 1 года трансформировался в астеноневротический и наблюдался в 2 раза реже в группе 2, по сравнению с группой 3. В начале клинические проявления синдрома характеризовались «мраморным» кожным покровом, с акроцианозом, термолабильностью, нестабильностью сердечных сокращений и редкими транзиторными апноэ, дискинезией желудочно-кишечного тракта. К 3-6 месяцам жизни «мраморность» исчезла, появился гипергидроз ладоней и стоп, лабильность ритма дыхания и сердцебиения была меньше выражена, сохранялись признаки дискинезии ЖКТ. В 1 группе он наблюдался только в 5,5% случаев.

Судорожный синдром к 1 году жизни отсутствовал у детей 1 и 2 групп, у 3 больных (3,8%) с последствиями тяжелой церебральной гипоксии сформировалась эпилепсия на фоне ДЦП в виде комплексных парциальных припадков, переходящих во вторичные генерализованные приступы. По данным ЭЭГ пароксизмальная активность наблюдалась в затылочной и центрально-височной зонах.

У 12 детей (6,8%) 2 и 3 групп отмечались неэпилептические пароксизмы в виде аффективно-респираторных приступов.

В таблице 16 представлена частота исходов гипоксического поражения ЦНС в зависимости от степени тяжести в возрасте 1 года.

Таблица 16

Частота исходов ППЦНС в зависимости от степени тяжести в возрасте 1 года (%)

Клинические синдромы	Группа 1 n =72	Группа 2 n =97	Группа 3 n =79	Итого n =248
Выздоровление	88,9*	54,6***	29,1	56,5
Резидуальная недостаточность:	11,1*	45,4***	70,9	43,5
В том числе функциональные нарушения	11,1**	34,1	22,8	23,8
В том числе РЦОН	0	11,3***	48,1	19,7

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 1 от 2 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

В контрольной группе неврологических отклонений не было.

Таким образом, анализируя данные таблицы 16, исходы гипоксических поражений ЦНС у наблюдаемых детей в возрасте 1-го года зависели от степени тяжести перенесенной перинатальной гипоксии. В 1 группе наблюдения 88,9% детей были здоровы к 12 месяцам жизни. У 11,1% выявлены функциональные нарушения в виде диссомнических нарушений и миотонического синдрома. Выздоровление наступило у половины детей со среднетяжелой степенью, а в группе 3 только у 1/3 пациентов (рис. 6).

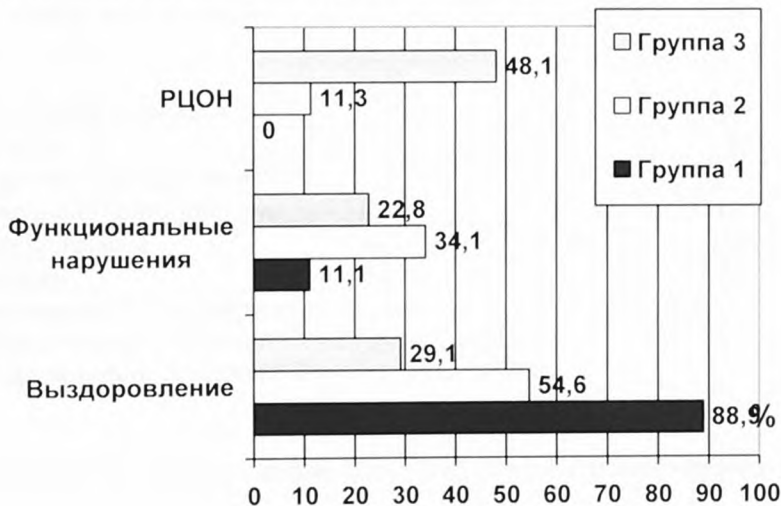


Рис. 6. Структура исходов перинатального гипоксического поражения ЦНС в зависимости от степени тяжести у доношенных детей в возрасте 1 года

Как видно из рисунка 6, в группе 2 и 3 функциональные нарушения по частоте не имели достоверных отличий ( $p>0,05$ ). У больных с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой степени РЦОН наблюдалась у каждого второго ребенка, в 4 раза чаще, чем в группе 2 ( $p<0,05$ ). Среди функциональных нарушений доминировали проявления астеновегетативного характера, среди органических – синдром пирамидной недостаточности и ЗПМР. В ряде наблюдений имело место сочетание нескольких неврологических синдромов.

По данным нейровизуализации, МРТ, у детей к 1 году жизни наблюдались структурные изменения, которые отличались в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения (табл. 17).

Таблица 17

Структурные повреждения головного мозга по данным нейровизуализации у детей с гипоксическим поражением ЦНС в возрасте 9 - 12 мес.(%)

Характер структурных повреждений	Группа 1 n =72	Группа 2 n =97	Группа 3 n = 79	Контрольная группа n = 248
Расширение межполушарной щели	0	25,6**	46,9	26,2
Вентрикуломегалия	0	22,1**	44,1	23,8
Негрубая субатрофия мозгового вещества	0	1,1**	13,8	4,9
ПВЛ	0	0	6,3	2,02
Субкортикальная лейкомаляция	0	0	3,8	1,2
Атрофия коры	0	0	3,8	1,2
Кисты в сосудистых сплетениях	0	3,1**	9,7	4,4
Псевдокисты в субэпендим. зоне	1,8***	5,1	11,1	6,2
Сочетание признаков	0	28,1**	52,9	27,1
Без изменений	98,2*	71,9**	47,1	72,4

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p<0,05$

\*\* Достоверность отличий 1 от 2 группы,  $p<0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p<0,05$

Основными структурными повреждениями головного мозга в возрасте 1 года по данным нейровизуализации в группах наблюдения были расширение МПЩ у 26,2% детей, вентрикуломегалия у 23,8% и только у детей группы 3 диагностированы ПВЛ (6,3%), субкортикальная лейкомаляция (3,8%),

атрофия коры (3,8%). Формирование таких тяжелых морфологических последствий, как ПВЛ, субкортикальная лейкомаляция было сопряжено с острой гипоксией в родах, развитием СДР II типа на фоне признаков незрелости головного мозга ( $r=0,78$ ).

Пролонгированное клинико-лабораторное катamnестическое наблюдение с использованием ЭЭГ, показало, что на 1-м году жизни (у 24,1%) обнаружены признаки нарушения функциональной активности мозга с задержкой формирования корковой ритмики, признаки дисфункций диэнцефальных структур, дисбаланс тормозных и активирующих структур.

При проведении электромиографии (ЭМГ) у всех детей 2 и 3-й групп с синдромом двигательных нарушений зарегистрированы изменения, характерные для надсегментарного типа нарушения моторной интеграции, и чем тяжелее были клинические проявления, тем грубее нарушено влияние надсегментарных структур на регуляцию моторной интеграции.

Оценка офтальмологических исследований у детей наблюдаемых групп обнаружила на 2-м году жизни у 6,3% (5 детей) 3-й группы частичную атрофию дисков зрительных нервов. Нарушение рефракции у детей 2, 3 групп наблюдалось равномерно одинаково у 11,5% и 12,4%, соответственно.

Транзиторный сходящийся страбизм в 7,2% случаев диагностирован у детей 2 группы. У больных группы 3 в 13,1% случаев определялось транзиторное сходящееся и расходящееся косоглазие. При легкой степени церебральной гипоксии из всех вышеперечисленных офтальмологических нарушений наблюдалось только транзиторное сходящееся косоглазие (6,4%). У детей 1 группы характерными были изменения сосудов глазного дна в виде расширения вен (12,1%) и их асимметричности, а у пациентов 2 и 3 групп аналогичные изменения наблюдались в 42,5% и 65,9% случаев. У детей 3 группы с органическим поражением ЦНС отмечались изменения артерий глазного дна в виде сужения и извитости.

Таким образом, формирование исходов заболевания к 12 месяцам жизни зависит от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС: у 88,9% детей с

легкой степенью наблюдалось выздоровление, функциональные нарушения - у 11,1%. Среди пациентов со средней степенью тяжести выздоровление отмечалось у 54,6%, функциональные нарушения - у 24,1% и органические последствия - у 11,3% детей. У больных при тяжелой степени перенесенной гипоксии выздоровление наступило у 1/3 детей (29,1%), функциональные нарушения составили 22,8%, органические – 48,1%. Функциональные расстройства у всех наблюдаемых детей были представлены симптомами дисфункции вегетативной нервной системы и диссомний. В структуре неблагоприятных исходов церебральная органическая недостаточность отмечалась в 2,5 раза чаще при тяжелой гипоксии, по сравнению со среднетяжелой, в виде сочетания синдромов двигательных нарушений, задержки психомоторного развития, сомнологических расстройств. У 11,4% детей с тяжелым поражением ЦНС сформировалась инвалидность, которая включала следующую патологию: ДЦП (6,3%), эпилепсию (3,8%), окклюзионную гидроцефалию (1,3%).

### **3.6. Заболевания и дисфункциональные нарушения у доношенных детей первого года жизни на фоне перенесенной церебральной гипоксии**

В течение 1 года, наряду с неврологическими расстройствами, у доношенных детей на фоне перенесенной церебральной гипоксии наблюдалось формирование соматической патологии.

Перинатальная гипоксия, как стартовый фактор воздействия, влияла на состояние здоровья детей, определяла характер и тяжесть соматических заболеваний на 1-м году жизни. В тоже время, формирование соматической патологии влияет на скорость репаративных процессов в нервной системе.

В структуре заболеваемости в общей группе наблюдения в возрасте 1 года доминировала инфекционная патология верхних и нижних дыхательных путей в виде ОРВИ, бронхита, ЛОР-заболеваний, атопического дерматита, синдрома раздраженного кишечника (табл. 18).



Таблица 18

## Структура заболеваемости у наблюдаемых детей до 1 года

Характер заболеваемости	Наблюдаемые дети (%)												Достоверность различий, p<0,05
	Группа 1 n=72			Группа 2 n=97			Группа 3 n=79			Группа контроля n=60			
	1мес.	3-6мес.	9-12мес.	1мес.	3-6мес.	9-12мес.	1мес.	3-6мес.	9-12мес.	1мес.	3-6мес.	9-12мес.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Анемия	1,4	1,8	1,4	7,5	9,1	10,2	12,6	22,8	32,1	0	1,5	0	1:7,2:8,3:6,3:9,4:7,5:8,6:9,4:10,5:11,6:12,7:10,8:11,9:12
Синдром раздраженного кишечника	6,9	11,8	5,5	25,6	27,6	15,6	40,7	44,8	31,1	5,2	9,1	1,5	1:4,1:7,2:5,2:8,3:6,3:9,4:10,5:8,5:11,6:9,6:12,7:10,8:11,9:12
Кардиоваскулярные нарушения	0	0	0	9,3	2,5	0	26,2	5,5	5,5	0	0	0	4:7,4:10,7:10,7:8,7:9,1:4,1:7
Гипотрофия I-II ст	0	0	1,4	0	3,5	2,2	0	17,9	15,2	0	0	0	2:8,3:9,5:8,6:9,7:8,7:9,8:11,9:12
Рахит	0	5,5	5,5	0	8,1	10,1	0	36,9	19,5	0	1,5	1,5	2:8,3:9,4:5,4:6,5:8,6:12,7:8,7:9,8:9,8:11,9:12
Атопический дерматит	0	9,7	5,5	0	12,6	10,6	0	36,6	24,8	0	4,6	4,5	2:8,3:9,1:2,4:5,4:6,7:8,7:9,5:8,6:9,8:11,9:12
ОРВИ	0	7,3	16,4	0	12,1	28,1	0	24,8	40,7	0	3,1	4,5	2:8,3:6,3:9,3:12,1:3,4:5,4:6,5:6,7:8,7:9,8:9,8:11,9:12
Заболевания ЛОР- органов	0	2,7	2,5	0	9,5	10,8	0	12,1	17,3	0	0	1,5	2:8,3:9,4:5,4:6,7:8,7:9,5:11,6:12,8:11,9:12
Метаболическая нефропатия	0	3,6	1,8	0	6,1	2,2	0	5,5	2,8	0	1,5	0	4:5
Инфекция мочевыводящих путей	0	0	0	4,7	3,1	2,1	8,3	4,1	6,4	0	0	0	1:7,3:9,9:12

Характер вскармливания у наблюдаемых детей влиял на состояние желудочно-кишечного тракта (табл. 19).

Таблица 19

Характер вскармливания наблюдаемых детей на первом году жизни (%)

Характер вскармливания	Группа 1 n = 72	Группа 2 n = 97	Группа 3 n = 79	Контроль ная группа, n = 60	Достоверность различий, $p < 0,05$	Итого 1,2,3 групп n=248
	1	2	3	4		
Естественное	85,5	66,3	35,2	96,7	1:2,1:3,1:4,2:3,2:4,3:4	62,3
Смешанное	10,1	22,6	17,2	3,3	1:2,2:4,3:4	17,9
Искусственное	4,5	11,1	47,6	0	1:3,2:3,2:4,3:4	21,1

Согласно данным таблицы 19, новорожденные контрольной группы находились на естественном вскармливании (96,7%) и 2 ребенка (3,3%) – на смешанном.

На естественном вскармливании достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) находились дети 1 и 2 групп (85,5% и 66,3%) по сравнению с 3-й группой – 35,2%. На искусственном вскармливании находилось в 4 раза больше детей с тяжелой церебральной гипоксией, чем в группе средней тяжести.

Средняя продолжительность лактации у женщин здоровой группы составила  $7,6 \pm 1,8$  мес., в 1-й группе –  $7,5 \pm 2,1$  мес., во 2-й группе –  $6,2 \pm 1,9$  мес., в 3-й группе –  $4,1 \pm 1,3$  мес., достоверно реже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с 1, 2 и контрольной группами.

Прекращение лактации у матерей 3-й группы почти в половине случаев связано с особенностями тяжелого состояния (наличие РДС, ИВЛ) в раннем неонатальном периоде, угнетением сосательного рефлекса на фоне тяжелой гипоксии. В дальнейшем отмечалось уменьшение числа детей на естественном вскармливании, но темпы снижения более медленные по сравнению с первыми месяцами жизни.

Как известно, в норме у здоровых доношенных новорожденных формирование нормальной микрофлоры кишечника завершается к концу первого месяца жизни. Однако на фоне тяжелой гипоксии система местного

иммунитета кишечника не справляется с функцией защиты кишечника от условно-патогенной микрофлоры и эффективного становления нормальной микрофлоры кишечника к 30-м суткам не наблюдалось. Кишечник детей колонизировали самые разнообразные условно патогенные микроорганизмы: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecium*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Candida* и др., избыточно размножая и занимая доминирующее положение среди представителей облигатной микрофлоры.

У 94,8% контрольной группы и у 93,1% детей 1-й группы при бактериологическом посеве кала на микрофлору в возрасте 1 месяца жизни не было обнаружено обильного роста условно-патогенных микроорганизмов. Несмотря на обильный рост условно-патогенной микрофлоры, практически у всех детей 2 и 3 групп при выписке из стационара цвет стула и консистенция были физиологическими. При анализе динамики симптомов кишечной дисфункции наблюдаемых детей выявлено, что в первые 3-6 месяцев жизни у 27,6% детей 2-й группы и у 44,8 % детей 3-й группы отмечались проявления метеоризма, абдоминальной боли, снижение аппетита, синдром срыгивания, связанного с ними беспокойства, появлялись опрелости в паховой области, очень часто грибкового характера. Длительность антибактериальной терапии оказывала влияние на развитие указанных симптомов.

Частота синдрома нарушения роста флоры кишечника у наблюдаемых детей в течение 1-го года жизни представлена на рисунке 7.

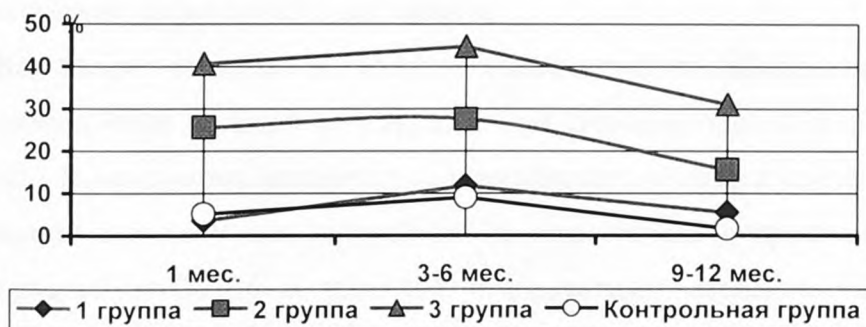


Рис.7. Частота синдрома раздраженного кишечника у наблюдаемых детей в течение 1-го года жизни

Согласно данным, представленным на рисунке 7, к 1 году наблюдалось достоверное снижение частоты раздраженного кишечника у пациентов всех групп наблюдения и достоверно чаще в 3 группе, по сравнению с группами 2 и 1 соответственно ( $p < 0,05$ ).

На втором и третьем месяцах жизни увеличивалось количество детей с проявлениями молочницы. У девочек в 3 группе отмечена достаточно высокая частота кандидозных вульвитов и их сочетание с молочницей полости рта (из 38 девочек этой группы - у 11 (13,9 %) в возрасте первого полугодия жизни).

Заболевания острыми кишечными инфекциями отмечены у 6,5% детей всех исследуемых групп на первом году жизни, заболевание чаще развивалось у детей 3 группы (детей против единичных случаев в других группах). Во всех случаях потребовалось стационарное традиционное лечение. Развитие ОКИ в амбулаторно-поликлинических условиях не зависело от заболеваний энтероколитом в неонатальном периоде, длительности и массивности антибактериальной терапии, тяжести симптомов кишечной дисфункции.

В возрасте 3-6 месяцев жизни наблюдалось увеличение числа детей, имевших аллергические кожные проявления, преимущественно на щеках, ягодицах, ногах. Начальные проявления были в виде строфулюса, себореи, упорных опрелостей, сухости и шелушения кожи, гиперемии с мокнущем. Процесс чаще носил локальный характер.

Как следует из таблицы 18, атопический дерматит наблюдался до 1 года достоверно чаще у детей в 3 группе, по сравнению со 2 и 1 группами ( $p < 0,05$ ). По-видимому, активность аллергического процесса у детей 3 группы в возрасте с 6 до 9 мес. и с 12 до 24 мес. связана с профилактической вакцинацией и ОРВИ и частично некорректным введением докорма и прикорма.

В течение первого полугодия признаки рахита наблюдались у всех детей независимо от исследуемой группы в 16,8% случаев.

Анализ факторов риска формирования данной патологии показал, что развитие рахита в первые 3 месяца жизни отмечалось в основном у детей с СЗВУР и проявлениями затяжной желтухи в течение 1 месяца, связанной с замедленной редукцией желчных кислот и снижением усвоения кальция из грудного молока или смеси. При интенсивном увеличении массы тела в первые 3 месяца у детей с крупной массой тела и с СЗВУР отмечался дефицит кальция, фосфора в организме, нарушение роста флоры в кишечнике, что способствовало развитию рахита.

Как следует из таблицы 18, у детей 3 группы заболевание имело тенденцию к увеличению в возрасте 3-6 мес., затем количество детей с рахитом снизилось к 1 году соответственно. В первой группе признаки рахита отмечались достоверно реже, чем во 2 и 3 группах ( $p < 0,05$ ).

Лечение проводили, используя водные растворы витамина Д, назначения ферментов и препаратов кальция (при его дефиците).

Анемия (I – II ст.) отмечалась в первые 6 месяцев и имела тенденцию к росту 3 группы в 2 раза чаще, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

Гипотрофия I-II степени наблюдалась у детей с церебральной тяжелой гипоксией достоверно чаще, по сравнению с пациентами группы 2 ( $p < 0,001$ ).

Кардиоваскулярные нарушения в виде постгипоксической кардиомиопатии имели убывающий характер и наблюдались у детей 3 группы в единичных случаях, с регистрацией синусовой брадикардии, блокады ножек пучка Гиса в возрасте 1-1,5 лет.

При анализе заболеваний мочевыводящей системы выявлено, что развитие инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрита практически впервые наблюдалось в 3-месячном возрасте у 3,1% и 4,1% детей 2 и 3 исследуемых групп соответственно. Течение заболевания характеризовалось умеренным интоксикационным и мочевым синдромом, в большинстве случаев потребовало одного курса антибактериальной терапии. В 2-х случаях был диагностирован пиелонефрит с признаками выраженной интоксикации,



гипертермией, лейкоцитурией, дизурическими проявлениями. Эти дети лечились в стационаре, повторных рецидивов заболевания не наблюдалось.

Развитие ИМВП не зависело от наличия пиелозктазии среди анализируемых детей. Так, ИМВП диагностирована у 64% детей, не имевших расширение чашечно-лоханочной системы, и у 36% с указанными изменениями. Признаки транзиторной пиелозктазии на фоне перинатальной гипоксии в возрасте 1-3 месяцев жизни отмечались у 1,8%, 9,1% и 6,9% детей 1, 2, и 3 групп соответственно. Они регрессировали по данным УЗИ у большинства детей к 1 году и сохранились у 1,8% общего количества наблюдаемых детей. Пиелозктазию можно характеризовать как признак морфофункциональной незрелости почек.

В 2,3% у всех наблюдаемых детей на 1-м году жизни обнаружена дисметаболическая нефропатия: оксалатно кальциевая, уратно- и фосфатно кальциевая кристаллурия. В большинстве случаев метаболические изменения не сопровождались клиническими проявлениями.

К 1 году жизни проявления дисметаболической нефропатии сохранились в общей группе наблюдения только у 2,3% детей по сравнению с 5,3% в начале.

Симптомокомплекс затяжной желтухи наблюдался в течение 1-1,5 месяцев у 9,5% новорожденных всех исследуемых групп. Причины желтухи были разными, преимущественно отмечалось сочетание признаков морфофункциональной незрелости конъюгационной системы печени у детей с ЗВУР. На фоне метаболической терапии наблюдался регресс желтухи через 2-3 недели. У 2-х детей гипербилирубинемия была прямой как следствие синдрома холестаза (после ГБН). Дети получали терапию холекинетиками (урсофальк, урсосан, аллохол) до снижения уровня прямого билирубина. В дальнейшем у детей с затяжной желтухой не наблюдалась клиника гепатита, но у 9,8% были дисфункциональные нарушения билиарного тракта по гипотоническому типу с развитием запоров, неравномерно окрашенным калом.

Гепатотомегалия наблюдалась у 6,5% детей с крупной массой тела при рождении, после 6-9 месяцев жизни на фоне повышенной нагрузки белком (большой объем кефира и творога в питании). У них не было клинических проявлений гепатита и затяжной желтухи. После коррекции вскармливания отмечалось снижение размеров печени через 1-2 месяца. На фоне затяжной желтухи не наблюдалось повышение уровня индикаторных ферментов печени.

Анализ заболеваемости у обследуемых детей показал, что в группе 3 общая заболеваемость была выше в 2 раза, чем в контрольной и 1 группах, и в 1,5 раза, чем во 2 группе ( $p < 0,05$ ). В структуре заболеваемости ведущее место занимали заболевания органов дыхания. Данная закономерность наблюдалась во 2 и 3 группах наблюдения.

Анализ инфекционных заболеваний респираторной системы детей исследуемых групп был проведен в зависимости от локализации процесса (рис. 8).

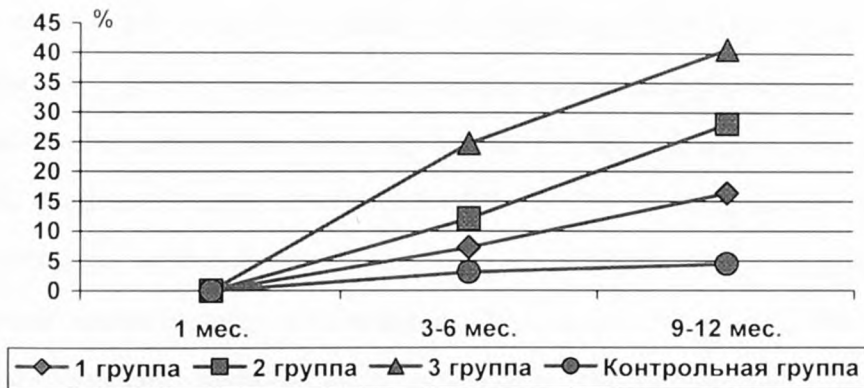


Рис.8. Инфекционные заболевания респираторной системы (ОРВИ) в течение 1-го года жизни

Как следует из рисунка 8, максимальное увеличение частоты заболеваемости ОРВИ отмечалось во 2-м полугодии жизни. Пациенты с тяжелой церебральной гипоксией болели ОРЗ в 1,5 и 2 раза чаще, чем дети в группах 1 и 2.

К 1 году жизни у 1/3 детей всех групп наблюдения зарегистрировано ОРВИ.

Бронхообструктивный бронхит и пневмонию преимущественно имели дети с крупной массой тела и СЗВУР (6,25 %) в возрасте 9-12 мес. в группе 3.

Не было выявлено достоверных отличий при анализе зависимости заболеваний частыми ОРЗ от применения и длительности ИВЛ в неонатальном периоде. Инфекционные заболевания матери во время беременности не оказали значимого влияния на частоту ОРЗ у детей 2-й и 3-й группы.

При анализе заболеваний ЛОР-органов у всех детей исследуемых групп было выявлено развитие катаральных отитов - 7,9%, гнойных отитов – 2,5%

Рост этих заболеваний наблюдался с 6 до 12 месяцев и почти равнозначно в группе 2 и 3, достоверно чаще, по сравнению с 1 группой ( $p < 0,001$ ).

Согласно данным таблицы 18, анализ динамики сопутствующих соматических заболеваний показал, что наиболее часто во всех группах наблюдения у детей в возрасте 3-6 месяцев жизни диагностировали синдром раздраженного кишечника (28,1%), рахит (16,8%), атопический дерматит (19,6%), анемию (11,2%), гипотрофию I-II ст. (7,1%). В процессе лечения и динамического наблюдения происходили постепенные и закономерные изменения частоты этих заболеваний. Перинатальные поражения нервной системы оказывают влияние на формирование состояния здоровья детей на 1 году жизни и в последующем.

При обследовании доношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС были выявлены определенные закономерности динамики роста и массы тела в течение года жизни (рис. 9).



Рис.9. Динамика нарастания массы тела (г) в течение 1 года жизни у анализируемых групп детей

Как следует из рисунка 9, у детей 3 группы средний прирост массы тела за год достоверно не достигал ( $p < 0,05$ ) показателя контрольной группы, в то время как у детей 1 и 2 групп достоверных отличий не было.

Результаты катamnестического наблюдения за физическим развитием детей, перенесших перинатальную гипоксию различной степени тяжести в течение 1 года, представлены на рисунке 10.

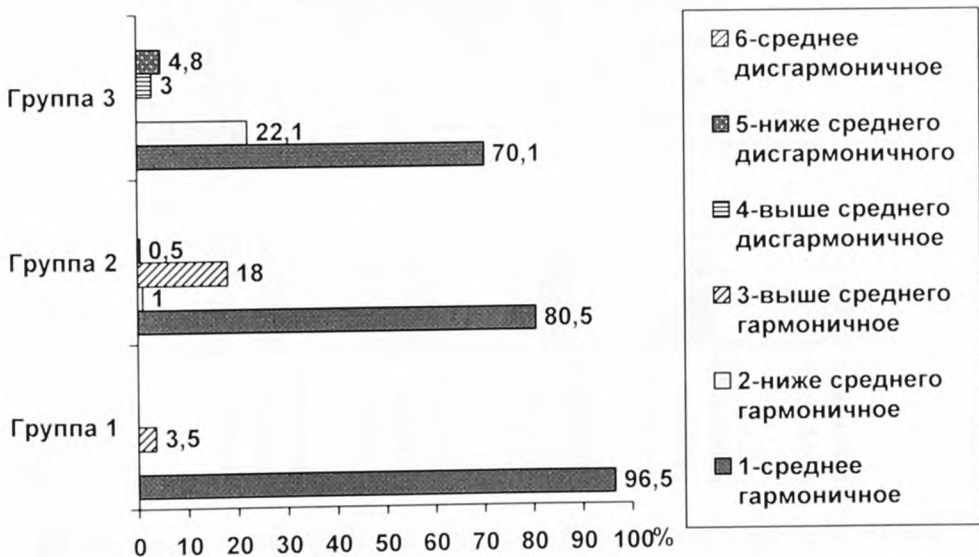


Рис.10. Частота выявления отклонений физического развития у детей исследуемых групп в возрасте 12 месяца жизни

Как видно из данных, представленных на рисунке 10, у детей с легкой степенью гипоксического поражения ЦНС физическое развитие в 96,5% случаев соответствовало норме в возрасте 1 года.

На фоне комплекса реабилитационных мероприятий у большинства детей 2-й группы задержка физического развития компенсировалась к 1 году и в 18% случаев выявлено опережение нормативных показателей.

На фоне комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий, включавших специальные питательные смеси, ферменты, витамины, массаж и гимнастику, у большинства детей, перенесших умеренную перинатальную гипоксию, задержка физического развития компенсировалась к году. Вместе с тем, более чем у 26,9% детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, отклонение в физическом развитии сохранялось больше 1 года.

На рисунке 11 представлено распределение наблюдаемых детей по группам здоровья в возрасте 1 года.

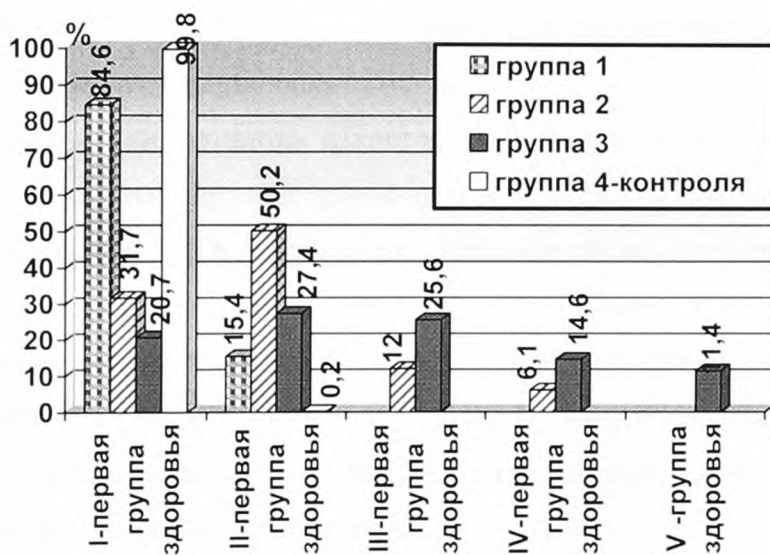


Рис. 11. Распределение детей по группам здоровья первого года жизни

Сравнительный анализ комплексной оценки состояния здоровья детей наблюдаемых групп в возрасте 1 года представленный на рисунке 11,



показал, что в первую группу здоровья составили 84,6% детей 1 группы, 31,7% - 2 группы и 20,7% - 3 групп. Во вторую группу здоровья вошли 50,2% и 27,4% детей 2 и 3 групп соответственно. Хроническая патология сформировалась у 18,1% второй группы и 40,2% детей третьей группы, в связи с чем соответствующий процент детей вошел в третью и четвертую группы здоровья. У 11,4% детей 3 группы к 1 году диагностирована инвалидность, и они отнесены к пятой группе здоровья.

### **Резюме**

Таким образом, у доношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС в течение 1 года жизни наряду с неврологическими отклонениями формировалась соматическая патология. Наиболее часто в течение 1 года жизни наблюдалась дисфункция со стороны ЦНС, респираторной системы и желудочно-кишечного тракта. В течение этого периода наблюдения симптомы дисфункции органов и систем регрессировали, в большинстве случаев до минимальных проявлений. Часть синдромов неонатального периода трансформировались в хроническую патологию, другие – в функциональные расстройства (дисметаболическая нефропатия, дискинезии желудочно-кишечного тракта).

На фоне адекватной терапии и коррекции питания количество детей с анемией, рахитом, гипотрофией I – II степени, атопическим дерматитом уменьшилось к концу года во всех группах наблюдения, но регистрировалась достоверно чаще в 3 группе, по сравнению с 1 и 2 группами.

Физическое развитие детей с легкой и средней степенью тяжести гипоксического поражения ЦНС к 1 году жизни соответствовало нормативным показателям (96,5% и 80,5%) соответственно и только у 70,1% детей с тяжелой церебральной гипоксией.

В возрасте 1 года первую группу здоровья составили дети с гипоксией легкой степени и только 1/3 и 1/5 пациентов среднетяжелой и тяжелой степени.

Трудности в диагностике перинатальных гипоксических поражений ЦНС связаны с неспецифичностью неврологических расстройств и отсутствием параллелизма между клиническими проявлениями и характером морфологических нарушений. Это затрудняет прогноз дальнейшего развития ребенка в каждом конкретном случае.

В связи с этим иммунологическое, цитохимическое мониторирование дает дополнительную информацию о течении патологического процесса в нервной ткани и в целом в организме ребенка.

### **3.7. Особенности развития и состояния здоровья доношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в раннем возрасте**

На данном этапе исследования проведено катамнестическое наблюдение с оценкой особенностей адаптации к новым условиям, динамики физического, психомоторного развития, состояния здоровья и определением исходов заболевания в зависимости от степени тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС.

Таблица 20

Неврологическая характеристика наблюдаемых детей с последствиями перинатального поражения нервной системы в возрасте 1 года 6 мес.- 2 лет в зависимости от степени тяжести

Симптоматика	Группа 1 n =72	Группа 2 n =97	Группа 3 n =79	Итого n =248
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>
Задержка статико-моторного развития	0	7,1**	42,8	16,7
Нарушение психоречевого развития	1,4*	12,1**	42,8	18,8
Нарушение двигательной сферы:	3,1*	13,6**	50,7	22,6
- гемипарез (плегия)	0	0	1,3	0,4
- парапарез (плегия)	0	0	1,3	0,4
-тетрапарез (плегия)	0	0	3,8	1,2
-пирамидная недостаточность	0	7,1**	29,1	12,3
-миотонический синдром	3,1***	6,5	15,2	8,1
Эпилепсия	0	0	3,4	1,1

Продолжение таблицы 20

I	II	III	IV	V
Гидроцефалия	0	1,03	6,2	2,1
Астеноневротический синдром	4,5*	16,1**	30,3	17,8
Нарушения сна (засыпания и фаз сна)	4,5*	22,1**	44,1	24,9
Неврологических отклонений нет	89,1*	61,8**	30,3	60,4

\* Достоверность отличий 1 и 2, 3 групп ( $p < 0,05$ )

\*\* Достоверность отличий 2 и 3 групп ( $p < 0,05$ )

\*\*\* Достоверность отличий 1 и 3 групп  $p < 0,05$

У детей контрольной группы неврологическая симптоматика отсутствовала

Таблица 21

Неврологическая характеристика наблюдаемых детей с последствиями перинатального поражения нервной системы в возрасте 2 лет 6 мес.- 3 лет в зависимости от степени тяжести

Симптоматика	Группа 1 n = 72	Группа 2 n = 97	Группа 3 n = 79	Итого n = 248
Задержка статико-моторного развития	0	6,1**	26,2	10,8
Нарушение психоречевого развития	1,4*	8,5**	33,1	14,3
Нарушение двигательной сферы:	3,5***	8,6**	38,9	16,9
- гемипарез (плегия)	0	0	1,3	0,4
- паразетез (плегия)	0	0	1,3	0,4
-тетрапарез (плегия)	0	0	3,8	1,2
-пирамидная недостаточность	0	4,1**	20,1	8,1
-миотонический синдром	3,5***	4,5	12,4	6,8
Эпилепсия	0	0	3,8	1,1
Гидроцефалия	0	1,03	6,3	2,1
Астеноневротический синдром	3,6*	12,6	24,1	14,1
Нарушения сна (засыпания и фаз сна)	3,6*	20,6	30,3	19,6
Неврологических отклонений нет	90,2*	65,3**	34,2	63,2

\* Достоверность отличий 1 и 2, 3 групп ( $p < 0,05$ )

\*\* Достоверность отличий 2 и 3 групп ( $p < 0,05$ )

\*\*\* Достоверность отличий 1 и 3 групп ( $p < 0,05$ )

У детей контрольной группы неврологическая симптоматика отсутствовала

Согласно данным таблицы 20 и 21, нарушения в двигательной сфере имели тенденцию к регрессу, и к трем годам частота синдрома пирамидной недостаточности и миотонического снизилась до 8,1% и 6,8%, по сравнению с показателями 2-го года (12,3% и 8,1%). В возрасте 3 лет синдром пирамидной недостаточности преимущественно сохранялся в 3-й группе у 20,1% детей, в

5 раз чаще по сравнению с группой 2 (4,1%) ( $p<0,05$ ). В возрасте 3-х лет характер неврологических синдромов в группах наблюдения существенно не отличался от клинической симптоматики в предыдущем возрасте. Вместе с тем, неврологические проявления в виде расстройства вегетативной нервной системы, ЗПМР с нарушением речевого развития наблюдались соответственно в 2 и 4 раз реже в группе 2, по сравнению с группой тяжелых больных ( $p<0,05$ ).

Процент инвалидности к трем годам оставался у детей 3-й группы таким же, как в 2 года - 11,7% за счет ДЦП, эпилепсии, гидроцефалии.

К трем годам отмечалось снижение частоты астено-невротического синдрома (14,1%), сомнологических нарушений (19,6%), но достоверных отличий по сравнению со 2-м годом жизни не было ( $p>0,05$ ). У детей с легкой степенью поражения ЦНС данные синдромы наблюдались достоверно реже, чем у детей 2 и 3 групп ( $p<0,05$ ) (табл. 21).

Согласно данным таблицы 20 и 21, на втором и третьем годах жизни задержка статико-моторного развития зарегистрирована преимущественно у детей 3-й группы (42,8% и 26,2%) соответственно и имела тенденцию к снижению на фоне корригирующей терапии.

К трем годам 26,2% детей 3 группы отставали в моторном развитии, что было достоверно чаще в 4 раза, чем во 2 группе ( $p<0,05$ ) и не наблюдалось у детей 1 и контрольной групп ( $p<0,001$ ).

Особенностью второго и третьего года жизни явилось развитие и дифференцировка сенсорного восприятия, становление речевых функций и мышления, постепенно усложняющаяся моторная деятельность. Задержка нервно-психического развития была выявлена в основном у детей 3-й группы. Отставание в нервно-психическом развитии без органической патологии ЦНС определялось по задержке развития активной речи и сенсорного развития.

На втором-третьем годах жизни отмечалось сочетание двух и более неврологических синдромов. Наиболее часто встречались комбинации задержки психомоторного развития с дефицитом концентрации внимания и

гиперактивностью и сомнологическими нарушениями, которые встречались у каждого третьего ребенка в 3 группе.

Частота различных исходов ППЦНС гипоксического генеза в зависимости от степени тяжести представлена в таблице 22.

Таблица 22

Частота различных исходов ППЦНС в возрасте 3 лет (%)

Клинические синдромы	Группа 1 n =72	Группа 2 n =97	Группа 3 n =79	Итого n =248
Здоровые	90,2*	65,3***	34,2	63,2
Резидуальная недостаточность:	9,8*	34,7***	65,8	36,8
В том числе функциональные нарушения	9,8*	33,7	48,1	30,5
В том числе РЦОН	0	1,03***	17,7	6,3

Примечание: \* Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы,  $p < 0,05$

\*\* Достоверность отличий 1 от 2 группы,  $p < 0,05$

\*\*\* Достоверность отличий 2 от 3 группы,  $p < 0,05$

Согласно данным таблицы 22, общая группа здоровых детей составила 63,2%. Увеличилось число детей в 3 группе с функциональными нарушениями – 48,1%. Пациенты с РЦОН составили 17,7%, они входили в состав 3 группы (ДЦП – 5 детей, гидроцефалия - 5, эпилепсия - 3).

На 2-ом году жизни у детей 3-й группы (42,8%) отмечались нарушения в двигательной сфере - грубая и тонкая моторика; в когнитивной сфере - мышление - умение различать предметы по форме; речь – отсутствие фразовой речи, словарный запас менее 5-6 слов. Отмечалось отсутствие дифференциации цветов, нестабильность в эмоционально-поведенческих реакциях, дефицит биологического поведения - неумение пользоваться ложкой и отставание в становлении навыка дефекации. Наблюдался дефицит социального поведения - отсутствие заинтересованности в контактах, в словесно-жестовом общении, в самостоятельной сюжетной игре, в сложных эмоциях жалости, стеснения.



На 2 и 3 годах жизни, при анализе речевого развития, отмечалось значительное отставание у детей 3 группы в 3,5 раза чаще, чем у детей 2 группы ( $p < 0,05$ ). В 2 года дети 1 группы и группы контроля говорили до 20 слов, могли назвать части тела, знакомые предметы, в отличие от больных 2 и 3 групп.

Главными характеристиками нервных расстройств являлось сочетание активного, слабомодулированного поведения с выраженной невнимательностью и отсутствием упорства в выполнении задач, а также отклонения в эмоционально-волевом реагировании, таких как боязливость, страх перед новым, повышенная впечатлительность и чувствительность к различным раздражителям, выраженная торпидностью, вплоть до отказа от речевого общения.

На 3-м году жизни у детей 3-й группы на фоне нарушения грубой моторики (неумение нажимать на педали, спускаться вниз по ступенькам, прыгать, стоять на одной ноге), отмечался дефицит манипулирования карандашом и бумагой, умение дифференцировать горизонтальные и вертикальные линии, рисовать их, имитировать круг, рисовать человека, называть цвет. У них наблюдались отклонения в развитии речи: словарный запас менее 50 слов, отсутствие фразовой речи из 3-х слов. Дети не следовали командам. Отсутствовали сложные эмоции, отмечалась задержка в развитии биологического поведения (навыки самообслуживания) и социального поведения (сюжетная самостоятельная игра).

Сведения о структуре гипердинамического расстройства детства в возрасте 3 лет представлены на рисунке 12.

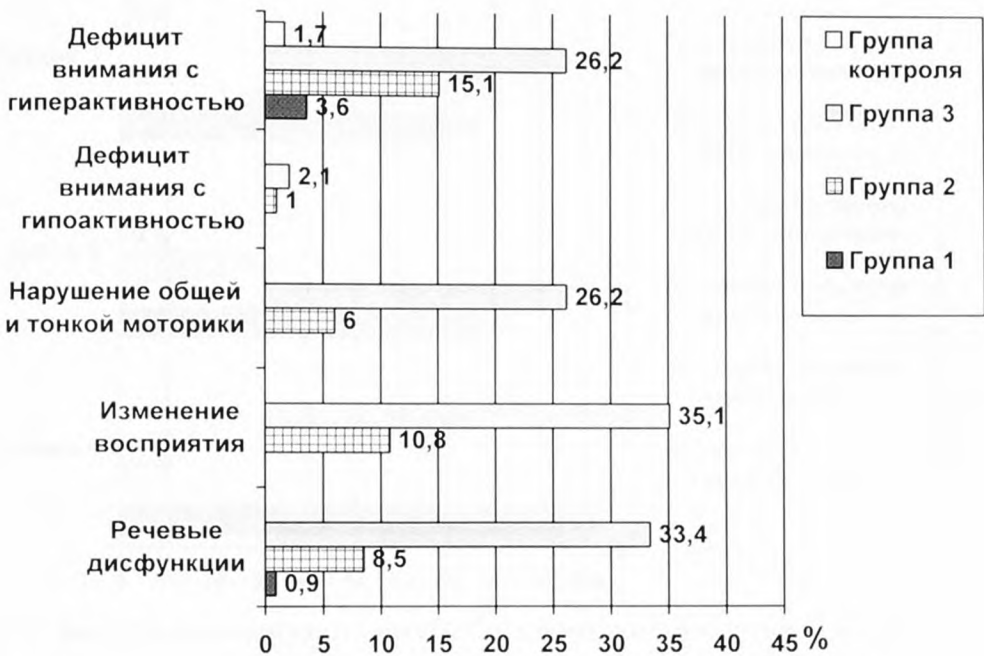


Рис. 12. Структура гипердинамического расстройства детства (3 года)

Как видно из рисунка 12, у детей раннего возраста с тяжелым поражением ЦНС (3 группа), по отношению ко 2 группе, в 2 раза чаще наблюдались признаки гипердинамического расстройства детства с дефицитом концентрации внимания и гиперактивностью. В этом возрасте у 39,2% пациентов всех групп наблюдения диагностированы гипердинамические расстройства детства с дефицитом концентрации внимания. Неврологическая симптоматика, описанная выше, достоверно реже отмечалась у детей 1 группы, чем во 2 и 3 группе ( $p < 0,05$ ), и в некоторых случаях не наблюдалась вообще в этом возрастном периоде. К 3 годам жизни неврологических отклонений не было у 90,2% в 1 группе, во 2 и 3 у 65,3% и у 34,2% детей соответственно.

Физическое развитие детей на 2 и 3 году жизни, перенесших перинатальную гипоксию, имело особенности и представлено на рисунках 13 и 14.

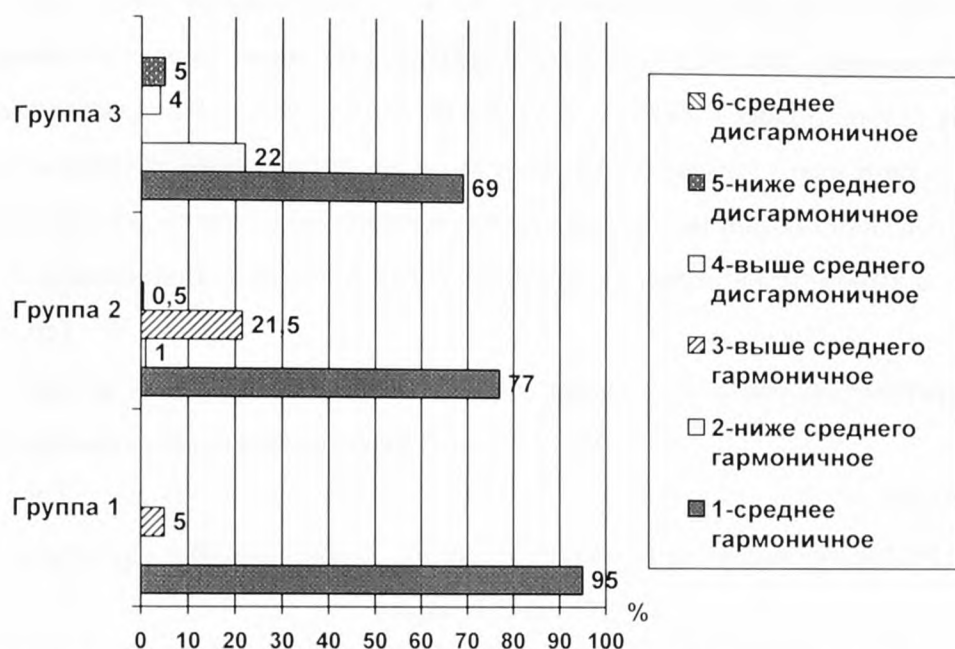


Рис. 13. Частота выявления отклонений физического развития у детей исследуемых групп в возрасте 2 лет жизни

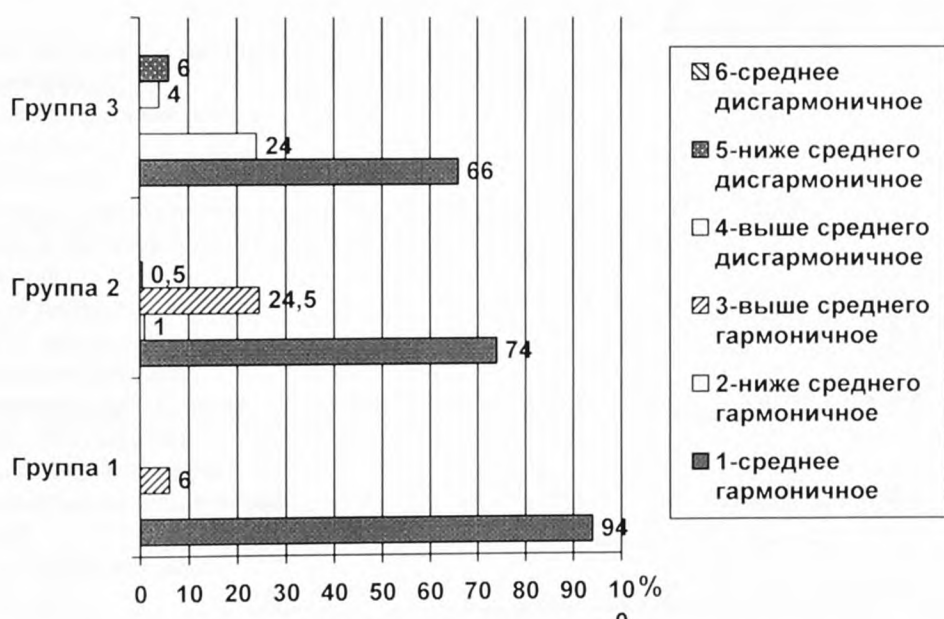


Рис. 14. Частота выявления отклонений физического развития у детей исследуемых групп в возрасте 3 лет жизни

Как видно из рисунков 13 и 14, количество детей с низким ростом и дефицитом массы чаще отмечалось у детей с тяжелым перинатальным поражением (на 2-м году – 22%, на 3-м году – 24%) . Сравнительный анализ физического развития детей на 2-3-м году наблюдаемых групп показал, что число детей с нормальным физическим развитием доминировало в группе 1 и 2, по сравнению с 3 группой наблюдения, но не имело достоверных отличий ( $p>0,05$ ).

Наряду с неврологическими расстройствами, у больных зарегистрировано формирование соматической патологии (табл. 23).

Таблица 23

Структура заболеваемости детей с гипоксическим поражением ЦНС в  
возрасте 3 лет (%)

Класс болезней по МКБ X	Группы наблюдения					Достоверность различий, $p<0,05$
	1 группа n=72	2 группа n=97	3 группа n=79	Контрольная группа n=60	Итого 1,2,3 группы n=248	
	I	II	III	IV	V	
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>
Класс XI. Болезни органов пищеварения:						
- синдром раздраженного кишечника	3,6	6,5	23,1	0	11,1	1:3, 2:3, 2:4, 3:4
- дискинезия желчевыводящих путей	1,4	4,1	12,7	1,7	6,07	1:3, 3:4
Класс X. Болезни органов дыхания:						1:3, 1:2, 2:3, 2:4, 3:4
- рецидивирующие ОРЗ	8,2	20,1	35,1	5	21,1	
- ЛОР-заболевания	4,6	9,6	20,1	3,3	11,4	1:3, 2:4, 3:4
- рецидивирующий обструктивный бронхит	1,4	3,2	8,8	0	4,7	1:3, 3:4
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы:						
- инфекция мочевыводящих путей	0	0	5,1	0	1,6	>0,05
- дисметаболическая нефропатия	0	0	3,5	0	1,1	>0,05
Класс III. Болезни крови и органов кроветворения						
- анемия	0	1,03	5,1	0	2,01	>0,05
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки:						
- атопический дерматит	2,7	6,2	7,6	1,7	5,5	>0,05

I	II	III	IV	V	VI	VII
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и обмена веществ:						
- рахит	0	0	5,5	0	1,6	>0,05
-гипотрофия I-II ст.	0	3,1	9,7	0	4,3	3:4
Сочетание заболеваний	7,9	16,9	33,3	4,6	19,4	1:3, 2:3, 2:4, 3:4
Здоровые дети	92,1	83,1	66,7	95,4	80,6	1:3, 2:3, 2:4, 3:4

Примечание: общая частота наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких заболеваний у одного ребенка

Согласно данным таблицы 23, в структуре заболеваемости в общей группе наблюдения в возрасте 3-х лет доминировала инфекционная патология верхних и нижних дыхательных путей в виде ОРВИ (21,1%), бронхита (4,7%), ЛОР-заболеваний (11,4%), атопического дерматита (5,5%), синдрома раздраженного кишечника (11,1%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у детей 3 группы (23,1%) в 3,8 раза чаще, а ОРВИ (35,1%) в 1,5 раза, по сравнению со 2 группой (6,5% и 20,1%, соответственно) ( $p < 0,05$ ). У детей 1 группы частота ОРВИ регистрировалась в 2,5 и 4 раза реже, в отличие от 2 и 3 групп соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис 15-19).

На рисунках 15-17 представлена динамика соматической патологии у наблюдаемых детей в течение 3-х лет жизни.

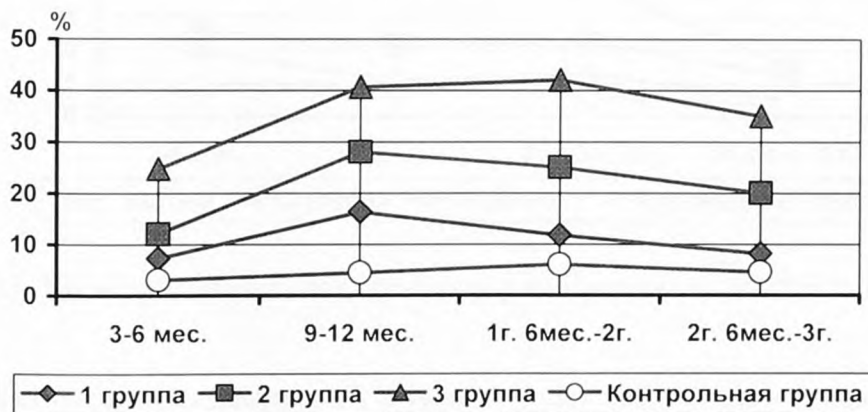


Рис. 15. Динамика инфекционных заболеваний респираторной системы (ОРВИ) в течение 3-х лет жизни



По данным рисунков 15 и 16, частота инфекционной патологии верхних и нижних дыхательных путей снизилась к 3 годам. Случаи пневмонии не зарегистрированы на третьем году жизни ни у одной из наблюдаемых групп.

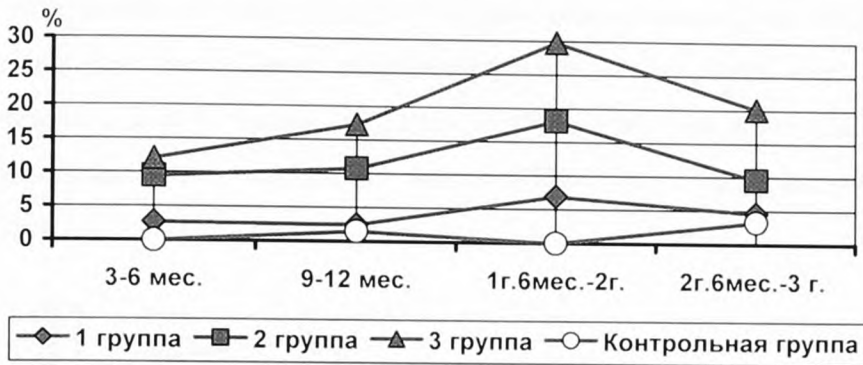


Рис. 16. Частота ЛОР-заболеваний у наблюдаемых детей в течение 3-х лет

Патология ЛОР-органов во всех группах наблюдения нарастала к 2 годам с тенденцией к снижению к 3 годам жизни на фоне комплексной адекватной терапии, но чаще диагностирована у детей 3 группы, по сравнению с группами 2 и 1 ( $p < 0,05$ ) (рис. 16).

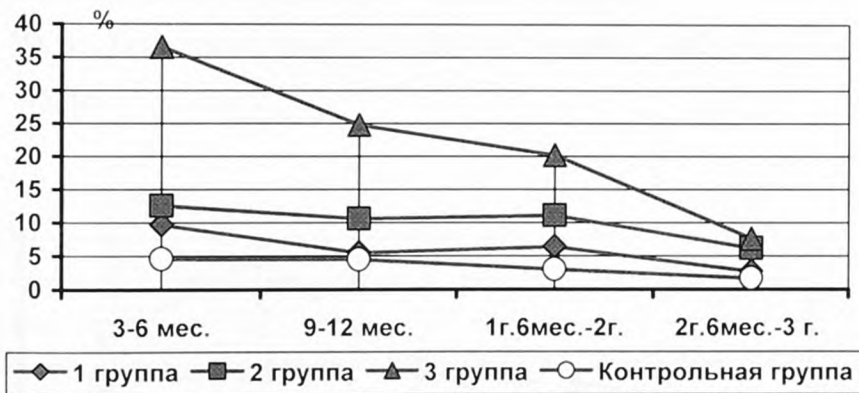


Рис. 17. Частота атопического дерматита у наблюдаемых детей в течение 3-х лет

Как следует из рисунка 17, в течение 3 лет наблюдалась положительная динамика течения аллергического процесса, но во 2 и 3 группах атопический дерматит был диагностирован достоверно чаще, чем в 1 группе ( $p < 0,05$ ). Активность аллергического процесса во 2 и 3 группах отмечалась до 1 года 6

месяцев на фоне проведения профилактических прививок, ОРВИ, обострения дисбактериоза кишечника и смены качества и режима питания.

В общей группе наблюдения отмечалось достоверное снижение дисбиотических явлений к двум и к трем годам жизни (рис. 18). Синдром раздраженного кишечника достоверно чаще наблюдался в 3 группе по сравнению с 2 и 1 группами (23,1%, 6,5% и 3,6%) на фоне транзиторного иммунодефицитного состояния, частых ОРВИ и антибактериальной терапии ( $p < 0,05$ ).

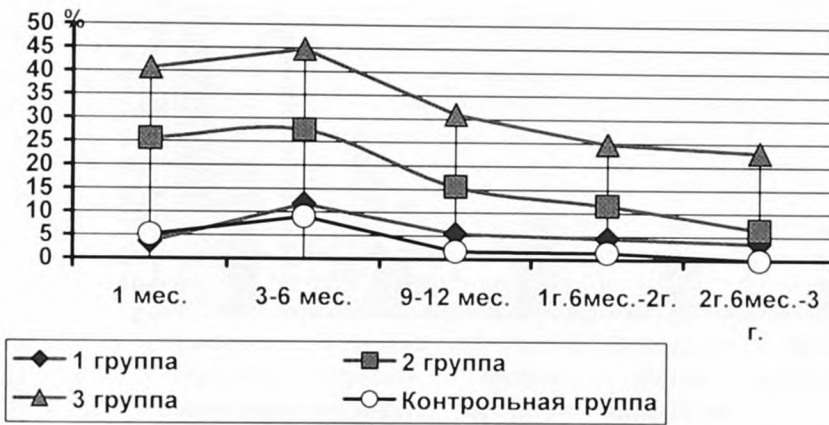


Рис. 18. Частота синдрома раздраженного кишечника у наблюдаемых детей в течение 3-х лет

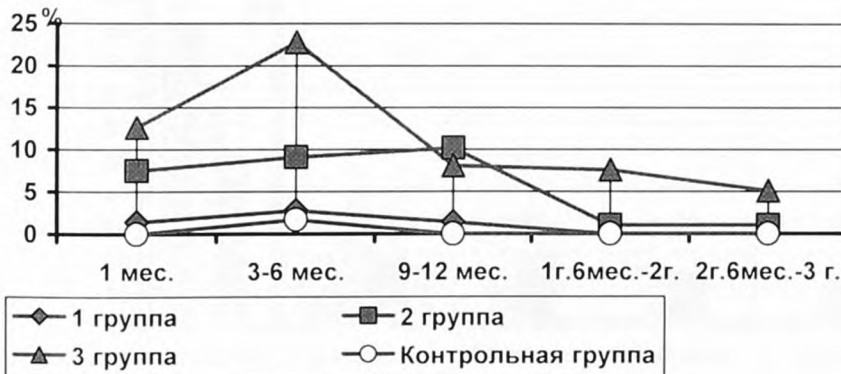


Рис. 19. Частота анемии у наблюдаемых детей в течение 3-х лет

Как следует из рисунка 19, на фоне коррекции питания, назначения препаратов железа, метаболической терапии у ребенка и кормящей матери признаки анемии в течение первого года были купированы достаточно быстро. Тяжелых форм анемии не наблюдалось. На втором году жизни анемия зарегистрирована у 2,9% детей в общей группе наблюдения, на третьем - в единичных случаях.

На рисунках 20 и 21 представлено распределение детей по группам здоровья на втором и третьем годах жизни.

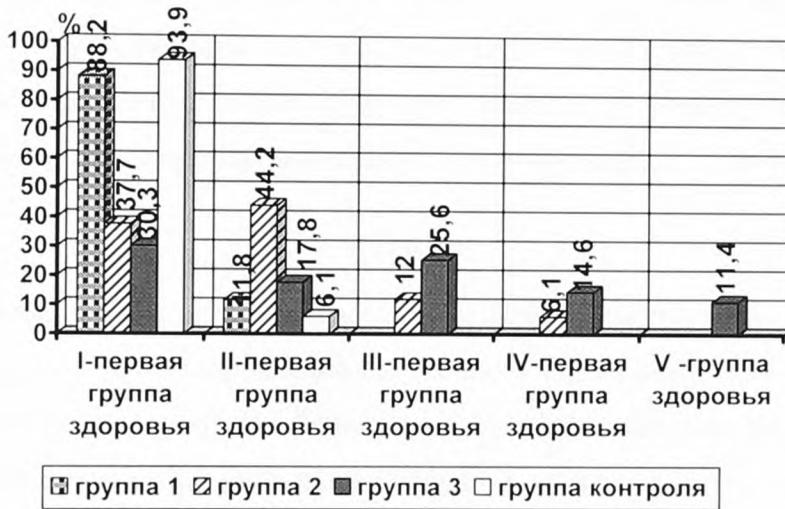


Рис. 20. Распределение детей по группам здоровья второго года жизни



Рис. 21. Распределение детей по группам здоровья третьего года жизни

Сравнительный анализ комплексной оценки состояния здоровья детей основных и контрольной групп в возрасте трех лет жизни показал, что первую группу здоровья составили 95,5% детей контрольной группы, 90% детей 1-й группы и лишь 56,3% и 33,8% детей 2 и 3 групп. Эти показатели по сравнению со вторым годом наблюдения имели положительную динамику (рис. 20, 21). Во вторую группу здоровья на третьем году жизни вошло 29,6% и 19,3% детей с гипоксическим поражением УНС средней и тяжелой степени.

Хроническая патология сформировалась у 18,1% и 40,2% детей 2 и 3 групп на 2-м году жизни и на 3-м - у 14% и 35,2%, соответственно. В связи с этим, соответствующий процент составил третью и четвертую группы здоровья. В пятую группу здоровья отнесены дети-инвалиды (11,4%).

### Резюме

Среди доношенных детей, перенесших ППЦНС гипоксического генеза, к третьему году жизни выздоровление наступило у 90,2% пациентов с легкой степенью гипоксии и у 65,3% больных со средней тяжестью поражения. Наиболее неблагоприятными в плане прогноза оказались дети с тяжелой перинатальной гипоксией. Их отличает низкий процент выздоровления – 34,2%, формирование органических поражений ЦНС у 17,7% и инвалидности – в 11,4% случаев, которая включает ДЦП (6,3%), эпилепсию (3,8%), окклюзионную гидроцефалию (1,3%).

Статико-моторное, нервно-психическое, физическое развитие детей, перенесших перинатальную гипоксию, имело особенности, которые определялись характером, интенсивностью и продолжительностью воздействия такого патологического фактора, как гипоксия.

Симптомы дисфункций всех органов и систем регрессировали в большинстве случаев до незначительных проявлений. Часть синдромов неонатального периода трансформировалась в органическую патологию, другие в функциональные расстройства.

К трем годам дети 3 группы в 4 раза чаще отставали по статикомоторному развитию, по сравнению с больными группы 2 ( $p<0,05$ ), у них в 2 раза чаще наблюдались гипердинамические расстройства детства с дефицитом концентрации внимания и гиперактивностью, нарушением эмоционально-поведенческой сферы.

Аналогично патологии нервной системы, в структуре заболеваемости в общей группе наблюдения в возрасте 3-х лет доминировала инфекционная патология верхних и нижних дыхательных путей в виде ОРВИ, ЛОР-заболеваний, атопического дерматита, синдрома раздраженного кишечника. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у детей 3 группы в 3,8 раза чаще, а ОРВИ - в 1,5 раза, по сравнению со 2 группой ( $p<0,05$ ). У детей 1 группы частота ОРВИ регистрировалась в 2,5 и 4 раза реже, в отличие от 2 и 3 групп соответственно ( $p<0,05$ ).

Сравнительный анализ физического развития детей к 3 годам жизни показал, что число детей с нормальным физическим развитием зарегистрировано больше в группе 1 и 2, по сравнению с 3-й группой.

Представленные данные доказывают негативное влияние перенесенной перинатальной церебральной гипоксии ППЦНС на формирование неврологического, соматического статуса детей, физическое развитие и их здоровье.

Выявленные закономерности развития патологического процесса предполагают комплексность и этапность наблюдения с определением приоритетных направлений в терапии и реабилитации этих детей.



# **ГЛАВА 4. АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ**

## **4.1. Динамика показателей иммунологического профиля у доношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в течение 3 лет жизни в зависимости от степени тяжести**

В группах сравнения проведены исследования цитокинового статуса, субпопуляционного состава лимфоцитов и других иммунологических показателей (табл. 24).

Таблица 24

Показатели иммунного профиля детей исследуемых групп  
в возрасте от 1-3 дня – до 1 месяца (M±m)

Показатели	1 группа n=50	2 группа n=50	3 группа n=50	Контроль ная группа n=50	Достоверность различий, р
	1	2	3	4	
1-3 дня					
I	II	III	IV	V	VI
Ил 1β (пг/мл)	13,3±0,87	50,8±2,8	80,9±6,7	10,2±1,9	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
Ил 4 (пг/мл)	56,4±2,8	159,6±7,8	185,0±9,4	28,4±2,1	1:2, 1:3, 1:4, 2:4, 3:4 <0,001 2:3<0,04
Ил 6 (пг/мл)	15,4±1,8	19,1±1,5	26,1±0,9	18,2±1,9	1:3, 2:3, 3:4<0,001
ФНО-α (пг/мл)	15,1±1,6	90,5±5,4	159,2±7,1	14,2±1,8	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
Лейкоциты×10 <sup>9</sup> /л	15,7±0,69	16,1±0,62	15,6±0,71	15,5±0,64	>0,05
Эозинофилы×10 <sup>9</sup> /л	0,2±0,09	0,09±0,02	0,09±0,04	0,09±0,03	1:2, 1:3<0,05
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	10,7±0,19	10,9±0,15	10,5±0,18	11,1±0,24	>0,05
Моноциты×10 <sup>9</sup> /л	0,7±0,01	0,8±0,09	0,8±0,08	0,6±0,03	1:4, 2:4, 3:4<0,05
Лимфоциты× 10 <sup>9</sup> /л	4,25±0,28	4,28±0,21	4,19±0,38	3,8±0,35	>0,05
CD3+ ×10 <sup>9</sup> /л	3,4±0,15	3,3±0,09	2,9±0,12	3,2±0,15	2:3<0,009
CD16+×10 <sup>9</sup> /л	0,16±0,03	0,19±0,06	0,32±0,01	0,15±0,01	1:3, 3:4<0,001 2:3<0,05

Продолжение таблицы 24

I	II	III	IV	V	VI
CD20+×10 <sup>9</sup> /л	0,48±0,06	0,43±0,11	0,22±0,09	0,25±0,08	1:4<0,042
CD4+×10 <sup>9</sup> /л	2,2±0,12	2,0±0,11	1,7±0,11	2,1±0,09	1:3 <0,001 3:4<0,05
CD8+×10 <sup>9</sup> /л	1,2±0,09	1,3±0,04	1,2±0,07	1,1±0,08	2:4<0,05
CD4+/ CD8+	1,8±0,09	1,5±0,08	1,4±0,09	1,9±0,13	1:2, 1:3, 2:4, 3:4 <0,001
CD25+×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,15±0,02	0,31±0,02	0,08±0,01	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
CD95+×10 <sup>9</sup> /л	0,08±0,01	0,21±0,02	0,41±0,07	0,06±0,01	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
IgA, г/л	0,1	0	0	0-0,1	>0,05
IgG, г/л	8,8±0,11	8,7±0,12	8,5±0,11	8,9±0,15	3:4<0,05
IgM, г/л	0,31±0,01	0,51±0,01	0,72±0,01	0,16±0,02	1:3, 1:4, 2:4<0,01 3:4<0,001
<b>5-7 суток жизни</b>					
Ил 1β (пг/мл)	18,2±1,1	59,8±2,1	86,5±4,8	14,0±0,81	1:2, 1:3, 1:4, 2:3 2:4, 3:4<0,001
Ил 4 (пг/мл)	60,8±4,8	189,6±9,8	245,6±10,1	38,9±2,4	1:2, 1:3, 1:4, 2:3 2:4, 3:4<0,001
Ил 6 (пг/мл)	16,7±2,1	22,2±1,99	38,4±2,2	20,0±2,3	1:3, 2:3, 3:4 <0,001
ФНО-α (пг/мл)	18,1±0,69	114,0±10,2	175,2±9,8	18,5±0,56	1:2, 1:3, 2:3 2:4, 3:4<0,001
Лейкоциты×10 <sup>9</sup> /л	11,1±0,65	11,8±0,57	10,4±0,59	10,3±0,58	>0,05
Эозинофилы×10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,09	0,3±0,06	0,2±0,07	0,2±0,08	>0,05
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	5,1±0,19	4,8±0,12	5,0±0,18	5,1±0,14	>0,05
Моноциты×10 <sup>9</sup> /л	0,7±0,09	0,9±0,09	0,88±0,08	0,7±0,04	2:4<0,038 3:4<0,021
Лимфоциты×10 <sup>9</sup> /л	4,9±0,35	5,8±0,32	4,4±0,31	4,3±0,38	2:3, 2:4<0,01
CD3+×10 <sup>9</sup> /л	3,9±0,11	4,4±0,18	2,8±0,16	3,4±0,19	1:2, 1:4, 3:4 <0,05 1:3, 2:3, 2:4<0,001
CD16+×10 <sup>9</sup> /л	0,15±0,02	0,25±0,03	0,38±0,02	0,12±0,02	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4 <0,001
CD20+×10 <sup>9</sup> /л	0,57±0,06	0,7±0,09	0,31±0,09	0,35±0,08	1:3, 1:4<0,05 2:3<0,003 2:4<0,001
CD4+×10 <sup>9</sup> /л	3,0±0,12	3,3±0,11	1,5±0,11	2,6±0,09	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4 <0,001
CD8+×10 <sup>9</sup> /л	0,9±0,01	1,1±0,03	1,3±0,05	0,8±0,04	1:3, 1:4, 1:2, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
CD4+/ CD8+	3,3±0,01	3,3±0,08	1,2±0,05	3,25±0,03	1:3, 2:3, 3:4<0,001
CD25+×10 <sup>9</sup> /л	0,12±0,02	0,21±0,02	0,35±0,02	0,15±0,01	1:2, 1:3, 2:4, 3:4 <0,001 2:3<0,015
CD95+×10 <sup>9</sup> /л	0,11±0,04	0,31±0,02	0,51±0,03	0,11±0,01	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4 <0,001
IgA, г/л	0,2	0,1	0	0-0,3	>0,05
IgG, г/л	8,3±0,11	8,5±0,12	7,8±0,11	8,3±0,1	1:3,2:3,3:4<0,05
IgM, г/л	0,52±0,01	0,72±0,07	0,81±0,09	0,14±0,01	1:2,1:3,1:4,2:4,3:4 <0,05

I	II	III	IV	V	VI
I месяц					
Ил 1β (пг/мл)	11,0±0,91	39,8±1,2	80,6±2,4	10,1±0,5	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4 <0,001
Ил 4 (пг/мл)	40,2±2,4	55,1±5,8	90,1±6,8	34,0±2,2	1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001 1:2<0,02
Ил 6 (пг/мл)	23,1±1,9	19,9±1,8	22,2±1,9	24,0±1,5	>0,05
ФНО-α (пг/мл)	14,6±0,81	75,8±4,3	138,2±5,8	17,4±1,2	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
Лейкоциты×10 <sup>9</sup> /л	10,2±0,24	10,3±0,21	9,4±0,41	10,4±0,3	>0,05
Эозинофилы×10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,04	0,2±0,05	0,2±0,02	0,2±0,06	>0,05
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	3,2±0,21	3,1±0,21	2,8±0,15	3,1±0,18	>0,05
Моноциты×10 <sup>9</sup> /л	0,6±0,09	0,6±0,12	0,5±0,01	0,6±0,01	3:4<0,001
Лимфоциты ×10 <sup>9</sup> /л	6,1±0,29	6,42±0,21	5,8±0,22	6,5±0,21	3:4<0,015
CD3+×10 <sup>9</sup> /л	4,1±0,15	4,3±0,14	3,4±0,11	4,2±0,12	1:3, 2:3, 3:4<0,05
CD16+×10 <sup>9</sup> /л	0,4±0,06	0,51±0,09	0,64±0,06	0,41±0,09	1:3, 3:4<0,001
CD20+×10 <sup>9</sup> /л	1,4±0,09	0,89±0,11	0,65±0,09	1,7±0,18	1:2 <0,032 1:3, 2:4, 3:4<0,001
CD4+×10 <sup>9</sup> /л	2,8±0,09	3,3±0,11	2,5±0,09	2,9±0,09	1:2, 2:3, 2:4<0,001 1:3<0,02 3:4<0,05
CD8+×10 <sup>9</sup> /л	1,3±0,11	1,1±0,09	0,9±0,11	1,3±0,09	1:3 <0,012 3:4<0,006
CD4+ / CD8+	2,2±0,11	3,3±0,08	2,8±0,11	2,2±0,09	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
CD25+×10 <sup>9</sup> /л	0,11±0,03	0,31±0,01	0,41±0,01	0,11±0,02	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4<0,001
CD95+×10 <sup>9</sup> /л	0,11±0,05	0,41±0,09	0,71±0,08	0,085±0,01	1:2<0,004 2:4<0,021 1:3, 2:3, 3:4<0,001
IgA, г/л	0,2±0,01	0,1±0,03	0,1±0,02	0,18±0,01	1:2,1:3,2:4,3:4 <0,05
IgG, г/л	6,2±0,19	7,3±0,16	6,8±0,2	6,18±0,2	1:2,1:3,2:3,2:4,3:4 <0,05
IgM, г/л	0,71±0,11	0,45±0,12	0,5±0,11	0,78±0,08	2:4,3:4 <0,05

\* В таблицу включены иммунологические показатели, имеющие значимые отличия между группами по данным дискриминантного анализа.

При анализе данных таблицы 24 установлено, что иммунологические показатели 1-3 дня у детей с различной степенью тяжести перенесенной гипоксии отражали однонаправленность формирования иммунного ответа. В тоже время, в каждой группе наблюдения, в зависимости от интенсивности, длительности воздействия патологического фактора - гипоксии, определялись особенности развития иммуннокомпенсаторных и патологических процессов.

В остром периоде заболевания у доношенных новорожденных независимо от степени тяжести церебральной гипоксии выявлены общие закономерности иммунного ответа: моноцитоз, увеличение количества цитотоксических CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4, IgM в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ). При этом, у новорожденных 1 группы в возрасте 5-7 дней отмечались иммунологические отклонения адаптивного характера с увеличением количества субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> ( $p < 0,001$ ) (табл. 24).

У детей 2 группы в остром периоде заболевания наблюдался моноцитоз, лимфоцитоз с увеличением количества субпопуляций лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, естественных киллерных клеток CD16<sup>+</sup>, маркеров Fas-индуцированного апоптоза CD95<sup>+</sup>. Формирование адаптационно-компенсаторных иммунных реакций сопровождалось высоким уровнем «напряжения» цитокин-индуцированных реакций ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 ( $p < 0,001$ ).

У новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС, как у детей 2 группы, отмечается активация аналогичного ряда клеточных субпопуляций лимфоцитов, на фоне снижения CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, при высоких концентрациях ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ) (табл. 24).

В группах наблюдения 2 и 3 отмечались высокие уровни ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, в 6, 9 раз превышающие ( $p < 0,001$ ) нормативные значения, в то время, как в группе 1, достоверных отличий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) (табл. 24).

У новорожденных 3 группы в остром периоде заболевания уровень ИЛ-6 в сыворотке крови был достоверно выше, по сравнению с показателями здоровых детей. Выявлены корреляционные прямые связи между уровнем ИЛ-6 и параметрами лимфоцитов CD8<sup>+</sup> ( $r = 0,73$ ), CD16<sup>+</sup> ( $r = 0,67$ ) и концентрацией НСЕ ( $r = 0,84$ ) ( $p < 0,05$ ). При церебральной гипоксии легкой и среднетяжелой степени данная закономерность не наблюдалась ( $p > 0,05$ ).

В течение 5-7 дней, в ходе формирования иммунного ответа, определялось снижение концентрации IgG в сыворотке крови у детей 3 группы, нулевые значения IgA и повышение IgM во всех группах наблюдения.

Сравнительная характеристика иммунологических показателей в зависимости от степени тяжести гипоксического повреждения ЦНС в возрасте 1 месяца показала у детей с легкой степенью гипоксии тенденцию к нормализации клеточного и гуморального иммунитета.

В этом периоде наблюдения у детей 2 группы сохранялся достаточно высокий резерв функционирования иммунной системы: показатели интерлейкинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 имели тенденцию к снижению, уменьшилось количество лимфоцитов CD20+ на фоне повышения CD3+, CD4+, CD25+, CD95+. У больных с тяжелой гипоксией, в отличие от 1 и 2 групп, наблюдались процессы «иммунологической декомпенсации» с дефицитом лимфоцитов CD8+, CD20+, CD3+, CD4+, моноцитов.

У детей 2 и 3 групп отмечалось снижение IgA на IgM, по сравнению с группами 1 и контроля. В возрасте 1 месяца происходит переключение синтеза IgM на IgG, с увеличением концентрации последних ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным, в течение неонатального периода сохраняются высокие уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 в крови, увеличение количества лимфоцитов CD25+, CD95+, CD16+ в группах 2 и 3, по сравнению с группами 1 и контроля ( $p < 0,001$ ), что указывает на прогрессирующее течение патологического процесса. Повышение содержания ИЛ-6 в крови у детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС подтверждает данные о его нейротрофическом, нейропротективном эффекте и участии в регуляции процессов апоптоза.

В таблице 25 представлены данные иммунологических показателей у детей с гипоксическим поражением ЦНС различной степени тяжести.



Показатели иммунного профиля детей исследуемых групп  
в возрасте от 3-6 месяцев до 1 года (M±m)

Показатели	1 группа n=50	2 группа n=50	3 группа n=50	Контроль ная группа n=50	Достоверность различий, р
	1	2	3	4	
3-6 месяцев					
I	II	III	IV	V	VI
Ил 1β (пг/мл)	11,8±0,3	24,2±0,35	34,8±1,1	12,4±0,3	1:2,1:3,2:3,2:4,3:4 <0,001
Ил 4 (пг/мл)	36,5±1,5	50,1±1,5	71,2±1,6	35,0±1,1	1:2,1:3,2:3<0,05 2:4,3:4 <0,001
Ил 6 (пг/мл)	30,2±1,2	33,1±1,1	31,8±1,4	29,0±1,8	>0,05
ФНО-α (пг/мл)	13,8±1,4	45,9±1,9	99,8±1,18	14,3±1,1	1:2,1:3,2:3,2:4,3:4 <0,001
Лейкоциты× 10 <sup>9</sup> /л	10,0±0,28	9,97±0,3	9,7±0,4	10,0±0,4	>0,05
Эозинофилы×10 <sup>9</sup> /л	0,37±0,04	0,36±0,06	0,36±0,01	0,38±0,03	>0,05
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	3,0±0,2	3,06±0,15	2,88±0,2	2,9±0,15	>0,05
Моноциты×10 <sup>9</sup> /л	0,61±0,08	0,61±0,11	0,62±0,13	0,62±0,11	>0,05
Лимфоциты ×10 <sup>9</sup> /л	6,1±0,2	6,2±0,18	5,8±0,19	6,1±0,23	>0,05
CD3+× 10 <sup>9</sup> /л	4,2±0,14	4,6±0,21	3,4±0,13	4,1±0,21	2:3,2:4, 3:4<0,02
CD16+× 10 <sup>9</sup> /л	0,28±0,08	0,41±0,09	0,62±0,08	0,31±0,09	1:3,3:4<0,05
CD20+× 10 <sup>9</sup> /л	1,9±0,11	1,1±0,09	0,81±0,12	1,98±0,18	2:4,3:4 <0,05
CD4+× 10 <sup>9</sup> /л	3,0±0,11	3,3±0,14	2,2±0,09	2,8±0,11	2:4<0,006 2:3,3:4<0,001
CD8+× 10 <sup>9</sup> /л	1,4±0,12	1,3±0,09	1,2±0,11	1,3±0,11	>0,05
CD4+/- CD8+	2,1±0,09	2,5±0,12	1,8±0,09	2,15±0,11	1:2,1:3,2:3,2:4,3:4 <0,05
CD25+× 10 <sup>9</sup> /л	0,28±0,01	0,23±0,01	0,22±0,01	0,3±0,02	1:2,1:3,2:3<0,001 2:4,3:4 <0,01
CD95+× 10 <sup>9</sup> /л	0,03±0,01	0,08±0,01	0,16±0,02	0,05±0,01	1:2,1:3,2:3,3:4 <0,001 2:4<0,04
IgA, г/л	0,21±0,02	0,15±0,01	0,1±0,03	0,23±0,01	1:2,1:3<0,05 2:4,3:4<0,001
IgG, г/л	6,0±0,22	5,1±0,1	4,9±0,2	5,8±0,31	1:2,1:3,2:4,3:4 <0,02
IgM, г/л	0,68±0,12	0,61±0,18	0,72±0,11	0,66±0,14	>0,05
9-12 месяцев					
Ил 1β (пг/мл)	10,2±0,24	10,2±0,2	10,8±0,25	10,1±0,3	>0,05
Ил 4 (пг/мл)	35,1±1,1	35,1±1,5	35,1±1,4	34,8±1,3	>0,05
Ил 6 (пг/мл)	32,8±1,6	34,8±1,5	35,8±1,8	33,4±1,4	>0,05
ФНО-α (пг/мл)	11,1±1,0	12,3±1,1	24,8±1,2	12,1±1,8	1:3,2:3,3:4 <0,02
Лейкоциты× 10 <sup>9</sup> /л	9,9±0,38	10,1±0,5	10,7±1,4	9,81±0,41	>0,05
Эозинофилы ×10 <sup>9</sup> /л	0,2±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	>0,05
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	2,6±0,2	2,64±0,2	2,6±0,3	2,5±0,25	>0,05



Продолжение таблицы 25

I	II	III	IV	V	VI
Моноциты $\times 10^9/\text{л}$	0,62 $\pm$ 0,1	0,58 $\pm$ 0,08	0,89 $\pm$ 0,09	0,61 $\pm$ 0,11	1:3,2:3,3:4 <0,05
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	6,5 $\pm$ 0,09	6,6 $\pm$ 0,1	6,9 $\pm$ 0,15	6,4 $\pm$ 0,1	1:3,3:4 <0,05
CD3+ $\times 10^9/\text{л}$	4,7 $\pm$ 0,18	4,5 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,3	4,7 $\pm$ 0,25	2:3,1:3,3:4 <0,03
CD16+ $\times 10^9/\text{л}$	0,16 $\pm$ 0,09	0,22 $\pm$ 0,09	0,58 $\pm$ 0,11	0,23 $\pm$ 0,08	1:3,2:3,3:4 <0,03
CD20+ $\times 10^9/\text{л}$	2,0 $\pm$ 0,11	1,9 $\pm$ 0,15	1,52 $\pm$ 0,19	2,1 $\pm$ 0,18	1:3,3:4 <0,04
CD4+ $\times 10^9/\text{л}$	3,3 $\pm$ 0,19	3,1 $\pm$ 0,19	3,1 $\pm$ 0,17	3,2 $\pm$ 0,21	>0,05
CD8+ $\times 10^9/\text{л}$	1,4 $\pm$ 0,18	1,4 $\pm$ 0,15	2,5 $\pm$ 0,21	1,5 $\pm$ 0,21	1:3,2:3,3:4 <0,03
CD4+ / CD8+	2,3 $\pm$ 0,11	2,2 $\pm$ 0,11	1,24 $\pm$ 0,17	2,13 $\pm$ 0,18	1:3,2:3,3:4 <0,001
CD25+ $\times 10^9/\text{л}$	0,32 $\pm$ 0,01	0,28 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,03	>0,05
CD95+ $\times 10^9/\text{л}$	0,04 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,01	1:2 <0,05 1:3,2:3,3:4 <0,001
IgA, г/л	0,61 $\pm$ 0,09	0,31 $\pm$ 0,08	0,15 $\pm$ 0,09	0,55 $\pm$ 0,09	1:2,1:4,2:3 <0,05 1:3,3:4 <0,009
IgG, г/л	6,1 $\pm$ 0,12	4,7 $\pm$ 0,31	4,0 $\pm$ 0,19	6,1 $\pm$ 0,2	1:2,1:3,2:4,3:4 <0,001
IgM, г/л	0,68 $\pm$ 0,13	0,81 $\pm$ 0,15	0,71 $\pm$ 0,1	0,61 $\pm$ 0,12	>0,05

\* В таблицу включены иммунологические показатели, имеющие значимые отличия между группами по данным дискриминантного анализа.

Как следует из таблицы 25, в возрасте 3-6 месяцев у детей 2 группы наблюдался лимфоцитоз за счет субпопуляций CD4+, CD95+ и снижение CD25+, CD20+, IgA и IgG в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). У детей с тяжелой гипоксией на данном этапе исследования отмечалось снижение субпопуляций CD3+, CD4+, CD20+, CD25+, IgA и IgG, что указывает на формирование вторичной иммунной недостаточности ( $p < 0,05$ ).

Изменения концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и количество клеток субпопуляций CD95+, наблюдаемые в неонатальном периоде в группах 2 и 3, имели стойкий характер и достигали уровня возрастных нормативных значений после 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). У детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС нормализация уровня ФНО- $\alpha$  наблюдалась только после 1 года.

К 9-12 мес. жизни наблюдалась тенденция к выравниванию иммунологических сдвигов, которая коррелировала со стабилизацией клинической картины с регрессией неврологических симптомов, наличием сопутствующих заболеваний у детей с гипоксическим поражением ЦНС средней и тяжелой степени.

Поздний восстановительный период характеризовался общей тенденцией к нормализации клеточного и гуморального звена иммунитета.

Лимфоцитопения за счет субпопуляций CD4+, CD20+, CD25+, увеличение CD8+, CD16+, CD95+, снижение содержания IgA, IgG отмечались в основном у больных 3 группы, что, по-видимому, связано с формированием вторичной иммунной недостаточности и объясняет более частую заболеваемость ОРЗ, наличие ЛОР-патологии, синдрома раздраженного кишечника, по сравнению с детьми группы контроля ( $p<0,05$ ). Вместе с тем, у пациентов со среднетяжелой степенью поражения ЦНС также наблюдались снижение лимфоцитов CD20+, дисиммуноглобулинемия со снижением концентрации IgA, IgG в течение первого полугодия жизни. Иммунологические показатели у детей 1 группы соответствовали возрастным нормативным значениям на всех этапах катamnестического наблюдения ( $p<0,01$ ).

Результаты исследования иммунного профиля у детей с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 26.

Таблица 26

Показатели иммунного профиля детей исследуемых групп  
в возрасте от 1 года 6 месяцев до 3 лет ( $M\pm m$ )

Показатели	1 группа n=50	2 группа n=50	3 группа n=50	Контроль ная группа n=50	Достоверность различий, $p$
	1	2	3	4	
<b>1 год 6 мес. - 2 года</b>					
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>
Ил 1 $\beta$ (пг/мл)	10,0 $\pm$ 0,18	10,9 $\pm$ 0,21	12,1 $\pm$ 0,19	11,8 $\pm$ 0,19	1:3,1:4,2:3,2:4 <0,009
Ил 4 (пг/мл)	33,8 $\pm$ 0,91	33,5 $\pm$ 1,4	38,7 $\pm$ 0,89	33,2 $\pm$ 1,3	1:3,2:3,3:4 <0,01
Ил 6 (пг/мл)	33,0 $\pm$ 1,1	34,2 $\pm$ 1,8	35,9 $\pm$ 2,1	33,8 $\pm$ 1,5	>0,05
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	10,9 $\pm$ 0,95	14,3 $\pm$ 1,1	14,8 $\pm$ 1,8	11,8 $\pm$ 0,9	1:2,1:3 <0,05
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	9,6 $\pm$ 0,51	9,7 $\pm$ 0,41	9,4 $\pm$ 0,31	9,7 $\pm$ 0,31	>0,05
Эозинофилы $\times 10^9$ /л	0,2 $\pm$ 0,04	0,2 $\pm$ 0,06	0,3 $\pm$ 0,09	0,2 $\pm$ 0,09	>0,05
Нейтрофилы $\times 10^9$ /л	3,4 $\pm$ 0,31	3,1 $\pm$ 0,31	3,0 $\pm$ 0,39	3,5 $\pm$ 0,38	>0,05
Моноциты $\times 10^9$ /л	0,9 $\pm$ 0,15	0,84 $\pm$ 0,21	1,0 $\pm$ 0,21	0,9 $\pm$ 0,21	>0,05
Лимфоциты $\times 10^9$ /л	5,15 $\pm$ 0,19	5,56 $\pm$ 0,19	5,1 $\pm$ 0,14	5,0 $\pm$ 0,21	>0,05
CD3 $\times 10^9$ /л	3,6 $\pm$ 0,25	3,4 $\pm$ 0,21	2,8 $\pm$ 0,31	3,3 $\pm$ 0,31	1:3 <0,05
CD16 $\times 10^9$ /л	0,2 $\pm$ 0,08	0,3 $\pm$ 0,11	0,4 $\pm$ 0,11	0,3 $\pm$ 0,09	>0,05
CD20 $\times 10^9$ /л	1,7 $\pm$ 0,09	1,6 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,09	1,7 $\pm$ 0,08	1:3,2:3,3:4 <0,01
CD4 $\times 10^9$ /л	2,4 $\pm$ 0,21	2,2 $\pm$ 0,13	1,5 $\pm$ 0,11	2,2 $\pm$ 0,31	1:3,2:3,3:4 <0,05

I	II	III	IV	V	VI
CD8×10 <sup>9</sup> /л	1,2±0,11	1,2±0,11	1,3±0,11	1,1±0,15	>0,05
CD4+/-CD8+	2,0±0,11	1,8±0,12	1,15±0,11	2,0±0,12	1:3,2:3,3:4 <0,01
CD25×10 <sup>9</sup> /л	0,39±0,02	0,41±0,01	0,31±0,01	0,41±0,01	3:4<0,001
CD95×10 <sup>9</sup> /л	0,08±0,01	0,11±0,09	0,18±0,04	0,11±0,04	1:3 <0,05
IgA, г/л	0,65±0,14	0,48±0,11	0,36±0,09	0,67±0,12	1:3,3:4 <0,05
IgG, г/л	7,9±1,21	6,3±1,11	5,5±0,81	8,1±0,91	3:4 <0,05
IgM, г/л	0,79±0,21	0,85±0,14	0,9±0,2	0,81±0,2	>0,05
<b>2 года 6 мес. - 3 года</b>					
Ил 1β (пг/мл)	11,1±0,18	11,1±0,21	11,8±0,21	11,4±0,15	>0,05
Ил 4 (пг/мл)	32,0±1,91	34,0±2,21	35,0±2,31	31,8±2,11	>0,05
Ил 6 (пг/мл)	34,2±1,01	34,5±1,51	35,5±1,81	33,4±1,21	>0,05
ФНО-α (пг/мл)	10,0±1,51	12,1±1,79	12,2±1,51	10,4±1,11	>0,05
Лейкоциты×10 <sup>9</sup> /л	10,45±0,51	10,3±0,61	10,5±0,41	10,7±0,45	>0,05
Эозинофилы×10 <sup>9</sup> /л	0,4±0,07	0,3±0,06	0,4±0,05	0,4±0,08	>0,05
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	4,1±0,18	4,0±0,21	4,1±0,15	4,4±0,21	>0,05
Моноциты×10 <sup>9</sup> /л	0,75±0,12	0,6±0,11	0,8±0,09	0,8±0,11	>0,05
Лимфоциты×10 <sup>9</sup> /л	5,4±0,21	5,4±0,21	5,2±0,19	5,5±0,21	>0,05
CD3×10 <sup>9</sup> /л	2,8±0,16	2,9±0,19	2,6±0,21	2,8±0,14	>0,05
CD16×10 <sup>9</sup> /л	0,35±0,13	0,38±0,12	0,44±0,11	0,41±0,12	>0,05
CD20×10 <sup>9</sup> /л	1,2±0,11	1,2±0,09	1,0±0,09	1,3±0,09	3:4 <0,05
CD4×10 <sup>9</sup> /л	1,85±0,21	2,0±0,31	1,4±0,11	1,9±0,21	2:3,3:4 <0,05
CD8×10 <sup>9</sup> /л	0,9±0,09	0,9±0,09	1,2±0,11	0,9±0,09	1:3,2:3,3:4 <0,05
CD4+/-CD8+	2,1±0,09	2,2±0,15	1,2±0,12	2,1±0,11	1:3,2:3,3:4 <0,05
CD25×10 <sup>9</sup> /л	0,35±0,02	0,41±0,03	0,38±0,02	0,41±0,02	>0,05
CD95×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,12±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01	1:2,1:3<0,05
IgA, г/л	0,74±0,21	0,65±0,09	0,44±0,11	0,81±0,11	3:4 <0,05
IgG, г/л	8,8±1,2	7,5±1,9	7,0±1,4	9,1±1,11	>0,05
IgM, г/л	0,8±0,14	0,9±0,21	0,91±0,24	0,85±0,16	>0,05

\* В таблицу включены иммунологические показатели, имеющие значимые отличия между группами по данным дискриминантного анализа.

На графических моделях представлена динамика значимых иммунологических показателей в течение 3 лет наблюдения (рис. 22-30).

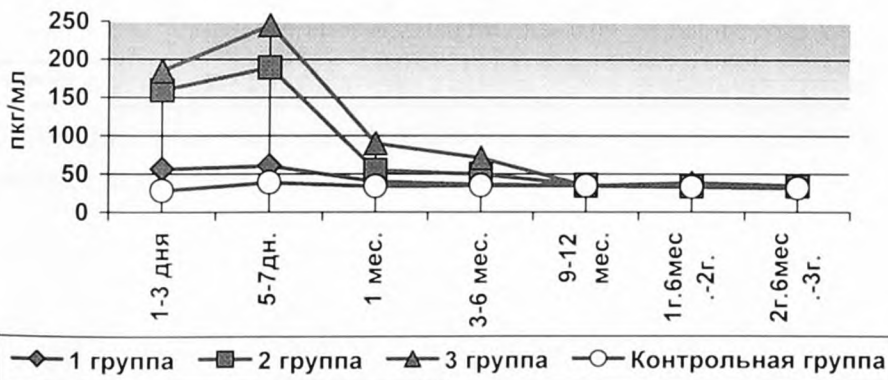


Рис. 22. Динамика показателей ИЛ-4 в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

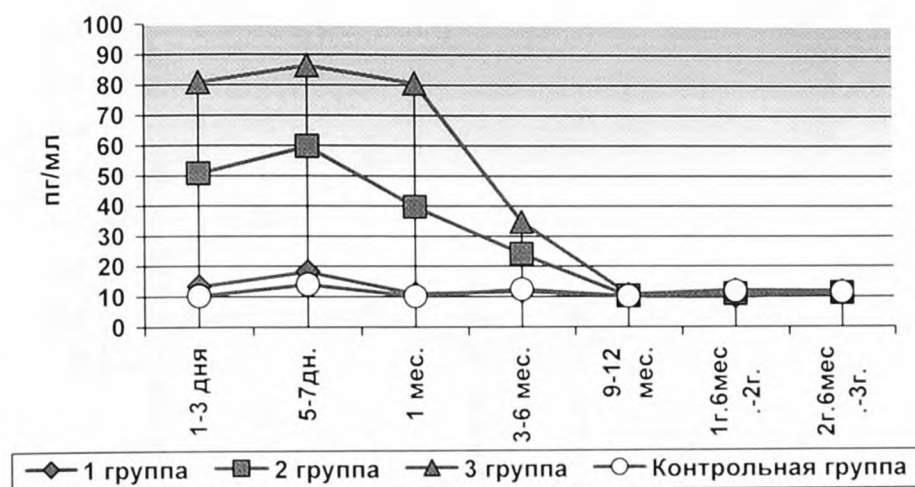


Рис.23. Динамика показателей ИЛ-1β в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

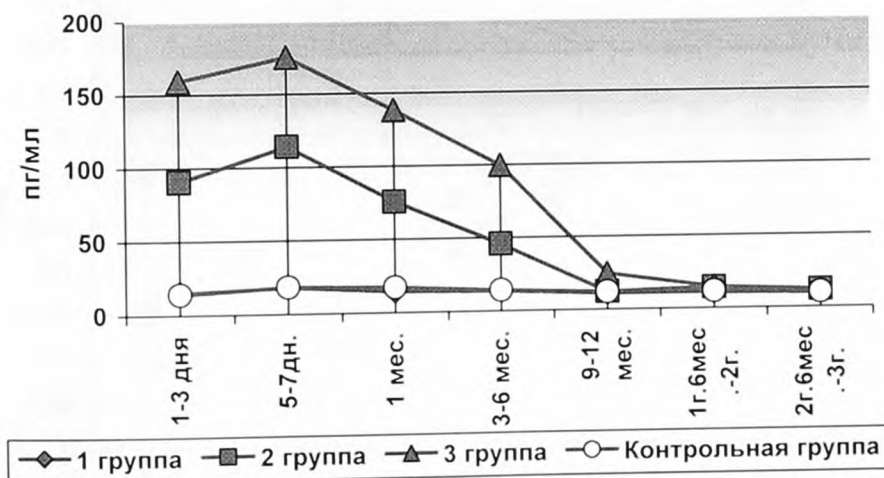


Рис.24. Динамика показателей ФНО-α в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

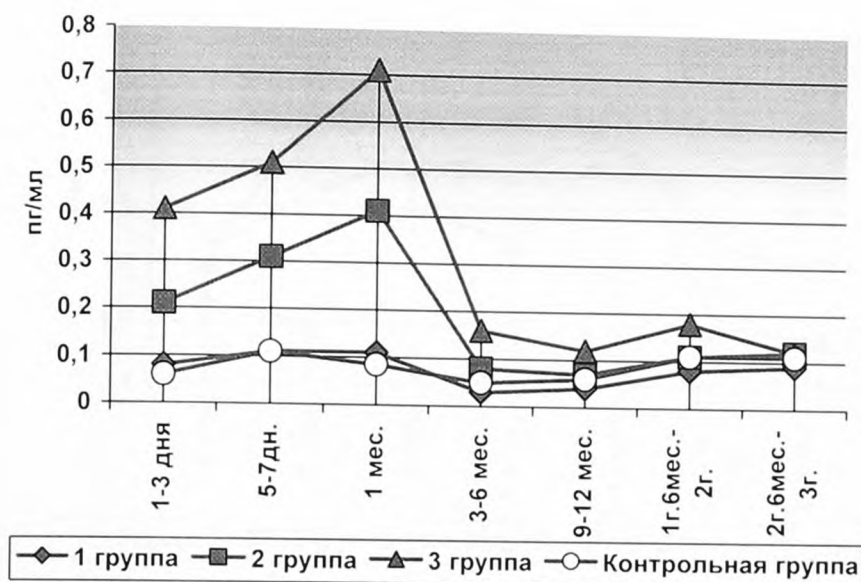


Рис. 25. Динамика показателей CD95+ в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

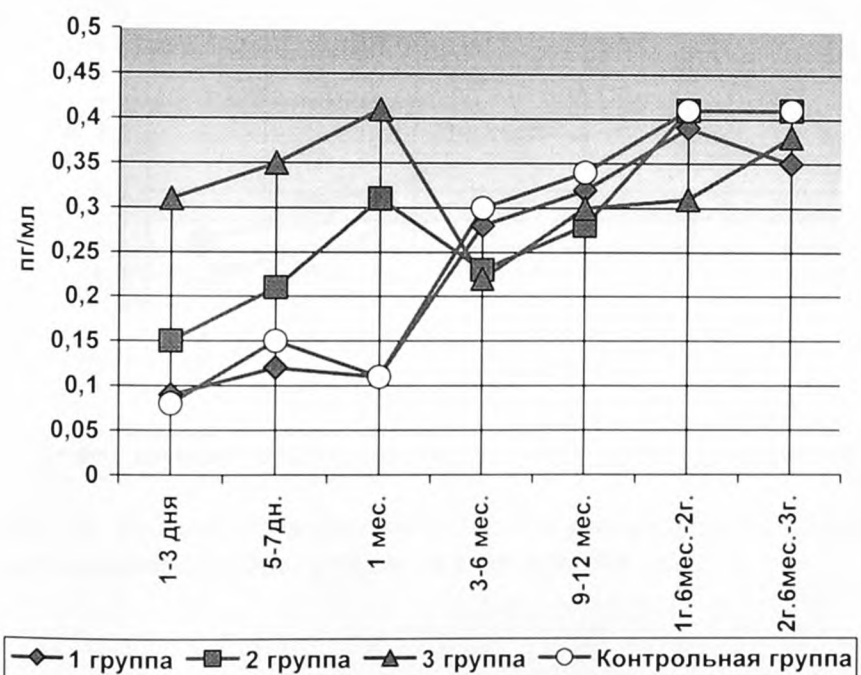


Рис. 26. Динамика показателей CD25+ в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

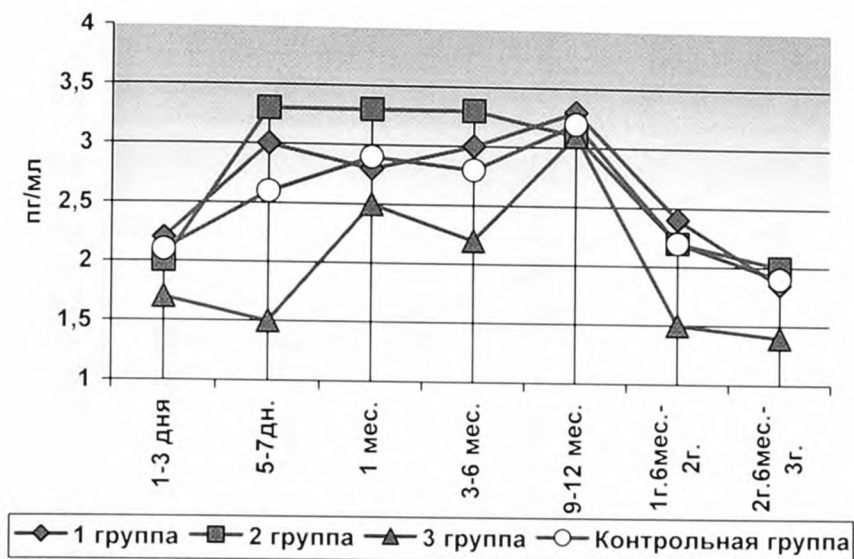


Рис. 27. Динамика показателей CD4+ в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

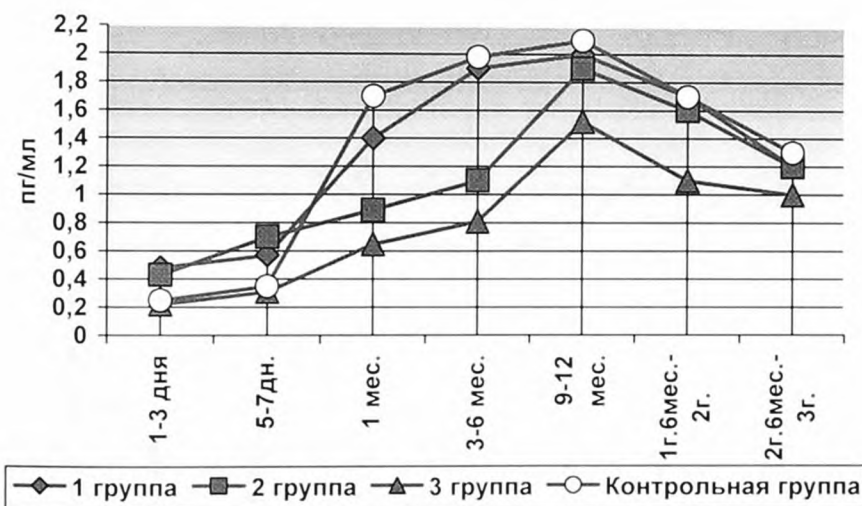


Рис. 28. Динамика показателей CD20+ в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет



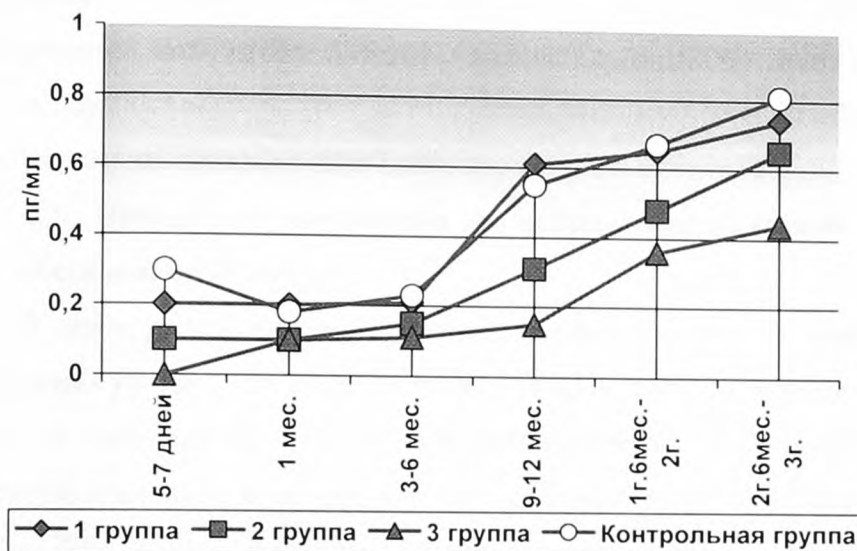


Рис. 29. Динамика показателей IgA в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

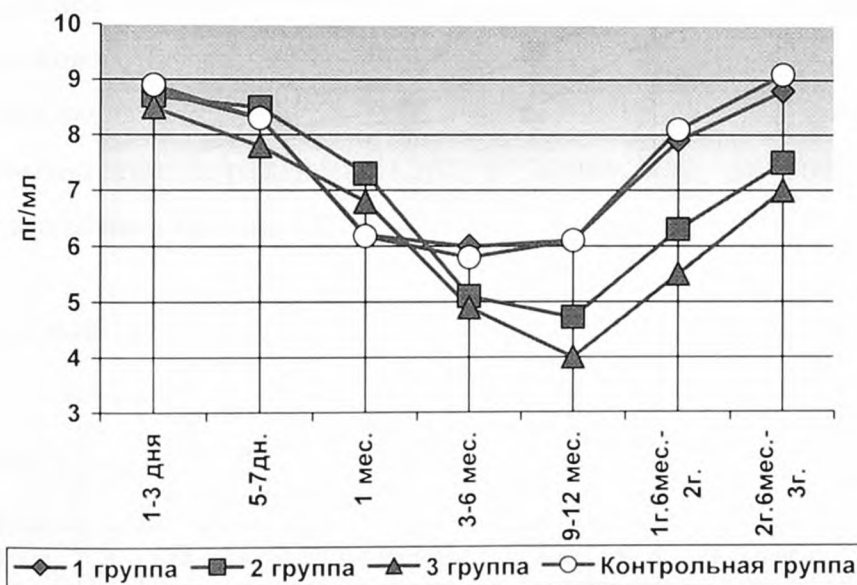


Рис. 30. Динамика показателей IgG в крови у детей с ППЦНС в зависимости от степени тяжести в течение 3-х лет

Согласно данным приведенным в таблице 26 и на рисунках 22-30, исследование иммунологического профиля у детей с тяжелым поражением ЦНС в динамике на 2-3 году жизни констатирует формирование вторичной

иммунной недостаточности с лимфоцитопенией CD20+, CD4+, CD25+, увеличением количества цитотоксических клеток CD8+, снижением IgG и IgA и повышением IgE (более  $150,0 \pm 28,5$  МЕ/л) у часто болеющих детей с аллергическим синдромом ( $p < 0,05$ ).

#### 4.2. Показатели цитокинов и нейронспецифической енолазы у обследованных детей

В целом ряде клинических исследований показано, что диагностические изменения уровней НСБ в ликворе и в крови наступают значительно раньше, чем те нарушения, которые можно выявить доступными методами инструментального и лабораторного исследования (ЭЭГ, НСГ, МРТ и др.) [107, 225, 389]. Некоторые цитокины и нейронспецифические белки экспрессируются не более 3-х дней после церебрального инфаркта, поэтому перспективно использовать определение нейронспецифических белков и цитокинов в качестве ранних маркеров повреждения клеточных мембран нейронов в ответ на ишемию мозговой ткани.

Динамика концентрации НСЕ в сыворотке крови у доношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести представлена в таблице 27.

Таблица 27

Средние значения уровня НСЕ в крови (мкг/л) в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС

Возраст		Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=50)	Группа контроля (n=50)	Достоверность отличий, $p < 0,001$
		1	2	3	4	
1-3 дня	а	$18,46 \pm 0,05$	$34,19 \pm 0,11$	$71,6 \pm 2,86$	$18,5 \pm 0,05$	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
5-7 дней	б	$18,97 \pm 0,11$	$44,97 \pm 0,17$	$70,82 \pm 2,9$	$18,81 \pm 0,05$	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
1 мес.	в	$15,85 \pm 0,05$	$46,62 \pm 0,35$	$60,7 \pm 2,78$	$15,91 \pm 0,04$	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
3-6 мес.	г	$14,03 \pm 0,05$	$29,72 \pm 0,08$	$41,49 \pm 1,42$	$14,02 \pm 0,04$	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
1 год	д	$12,41 \pm 0,05$	$20,78 \pm 0,21$	$32,75 \pm 1,32$	$12,48 \pm 0,05$	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
Достоверность отличий, $p < 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	а:г, а:д, б:г, б:д, в:д, г:д	$p < 0,05$	

Согласно данным таблицы 27, в остром периоде заболевания и в течение неонатального периода содержание НСЕ в сыворотке крови у детей 2 и 3 групп по сравнению с контрольной группой было выше в 2 и 4 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. В дальнейшем содержание НСЕ имело тенденцию к снижению на протяжении всего периода наблюдения, однако оставалось достоверно повышенным по сравнению с контролем в течение первого года жизни ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе 3 показатели превышали таковые у больных в группе 1 и 2 ( $p < 0,001$ ).

Повышение концентрации НСЕ, маркера повреждения клеточных мембран нейронов, отмечалось в сыворотке крови у новорожденных 2 и 3 групп ( $p < 0,05$ ). Показатели нормализовались к 1 году у больных с поражением ЦНС средней степени тяжести и оставались высокими в 3 группе ( $p < 0,05$ ). У детей с легкой степенью достоверных отличий от показателей здоровых младенцев не было.

Динамика концентрации НСЕ в ликворе у больных с тяжелой церебральной ишемией представлена в таблице 28.

Таблица 28

Динамика концентрации НСЕ в СМЖ у наблюдаемых детей в неонатальном периоде с органическими и без органических поражений ЦНС

Возраст	НСЕ, мкг/л		Достоверность различий, $p$
	Без органических поражений, (n=35) $M \pm m$	С органическими поражениями, (n=32) $M \pm m$	
3 – 7 дней	$2,3 \pm 0,1$	$202,1 \pm 12,2$	$<0,001$
21-28-й день	$2,4 \pm 0,2$	$100,1 \pm 10,5$	$<0,001$
Достоверность различий, $p$	$>0,05$	$<0,001$	

Согласно данным, приведенным в таблицах 27 и 28, у детей с тяжелой церебральной гипоксией формирование органического поражения ЦНС сопровождалось в неонатальном периоде повышением уровня НСЕ в крови и ликворе ( $r=0,91$ ,  $r=0,74$ ) ( $p < 0,05$ ).

Содержание провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови и ликворе у новорожденных адекватно отражает активность патологического процесса. Проведена сравнительная характеристика показателей цитокинов в крови и ликворе в группах детей с формированием органического поражения ЦНС и без органических поражений (табл. 29, 30).

Таблица 29

Динамика уровней цитокинов в СМЖ у доношенных детей в зависимости от формирования органического поражения ЦНС

Группы/возраст			Показатели (пг/мл)			
			ИЛ-1 $\beta$	ФНО- $\alpha$	ИЛ - 4	ИЛ - 6
С органическими поражениями (С) (n=32)	3-7 сутки	1	99,2 $\pm$ 2,9	131,8 $\pm$ 2,1	150,1 $\pm$ 7,1	12,3 $\pm$ 1,5
	21-28 сутки	2	12,3 $\pm$ 0,19	21,1 $\pm$ 3,12	60,1 $\pm$ 5,8	10,2 $\pm$ 1,4
Без органических поражений (Б) (n=35)	3-7 сутки	1	35,6 $\pm$ 2,4	58,1 $\pm$ 3,4	200,1 $\pm$ 6,9	20,2 $\pm$ 1,6
	21-28 сутки	2	24,9 $\pm$ 0,11	39,8 $\pm$ 2,9	69,6 $\pm$ 6,2	30,1 $\pm$ 1,1
Достоверность различий, $p < 0,001$			Б1:С1, Б2:С2, Б1:Б 2, С1:С2,	Б1:С1, Б2:С2, Б1:Б 2, С1:С2,	Б1:С1, Б1:Б 2, С1:С2,	Б1:С1, Б2:С2, Б1:Б2,

Таблица 30

Показатели иммунного профиля в сыворотке крови у доношенных детей в зависимости от формирования органического поражения ЦНС

Группы	Возраст (сутки)	№	Показатели							
			ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	Моноциты ( $\times 10^9$ /л)	CD16+, ( $\times 10^9$ /л)	CD95+, ( $\times 10^9$ /л)	CD25+, ( $\times 10^9$ /л)
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Без органических поражений (n=35)	1-3	1	109,4 $\pm$ 0,39	220,5 $\pm$ 1,5	24,1 $\pm$ 1,1	144,8 $\pm$ 13,4	0,67 $\pm$ 0,01	0,32 $\pm$ 0,13	0,2 $\pm$ 0,05	0,16 $\pm$ 0,03
	5-7	2	82,2 $\pm$ 0,6	179,8 $\pm$ 1,2	30,1 $\pm$ 1,5	140,2 $\pm$ 1,1	0,78 $\pm$ 0,09	0,39 $\pm$ 0,09	0,26 $\pm$ 0,06	0,21 $\pm$ 0,03
	21-28	3	80,9 $\pm$ 0,5	80,6 $\pm$ 0,9	23,1 $\pm$ 1,9	137,5 $\pm$ 1,1	0,62 $\pm$ 0,011	0,54 $\pm$ 0,013	0,3 $\pm$ 0,04	0,33 $\pm$ 0,01

Продолжение таблицы 30

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
С органическими поражениями (n=32)	1-3	4	88,5 ±0,8	271,3 ±1,4	5,9 ±0,91	168,9 ±1,3	0,74± 0,01	0,43± 0,01	0,41 ±0,01	0,38 ±0,03
	5-7	5	93,8 ±0,6	100,7 ±1,2	6,4 ±0,95	180,6 ±1,3	0,91± 0,01	0,64± 0,011	0,52 ±0,01	0,42 ±0,02
	21-28	6	98,99 ±0,6	40,7 ±0,8	15,8 ±1,8	189,1 ±0,83	0,49± 0,01	0,78± 0,01	0,85 ±0,08	0,48 ±0,01
Контрольная группа (n=50)	1-3	7	10,2 ±1,9	28,4 ±2,1	18,2 ±1,9	14,2 ±1,8	0,61 ±0,03	0,15 ±0,01	0,06 ±0,01	0,08 ±0,01
	5-7	8	14,1 ±0,81	38,9 ±2,4	20,1 ±2,3	18,5 ±0,56	0,7 ±0,04	0,12 ±0,02	0,11 ±0,01	0,15 ±0,01
	21-28	9	10,1 ±0,5	34,1 ±2,2	24,1 ±1,5	17,4 ±1,2	0,61 ±0,01	0,41 ±0,09	0,085 ±0,01	0,11 ±0,02
Достоверность различий, $p < 0,001$			1:4, 2:5, 3:6, 1:7, 2:8, 3:9, 4:7, 5:8, 6:9	1:4, 2:5, 3:6, 1:7, 2:8, 3:9, 4:7, 5:8, 6:9	1:4, 2:5, 3:6, 1:7, 2:8, 6:9, 4:7, 5:8, 1:7, 6:9	2:5, 3:6, 1:7, 2:8, 3:9, 4:7, 5:8, 6:9	1:4, 1:7, 3:6, 2:8, 4:7, 5:8, 6:9	2:5< 0,01; 3:6, 2:8, 4:7, 5:8, 6:9	1:4, 2:5, 3:6, 1:7, 2:8, 3:9, 4:7, 5:8, 6:9	1:4, 2:5, 3:6, 1:7, 2:8, 3:9, 4:7, 5:8, 6:9

Как следует из таблиц 29 и 30, в остром периоде заболевания в обеих средах наблюдались высокие уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. После 21-28 дня жизни поступление цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 в СМЖ уменьшалось, что, по-видимому, связано с большим повреждением нейроструктур, участвующих в продукции цитокинов на местном уровне. Низкие показатели цитокинов в ликворе прогностически неблагоприятны и указывают на замедление процессов репарации в тканях мозга. Возможно, снижение концентрации ИЛ-6 в кровотоке связано с повышенной экспрессией рецепторов эндотелиальными клетками ГЭБ.

Результаты исследования показали, что у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС в остром периоде заболевания между содержанием цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4) в крови и ликворе наблюдались прямые корреляционные связи, которые ассоциировались с массивностью патологического процесса, повреждением структур мозга в

виде ишемии III степени и ВЖК II-III степени с последующим развитием гидроцефалии, ПВЛ, кистозной дегенерации, атрофии мозга ( $p < 0,05$ ) и формированием органического поражения ЦНС ( $r = 0,84$ ,  $r = 0,89$ ,  $r = 0,78$ ).

Снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в ликворе и повышение в сыворотке крови к 21-28 дню жизни свидетельствует о незавершенности патологического процесса, тяжелом течении заболевания с формированием органического поражения ЦНС ( $r = -0,87$ ;  $r = -0,81$ ).

Повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4, по-видимому, играет роль в уравнивании провоспалительного каскада, ограничении последующего повреждения тканей и отражает существование баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, высокие показатели НСЕ и цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 в сыворотке крови и СМЖ к 21 дню жизни у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС свидетельствуют о незавершенности патологического процесса в головном мозге и ассоциируются с неблагоприятным течением заболевания.

#### **4.3. Показатели кортизола у детей с церебральной гипоксией в зависимости от степени тяжести**

При сравнении показателей уровня кортизола в крови у новорожденных с разной степенью тяжести перенесенной церебральной гипоксии выявлены достоверные отличия в зависимости от периода заболевания (табл. 31).

Таблица 31

Средние значения уровня кортизола в крови (нмоль/л) у детей в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС

Возраст	Обозначения	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=50)	Группа контроля (n=50)	Достоверность отличий, $p < 0,001$
		1	2	3	4	
I	II	III	IV	V	VI	VII
1-3 дня	а	486,3 $\pm$ 2,88	647,8 $\pm$ 2,46	1100 $\pm$ 19,52	303,8 $\pm$ 8,52	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4



Продолжение таблицы 31

I	II	III	IV	V	VI	VII
5-7 дней	б	275,2±1,3	128,3±2,66	86,25±9,15	275,6±1,18	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
14 дней	в	266,4±1,09	194,0±5,29	127,6±1,58	267,8±2,96	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
1 мес.	г	224,5±5,9	336,5±5,58	109,1±2,48	239,4±7,8	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
3-6 мес.	д	231,1±7,04	238,0±6,54	230,5±5,82	232,5±6,7	>0,05
Достоверность отличий, $p<0,001$		а:б, а:в, а:г, а:д, б:в, б:г, б:д, в:г, в:д	а:б, а:в, а:г, а:д, б:в, б:г, б:д, в:г, в:д, г:д	а:б, а:в, а:г, а:д, б:в, б:д, в:г, в:д, г:д, б:г-<0,018	а:б, а:в, а:г, а:д, б:г, б:д, в:г, в:д; б:в-<0,016	

Из приведенных результатов в таблице 31 следует, что в условиях тяжелой гипоксии цитокины оказывают стимулирующее и подавляющее влияние на продукцию гормональных медиаторов, в том числе кортизола. У детей с тяжелым поражением ЦНС определялось значительное увеличение кортизола в крови и ликворе ( $p<0,001$ ) в первые трое суток, снижение к 5-7 дню ( $p<0,05$ ) и сохранение низких значений в течение 3-6 месяцев. Показатели кортизола у новорожденных 1 группы нормализовались к 1 месяцу, а во 2 группе превышали нормативные значения с восстановлением к первому полугодию жизни. Динамика показателей свидетельствует о низких темпах восстановления уровня кортизола у детей 3 группы в течение первого полугодия.

В остром периоде заболевания между концентрацией ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и уровнем кортизола в обеих средах существуют обратные корреляционные связи ( $r=-0,85$ ;  $r=-0,79$ ;  $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 22).



Рис.31. Корреляционные связи между концентрацией цитокинов, НСЕ и кортизолом в крови и ликворе у детей с гипоксическим перинатальным поражением ЦНС тяжелой степени в остром периоде заболевания

У детей 2 группы в возрасте 1 месяц зафиксирован достоверный подъем уровня кортизола в крови в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), что указывает на большие компенсаторные возможности нейроэндокринных механизмов гомеостаза.

Корреляционные связи между концентрацией цитокинов, НСЕ, кортизола в сыворотке крови и ликворе у доношенных детей с органическими и без органических поражений ЦНС гипоксического генеза в неонатальном периоде представлены на графических моделях 31 - 33.

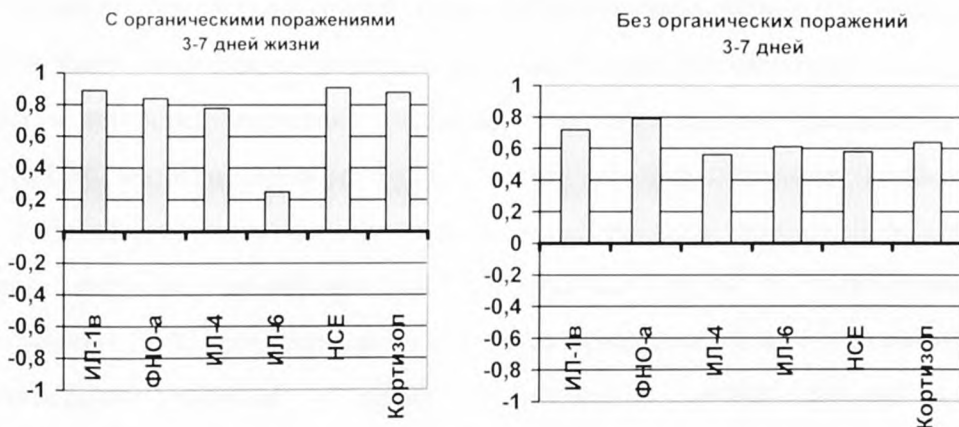


Рис.32. Корреляционные связи между концентрацией цитокинов, НСЕ, кортизола в сыворотке крови и ликворе у детей с органическими и без органических поражений ЦНС гипоксического генеза (3-7 сутки)

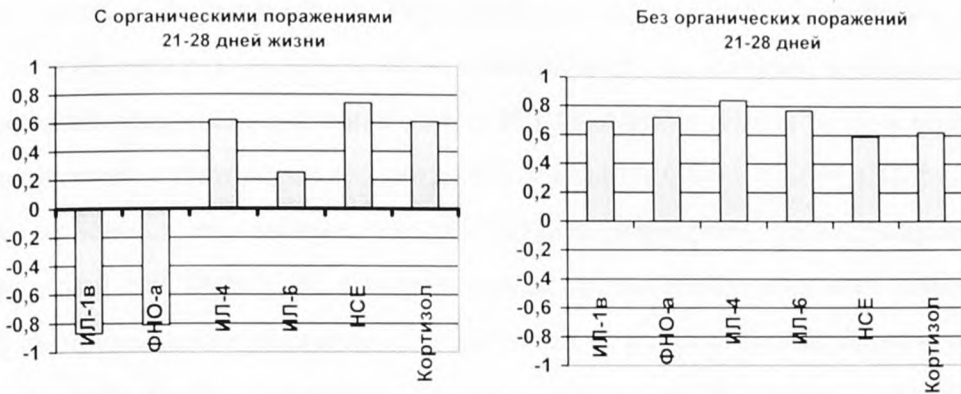


Рис.33. Корреляционные связи между концентрацией цитокинов, НСЕ, кортизола в сыворотке крови и ликворе у детей с органическими и без органических поражений ЦНС гипоксического генеза (21-28 сутки)

Стрессиндуцированные гормональные реакции коррелируют с показателями цитокинов, нейроспецифической енолазы, ферментативной активностью лимфоцитов и количеством ДНК в ядрах лимфоцитов. В главе 6 представлены результаты дискриминантного анализа, корреляционные связи исследуемых показателей.

### Резюме

При общности неспецифической противовоспалительной реакции, обеспечивающей острофазовый ответ на генерализованное или локальное воздействие патогенного агента в виде активации цитокиновой системы в крови и ликворе, имеются различия в осуществлении организованного ответа ЦНС и организма в целом на патологическое воздействие (гипоксию).

Установлено, что, на фоне универсальной реакции иммунной системы в остром периоде заболевания у доношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС, формирование компенсаторно-адаптивных механизмов в неонатальном периоде у детей с гипоксией легкой степени имеет физиологический характер и сопровождается активацией стресс-системы, с увеличением уровня кортизола, концентрации цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4 в сыворотке крови, субпопуляций лимфоцитов CD20+, CD4+, CD3+, CD8+, при нормальных показателях концентрации НСЕ. Показано, что при поражении ЦНС средней тяжести в остром периоде заболевания

механизмы формирования компенсаторно-адаптивных реакций имеют высокий уровень «напряжения» цитокин-индуцированных и гормональных реакций: увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, уровня кортизола, количества субпопуляций лимфоцитов CD20+, CD3+, CD4+, CD25+, CD8+, естественных киллерных клеток CD16+, маркеров Fas-индуцированного апоптоза (CD95+). У новорожденных с тяжелой гипоксией механизмы формирования патологического процесса в раннем неонатальном периоде характеризуются снижением уровня кортизола в крови, нарастанием концентрации НСЕ, высокими показателями интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в крови и ликворе, стабильной активацией Fas-индуцированного апоптоза, с последующей лимфоцитопенией (CD3+, CD4+, CD20+, CD8+), моноцитопенией.

Формирование органического поражения ЦНС сопровождалось увеличением уровня интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , субпопуляций CD16+, CD25+ лимфоцитов, CD95+ (с активацией Fas-индуцированного апоптоза), НСЕ в остром периоде заболевания.

Как видно, состояние локального цитокинового статуса и оценка его содержания в сыворотке крови и ликворе позволяет более точно определить течение и прогноз структурно-функциональных изменений со стороны ЦНС.

#### **4.4. Показатели количественных значений ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови у доношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы**

В настоящее время отсутствует достаточная информация о повреждающем действии перинатальной гипоксии на ДНК ядер клеток, в том числе лимфоцитов (иммунокомпетентных клеток). Повреждение ДНК клеток в результате окислительного стресса можно рассматривать как один из пусковых механизмов апоптоза [64, 111, 148]. Можно полагать, что механизмы повреждения ДНК иммунокомпетентных клеток на фоне гипоксии являются молекулярно-биохимическими механизмами

формирования иммунологической недостаточности и развития вторичных иммунодефицитных состояний.

Ранее, как и ряд других исследователей, мы изучали взаимосвязь иммунных реакций (цитокинов, субпопуляцией лимфоцитов) и энергетического метаболизма (активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах) у новорожденных с церебральной гипоксией различной степени тяжести, используя в качестве информационной модели клетки крови – лимфоциты [57, 74, 112, 203, 226, 243, 261, 282, 294, 375]. В связи с этим для оценки степени гипоксии мы разработали метод кариометрии лимфоцитов: количественное определение ДНК в ядрах по оптической плотности ядер лимфоцитов периферической крови. Все стадии проведения метода автоматизированы, использованы компьютерные микротелефотометрические системы с математическим моделированием гистопатологического процесса и представлены в главе 2.

Обследовано 200 доношенных новорожденных (102 мальчика, 98 девочек) с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС различной степени тяжести. Средняя масса тела новорожденных  $3560 \pm 220,4$  г, длина тела –  $51,8 \pm 1,8$  см. Дети были разделены на 3 группы:

- 1-я ( $n = 50$ ) – гипоксическое поражение ЦНС легкой степени;
- 2-я ( $n = 50$ ) – средней степени тяжести;
- 3-я ( $n = 50$ ) – тяжелой степени.

Критерии и характеристики изложены в главе 2 и 3. В контрольную 4 группу были включены 50 здоровых доношенных новорожденных без неврологических и соматических отклонений. Все дети обследованы по общим клиническим и нейрофизиологическим стандартам.

У детей исследуемых групп проводили кариометрию лимфоцитов на 1-3-и, 5-7-е и 28-е сутки. Указанные периоды наблюдения соответствуют физиологическим точкам транзиторного состояния лимфоцитов неонатального гемопоэза [288]. В дальнейшем исследования осуществляли в 3-6 мес., 9-12 мес.

Опытным путем установлено, что среднее количественное значение ДНК в ядрах лимфоцитов исследуемых групп детей констатирует степень тяжести гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных в первые сутки жизни, а также в динамике в течение 1-го месяца жизни, и имеет прогностическое значение (табл. 32).

Таблица 32

Динамика средних величин оптической плотности ядер лимфоцитов (кариометрия) в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС у детей

Группы		Кариометрия лимфоцитов (отн. ед.)					Показатель достоверности различий; $p$
		1-3 сутки	5-7 сутки	21-28 сутки	3-6мес.	9- 12мес.	
		1	2	3	4	5	
Группа 1 (n=50)	Г1	3054 $\pm 50,1$	4109 $\pm 93,51$	3371 $\pm 23,32$	3150 $\pm 30,1$	2920 $\pm 26,8$	1:2; 1:3; 1:4; 2:3; 2:4; 2:5; 3:4; 3:5; 4:5 - $<0,05$
Группа 2 (n=50)	Г2	2106 $\pm 18,7$	2561 $\pm 17,95$	2990 $\pm 12,94$	3050 $\pm 32,4$	2890 $\pm 30,8$	1:2; 1:3; 1:4; 1:5; 2:3; 2:4; 2:5; 3:5; 4:5 - $<0,05$
Группа 3 (n=50)	Г3	924 $\pm 14,1$	1220 $\pm 16,98$	2736 $\pm 26,95$	2950 $\pm 31,4$	2870 $\pm 26,8$	1:2; 1:3; 1:4; 1:5; 2:3; 2:4; 2:5; 3:4; 3:5 - $<0,05$
Группа контроля (n=50)	Г4	3067 $\pm 41,5$	3359 $\pm 17,65$	3365 $\pm 71,22$	3100 $\pm 38,6$	2900 $\pm 24,8$	1:2; 1:3; 1:5; 2:4; 2:5; 3:4; 3:5; 4:5 $<0,05$
Показатель достоверности различий; $p < 0,05$		Г1: Г2 Г1: Г3 Г1: Г4 Г2: Г3 Г2: Г4 Г3: Г4	Г1: Г2 Г1: Г3 Г1: Г4 Г2: Г3 Г2: Г4 Г3: Г4	Г1: Г2 Г1: Г3 Г2: Г3 Г2: Г4 Г3: Г4	Г1: Г2 Г1: Г3 Г2: Г3 Г3: Г4	$>0,05$	

Согласно данным, представленным в таблице 32, результаты исследования кариометрии лимфоцитов подтвердили, что чем ниже были показатели оптической плотности ядер лимфоцитов периферической крови новорожденных, тем тяжелее церебральные нарушения.

При легкой степени тяжести показатели кариометрии в остром периоде заболевания составили  $3054 \pm 50,1$  отн. ед., при средней -  $2106 \pm 18,7$  отн. ед., при



тяжелой -  $924 \pm 14,1$  отн. ед., в группе контроля – 3000-3050 отн. ед. У детей 1 группы в первые 3 дня количество ДНК в ядрах лимфоцитов достоверно не отличалось от показателей здоровых новорожденных ( $p > 0,05$ ), на 5-7 сутки жизни отмечалось увеличение ( $p < 0,001$ ) и нормализация показателей к 28 дню жизни (рис. 34)

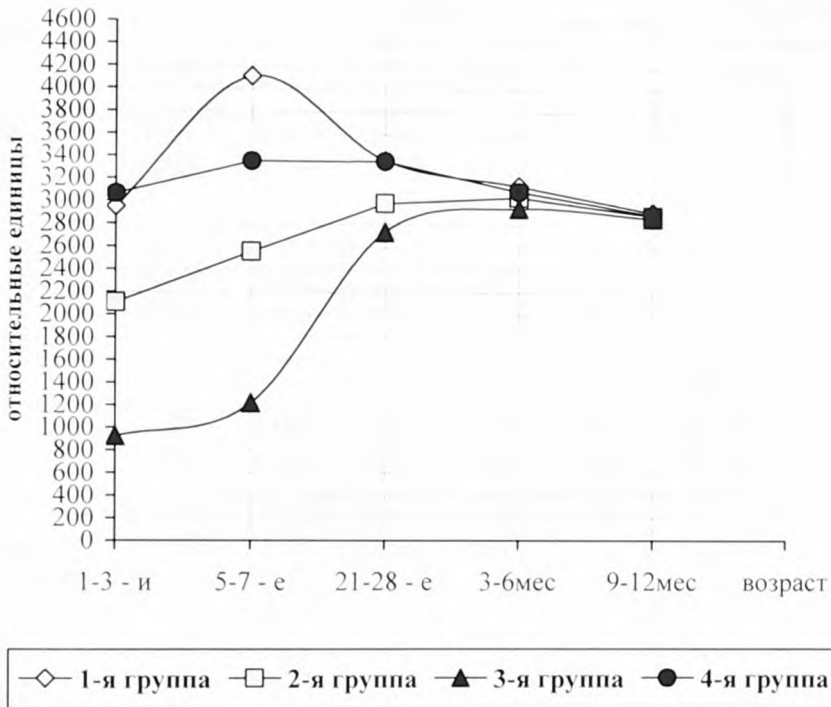


Рис. 34. Динамика средних величин оптической плотности ядер лимфоцитов (кариометрия) в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения центральной нервной системы у детей

Как видно из рисунка 34, у новорожденных в группах 2 и 3 в первые трое суток и в течение неонатального периода определялось снижение среднего количества ДНК в ядрах лимфоцитов в 1,5 и 3 раза, по сравнению с группой здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Восстановление показателей наблюдалось после первого полугодия жизни в группе 2, и только к 1 году жизни в 3 группе.

Показатели кариометрии у новорожденных, в зависимости от формирования органического поражения ЦНС, представлены в таблице 33 и на рисунке 35.

Таблица 33

Показатели кариометрии лимфоцитов в зависимости от формирования органического поражения ЦНС у детей

Группы		Кариометрия лимфоцитов					Показатель достоверности различий; $p$
		1-3 сутки	5-7 сутки	21-28 сутки	3- 6мес.	9- 12мес.	
		1	2	3	4	5	
Группа 1 (n=35) Без органических поражений (б/о) (n=35)	Г1	1801 $\pm 29,3$	2200 $\pm 17,45$	2880 $\pm 65,6$	3000 $\pm 40,2$	2840 $\pm 28,1$	1:3, 1:4, 1:5 - $<0,001$ ; 1:2, 2:3, 2:4, 2:5, 4:5 - $<0,05$
Группа 2 (n=32) С органическими поражениями (с/о) (n=32)	Г2	900,3 $\pm 25,6$	1005 $\pm 14,3$	2410 $\pm 58,2$	2607 $\pm 37,8$	2800 $\pm 30,2$	1:3, 1:4, 1:5, 2:3, 2:4 - $<0,001$ ; 1:2, 2:5, 3:4, 3:5, 4:5 - $<0,05$
Группа контроля (n=50)	Г3	3067 $\pm 41,5$	3359 $\pm 17,6$	3365 $\pm 71,2$	3100 $\pm 36,6$	2900 $\pm 24,8$	1:2; 1:3; 1:5; 2:4; 2:5; 3:4; 3:5; 4:5 $<0,05$
Показатель достоверности различий; $p < 0,05$		Г1: Г2 Г1: Г3 Г2: Г3	Г1: Г2 Г1: Г3 Г2: Г3	Г1: Г2 Г1: Г3 Г2: Г3	Г1: Г2 Г2: Г3	$>0,05$	

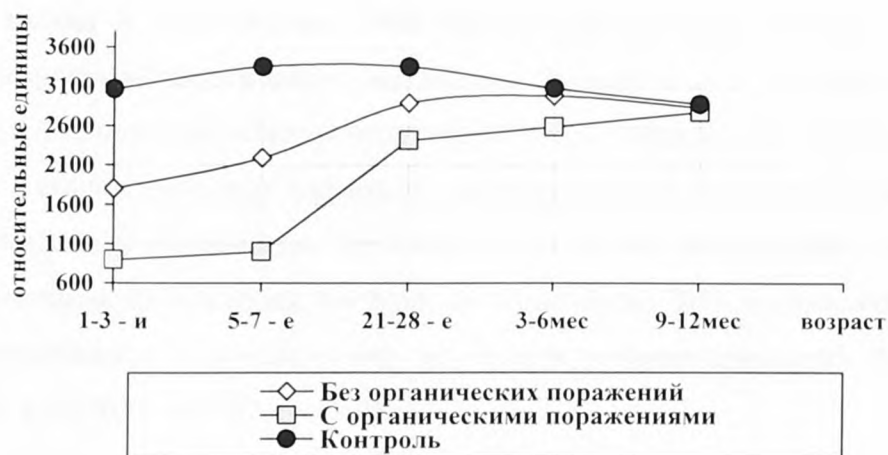


Рис. 35. Динамика средних величин оптической плотности ядер лимфоцитов (кариометрия) в зависимости от формирования органического поражения ЦНС у детей

Согласно данным, представленным в таблице 33 и на рисунке 35, низкие показатели кариометрии в остром и раннем восстановительном периодах являются прогностически значимыми в развитии органического поражения ЦНС и имеют достоверные отличия с группой детей без органических поражений и группой контроля ( $p < 0,001$ ).

По-видимому, повреждение ядер клеток с нарушением репликации ДНК в результате окислительного стресса, можно рассматривать одним из пусковых механизмов апоптоза при тяжелом гипоксическом поражении ЦНС.

При проведении дискриминантного и регрессионного анализа получены множественные и парные корреляции с прямой связью между параметрами кариометрии и уровнем кортизола ( $r = 0,82$ ), и обратные – с концентрацией НСЕ ( $r = -0,75$ ) в крови.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие сильной обратной связи между уровнем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , CD95+ и параметрами кариометрии ( $r = -0,84$ ,  $r = -0,76$ ,  $r = -0,85$ ). Не исключено, что цитокины, обладающие высокой биологической активностью, даже в минимальных концентрациях медиаторов оказывают регулирующее влияние на процессы репарации и повреждения ДНК иммунокомпетентных клеток, включают молекулярно-биологические механизмы формирования иммунологической недостаточности и развития вторичных иммунодефицитных состояний.

Установлено, что снижение цитохимической активности указанных ферментов в лимфоцитах периферической крови соответствует снижению содержания ДНК в ядрах лимфоцитов. Количество ДНК в ядрах лимфоцитов коррелировало с показателями активности митохондриальных ферментов СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ ( $r = 0,67$ ,  $r = 0,69$ ).

Недостаточность энергообеспечения иммунокомпетентных клеток, по-видимому, лимитирует восстановление их функций. Не исключено, что цитокины, обладающие высокой биологической активностью, оказывают регулирующее влияние на процессы репарации и повреждения ДНК

иммунокомпетентных клеток и включают механизмы формирования иммунологической недостаточности.

Возможно, опосредованное цитокинами количественное снижение ДНК в ядрах лимфоцитов в условиях гипоксии нарушает трансформацию пролимфоцитов в полноценные лимфоциты (иммунокомпетентные клетки), участвующих в иммунных реакциях и процессах клеточного энергетического метаболизма центральной нервной системы и апоптоза.

### **Резюме**

Разработанный метод кариометрии может быть маркером степени тяжести гипоксического поражения ЦНС у новорожденных и имеет прогностическую ценность.

Впервые изменение количественного содержания ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови (кариометрия) представлено в качестве маркера апоптоза у доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, чем и определено его значение в патогенезе заболевания. Доказано, что низкие показатели кариометрии коррелируют с тяжестью патологического процесса в ЦНС.

Снижение содержания ДНК в ядрах лимфоцитов свидетельствует о формировании вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности у детей с тяжелой церебральной гипоксией.

#### **4.5. Цитохимическая оценка ферментативной активности клеточного энергообмена у наблюдаемых детей**

Считается доказанным, что изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток происходит только при соответствующих изменениях метаболизма лимфоцитов [71, 159, 254, 294].

Учитывая важную роль иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов в формировании ответных реакций организма на такое патогенное воздействие как гипоксия, проведено исследование их метаболических параметров (цитохимический анализ активности ферментов энергообмена лимфоцитов

периферической крови) у детей с различной степенью тяжести гипоксического поражения ЦНС.

В таблице 34 представлены цитохимические показатели активности ферментов энергетического обмена лимфоцитов (в условных ед.) в течение 3-х лет.

Таблица 34

Сравнительная динамика показателей цитохимического анализа активности ферментов в лимфоцитах детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза в течение 3-х лет

Возраст	Показатели (усл.ед.)	1 группа (n=50)	2 группа (n=50)	3 группа (n=50)	4 группа (n=50)	Достоверность различий, $p < 0,05$
		1	2	3	4	
I	II	III	IV	V	VI	VII
1-3 суток	$\alpha$ -ГФДГ	10,9 $\pm$ 0,14	9,1 $\pm$ 0,18	8,6 $\pm$ 0,12	7,8 $\pm$ 0,21	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
	МДГ	10,5 $\pm$ 0,18	11,3 $\pm$ 0,19	14,8 $\pm$ 0,21	10,5 $\pm$ 0,15	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
	ЛДГ	12,9 $\pm$ 0,19	16,0 $\pm$ 0,21	18,3 $\pm$ 0,14	11,0 $\pm$ 0,22	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
	СДГ	14,8 $\pm$ 0,21	15,8 $\pm$ 0,19	13,5 $\pm$ 0,21	11,2 $\pm$ 0,15	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
	ГДГ	11,1 $\pm$ 0,11	14,1 $\pm$ 0,11	18,1 $\pm$ 0,15	7,8 $\pm$ 0,11	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
5-7 суток	$\alpha$ -ГФДГ	10,3 $\pm$ 0,17	10,1 $\pm$ 0,14	5,0 $\pm$ 0,11	7,0 $\pm$ 0,18	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
	МДГ	11,4 $\pm$ 0,19	13,1 $\pm$ 0,21	18,1 $\pm$ 0,21	11,6 $\pm$ 0,21	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
	ЛДГ	13,8 $\pm$ 0,21	15,5 $\pm$ 0,21	10,8 $\pm$ 0,11	12,55 $\pm$ 0,14	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
	СДГ	16,1 $\pm$ 0,18	14,9 $\pm$ 0,15	6,1 $\pm$ 0,13	13,8 $\pm$ 0,12	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
	ГДГ	11,0 $\pm$ 0,15	13,1 $\pm$ 0,21	19,1 $\pm$ 0,14	9,2 $\pm$ 0,18	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
1 месяц	$\alpha$ -ГФДГ	9,9 $\pm$ 0,19	5,9 $\pm$ 0,21	5,3 $\pm$ 0,21	6,2 $\pm$ 0,18	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 3:4
	МДГ	12,1 $\pm$ 0,15	14,9 $\pm$ 0,11	19,1 $\pm$ 0,12	12,1 $\pm$ 0,13	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
	ЛДГ	12,6 $\pm$ 0,21	13,1 $\pm$ 0,18	11,1 $\pm$ 0,18	12,9 $\pm$ 0,21	1:3, 3:4
	СДГ	15,4 $\pm$ 0,18	14,6 $\pm$ 0,13	10,1 $\pm$ 0,15	14,9 $\pm$ 0,25	1:2, 1:3, 2:3, 3:4
	ГДГ	10,1 $\pm$ 0,13	11,1 $\pm$ 0,12	15,5 $\pm$ 0,21	8,4 $\pm$ 0,18	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4
3-6 месяцев	$\alpha$ -ГФДГ	10,1 $\pm$ 0,18	9,15 $\pm$ 0,11	8,8 $\pm$ 0,16	9,5 $\pm$ 0,11	1:2, 1:3, 1:4, 2:4, 3:4
	МДГ	12,8 $\pm$ 0,24	13,1 $\pm$ 0,21	13,5 $\pm$ 0,21	12,9 $\pm$ 0,22	1:3, 3:4

Продолжение таблицы 34

I	II	III	IV	V	VI	VII
	ЛДГ	13,7± 0,21	14,1± 0,18	13,1 ±0,16	13,8 ± 0,21	1:3, 2:3, 3:4
	СДГ	18,7± 0,18	15,6±0,21	12,8±0,19	19,1±0,25	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
	ГДГ	12,1± 0,12	12,8±0,21	13,9±0,11	12,2±0,13	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
9-12 месяцев	α-ГФДГ	9,75± 0,15	9,4±0,18	9,08±0,11	9,8±0,14	1:3, 3:4
	МДГ	12,4± 0,25	12,9±0,21	13,1±0,21	12,7±0,24	1:3
	ЛДГ	16,7± 0,18	16,9± 0,17	17,1±0,21	16,8±0,22	>0,05
	СДГ	18,1± 0,12	17,9± 0,21	16,5±0,21	18,3±0,15	1:3, 2:3, 3:4
	ГДГ	11,1± 0,11	11,6±0,11	12,1±0,11	11,1±0,09	1:2, 1:3, 2:3, 2:4, 3:4
1 год 6мес.-2 года	α-ГФДГ	9,55± 0,18	9,48± 0,29	8,9 ± 0,14	9,5±0,12	1:3, 3:4
	МДГ	12,6±0,15	12,8± 0,18	13,2± 0,13	12,9±0,18	1:3
	ЛДГ	17,22±0,21	17,3± 0,21	17,6 ±0,21	17,4±0,22	>0,05
	СДГ	18,6±0,21	18,6± 0,12	17,8 ±0,13	18,5± 0,14	1:3, 2:3, 3:4
	ГДГ	10,2±0,15	10,4± 0,11	10,6 ±0,11	10,2 ± 0,11	1:3, 3:4
2 года 6мес.-3 года	α-ГФДГ	9,28±0,16	9,2 ± 0,19	9,08 ±0,18	9,4 ± 0,12	>0,05
	МДГ	10,1±0,11	10,1± 0,16	10,2 ±0,19	9,8 ± 0,18	>0,05
	ЛДГ	17,6±0,21	18,1± 0,19	18,1 ±0,21	17,8 ± 0,15	>0,05
	СДГ	18,4±0,19	18,2±0,18	18,1±0,22	18,1 ± 0,16	>0,05
	ГДГ	9,1± 0,14	9,3 ± 0,19	9,5 ± 0,13	9,2 ± 0,17	1:3

Как следует из данных, приведенных в таблице 34, установлено, что в остром периоде заболевания (1-3 сутки жизни), независимо от степени тяжести гипоксии, у новорожденных отмечалось повышение СДГ и α-ГФДГ, ЛДГ и ГДГ, что указывает на активацию аэробного и анаэробного путей превращения глюкозы и обеспечивает динамическое равновесие окислительно-восстановительных реакций, протекающих в лимфоцитах ( $p < 0,001$ ). У новорожденных с легкой степенью гипоксического поражения ЦНС наблюдалось восстановление показателей клеточного энергообмена в течение неонатального периода, за исключением α-ГФДГ и ГДГ, которые были сопоставимыми с параметрами здоровых детей после 6 месяцев жизни ( $p > 0,05$ ).

На фоне гипоксии у всех детей определялось повышение показателей ЛДГ – фермента, катализирующего гликолитическое анаэробное превращение глюкозы.

У детей 2-й группы на 5-7 сутки показатели активности клеточной энергетики, ферменты СДГ и α-ГФДГ сохраняли тенденцию к повышению,



по сравнению с нормой ( $p < 0,001$ ) и достоверно отличались от более низких показателей 3-й группы. Аналогичная характеристика наблюдалась по параметрам цитохимической активности ГДГ и МДГ в неонатальном периоде. Показатели цитохимической активности ферментов лимфоцитов у детей с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести свидетельствуют о достаточно высоких компенсаторных возможностях энергообмена на уровне клетки.

В течение 1 месяца жизни у детей с гипоксией средней тяжести наблюдалось постепенное снижение активности клеточных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ и увеличение МДГ и ГДГ с нормализацией показателей к 1 году жизни.

У доношенных детей 3 группы с тяжелой интранатальной гипоксией, на фоне ИВЛ и СДР (5-7 сутки жизни) отмечалось снижение активности СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ ( $p < 0,001$ ) с «депрессией» клеточного энергообмена на фоне лимфоцитопении к концу первого месяца жизни ( $r=0,92$ ,  $r=0,84$ ,  $r=0,71$ ).

Возможно, это отражает угнетение аэробного и анаэробного путей метаболизма и является для клетки энергетической «катастрофой».

Не исключено, что повышение активности МДГ и ГДГ в условиях гипоксии свидетельствовало о компенсаторной «попытке» активизировать функционирование других путей метаболизма ( $p < 0,001$ ).

Увеличение активности ГДГ у всех наблюдаемых детей в остром периоде можно объяснить активацией процессов трансаминирования и необходимостью связывания аммиака, образующегося при деструкции тканей и ускорении катаболических процессов ( $p < 0,05$ ) [294].

На рисунках 36-38 представлена динамика цитохимической активности ключевых ферментов клеточного энергообмена в течение 3 лет.

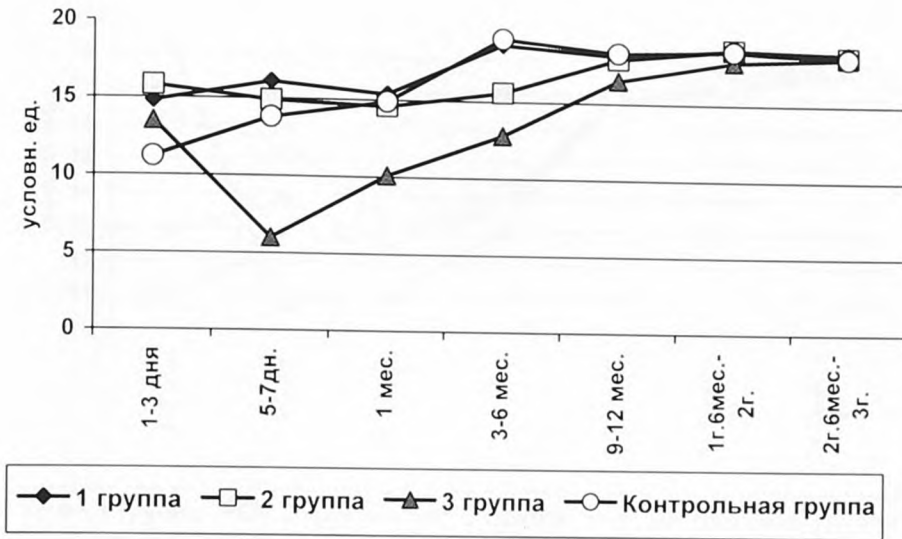


Рис. 36. Динамика цитохимического анализа активности митохондриального фермента СДГ в лимфоцитах детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза

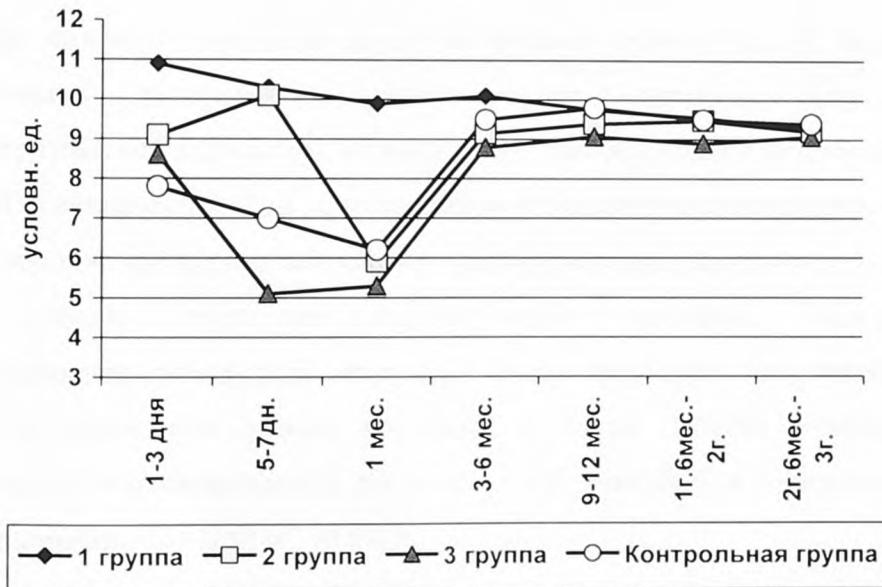


Рис. 37. Динамика цитохимического анализа активности митохондриального фермента  $\alpha$ -ГФДГ в лимфоцитах детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза

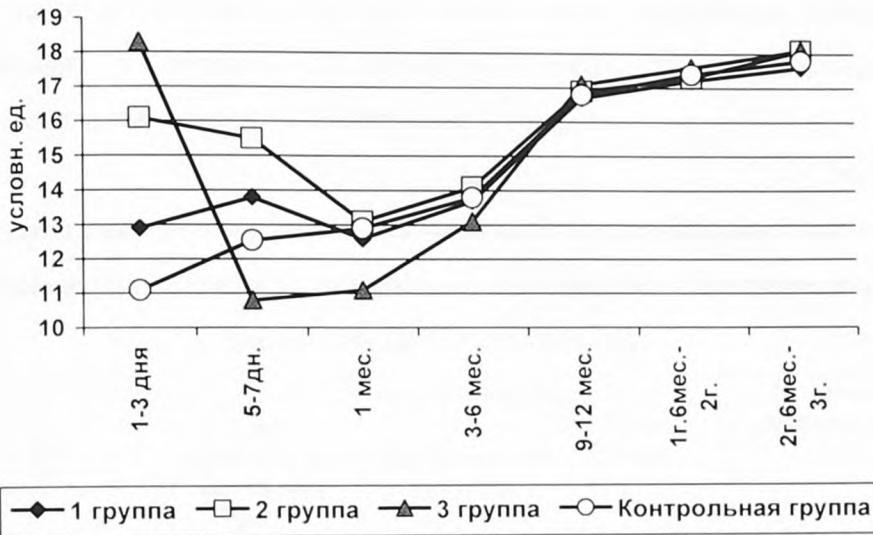


Рис. 38. Динамика цитохимического анализа активности клеточного фермента ЛДГ в лимфоцитах детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза

Как видно из рисунков 36-38, в течение первого года у больных с церебральной гипоксией тяжелой степени состояние энергообмена характеризовалось дефицитом активности митохондриальных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ и повышением ГДГ. Стабилизация активности клеточных ферментов у больных с тяжелой перинатальной гипоксией отмечалась на втором году жизни.

У детей, перенесших перинатальную гипоксию, определялась корреляционная прямая связь между нарушением энергетического метаболизма клеток и снижением уровня кортизола в крови ( $r=0,78$ ), показателями активности митохондриальных ферментов СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ и количество ДНК в ядрах лимфоцитов ( $r=0,67$ ,  $r=0,69$ ).

Полученные результаты определения активности ферментов лимфоцитов указывают на выраженные изменения энергообмена клетки у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС и имеют прогностическое значение в связи с развитием органических поражений ЦНС в течение 1 года.

В таблице 35 представлены особенности нарушения клеточного энергообмена у доношенных детей в зависимости от формирования органического поражения ЦНС в течение 1 года.

Таблица 35

Показатели активности ферментов лимфоцитов в периферической крови доношенных детей в зависимости от формирования органического поражения ЦНС в течение года

Показатели	Возраст	Группы наблюдения			Достоверность различий, $p < 0,05$
		Без органических поражений (n=35)	С органическими поражениями (n=32)	Группа контроля, (n= 50)	
		1	2	3	
СДГ	1-3 сутки	15,8±0,21	12,9±0,14	11,2±0,15	1:2,1:3,2:3
	5-7 сутки	14,3±0,18	5,8±0,11	13,8±0,22	1:2,1:3,2:3
	21-28 сутки	14,1±0,23	9,4±0,18	14,9±0,23	1:2,1:3,2:3
	3-6 мес.	16,8±0,18	9,9±0,21	19,1±0,25	1:2,1:3,2:3
	9-12 мес.	18,1±0,21	17,1±0,18	18,3±0,15	1:2,2:3
$\alpha$ -ГФДГ	1-3 сутки	9,1±0,11	8,2±0,21	7,9±0,21	1:2,1:3
	5-7 сутки	8,5±0,21	4,8±0,19	7,1±0,18	1:2,1:3,2:3
	21-28 сутки	6,4±0,19	5,1±0,21	6,2±0,11	1:2,2:3
	3-6 мес.	9,1±0,21	8,5±0,21	9,5±0,11	1:2,2:3
	9-12 мес.	9,5±0,18	8,8±0,11	9,8±0,14	1:2,2:3
ЛДГ	1-3 сутки	16,4± 0,21	18,1±0,21	11,1±0,22	1:2,1:3,2:3
	5-7 сутки	15,1± 0,18	10,11± 0,11	12,55± 0,09	1:2,1:3,2:3
	21-28 сутки	13,1± 0,21	10,9 ± 0,15	12,9± 0,21	1:2,2:3
	3-6 мес.	13,9± 0,11	13,1± 0,11	13,8 ± 0,21	1:2,2:3
	9-12 мес.	16,8± 0,21	17,1±0,13	16,8 ± 0,19	>0,05
ГДГ	1-3 сутки	14,1±0,14	6,9 ± 0,11	7,8 ± 0,09	1:2,1:3,2:3
	5-7 сутки	13,5±0,11	8,1 ± 0,11	9,2±0,18	1:2,1:3,2:3
	21-28 сутки	11,0± 0,11	5,0 ± 0,11	8,4±0,19	1:2,1:3,2:3
	3-6 мес.	12,9 ± 0,11	10,8 ± 0,11	12,2±0,13	1:2,1:3,2:3
	9-12 мес.	11,2 ± 0,11	12,1±0,16	11,1 ± 0,11	1:2,2:3
МДГ	1-3 сутки	11,5±0,18	8,1± 0,21	10,5±0,15	1:2,1:3,2:3
	5-7 сутки	13,2±0,21	7,1± 0,16	11,6±0,19	1:2,1:3,2:3
	21-28 сутки	15,1±0,18	8,8± 0,21	12,1±0,19	1:2,1:3,2:3
	3-6 мес.	13,1±0,21	11,4±0,21	12,9±0,21	1:2,2:3
	9-12 мес.	12,8±0,15	13,1±0,14	12,7±0,24	>0,05

Как следует из таблицы 35, при сравнительной характеристике активности клеточных ферментов лимфоцитов детей в группах сравнения наиболее важным явилось изменение активности митохондриальных ферментов СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ, ГДГ, МДГ. У больных с тяжелой церебральной

ишемией III степени и ВЖК II-III степени, ИВЛ более 7 суток на фоне формирования органического поражения ЦНС стартовые показатели ферментов имели низкие значения, по сравнению с детьми в группе без органического поражения ЦНС ( $p < 0,05$ ). Указанные информативные признаки констатируют энергетическую «катастрофу» не только на уровне лимфоцита, но и свидетельствуют о дефиците энергообеспечения нервных клеток.

Показатели СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ в остром периоде заболевания позволяют прогнозировать формирование органического поражения ЦНС и вторичной митохондриальной недостаточности ( $p < 0,05$ ).

У большинства обследованных часто болеющих детей были выявлены ОРЗ, бронхиты, отиты, аденосинусопатии и определялись низкие показатели цитохимической активности клеточных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ лимфоцитов периферической крови на фоне лимфоцитопении к концу первого месяца жизни ( $r=0,92$ ,  $r=0,84$ ,  $r=0,71$ ), что можно расценивать, как симптомокомплекс, характерный для вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, совокупность информативных показателей клеточного энергообмена подтверждает участие ключевых ферментов в развитии патологического процесса в зависимости от степени тяжести и определяется как модель реагирования метаболизма иммунокомпетентных клеток на гипоксию.

### **Резюме**

Результаты исследования показали нарушение работы энергетического структурно-функционального блока у детей с перинатальной гипоксией. При этом характер нарушений энергетического обмена связан с активностью митохондриальных и клеточных ферментов и зависит от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС.

У детей, сформировавших органическое поражение ЦНС к 1 году, в неонатальном периоде отмечались прогностически неблагоприятные признаки: прогрессирующее угнетение аэробного метаболизма и депрессия анаэробного пути клеточного энергообмена.

Определение активности дегидрогеназ является дополнительным дифференциально-диагностическим критерием, способствующим более раннему и четкому выявлению тяжелых форм поражения ЦНС, уменьшению случаев гипердиагностики и использованию данных с прогностической целью. Ранняя диагностика формирования вторичной митохондриальной недостаточности позволяет разработать пути её метаболической коррекции.



## **ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭЛЬКАР, ИНФОРМАЦИОННОЙ РАДИОВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

### **5.1. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей с учетом проводимой терапии у наблюдаемых детей**

Исходя из установленных в работе особенностей клеточного метаболизма, снижения биоэнергетических процессов, иммунологических и структурно-метаболических нарушений, представляется целесообразным проведение коррекции выявленных нарушений. Согласно мнению ряда авторов (Николаева Е.А. и соавт., 2005; Брин И.Л., 2006; Царегородцев А.Д. и др., 2006; Сухоруков В.С., 2008), применение метаболически активных энерготропных препаратов в комплексном лечении детей, перенесших перинатальную гипоксию, обосновано. В частности, показано использование L-карнитина (Левокарнитин), функции которого связаны с метаболизмом глюкозы, аминокислот, с транспортом длинноцепочечных жирных кислот (пальметиновой и др.) из цитоплазмы в митохондрии, где происходит процесс  $\beta$ -окисления с образованием АТФ и ацетил-КоА.

L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы В. Улучшает белковый и жировой обмен, является стимулятором и корректором энергетического обмена. Угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и мышцах.

Препарат Элькар внесен в реестр медицинских технологий и разрешен к применению у детей.

Суточная доза Элькара (20% раствор L-карнитина) составляла 75-150 мг/кг в 2 приема, длительность 1-го курса не менее 1-1,5 месяца. Затем курсы повторяли

каждые 2 месяца в течение 3-х лет наблюдения. Средняя доза препарата составляла в первые 1-6 месяцев – 75-150 мг/сутки, 6-12 месяцев - от 150 до 225 мг/сутки, 1 год – 3 года -от 200 до 300 мг/сутки.

В основе информационной радиоволновой терапии лежит биологически обратная связь, реализованная во взаимодействии электромагнитных излучений в миллиметровом, инфракрасном и части видимого диапазонов волн, модулированных информационными сигналами инфранизких частот (0,03 Гц), идентичных сигналам здоровых органов с биологическими структурами организма человека, с их информационными сигналами на молекулярном, клеточном, органном уровнях. Клеткам возвращается физиологический, т.е. здоровый режим работы. Воздействие на биологически активные точки волн ЭМИ мм-диапазона в широкой полосе низкой интенсивности модулированных информационными сигналами сверхнизкой интенсивности обеспечивает терапевтический эффект. Использовался аппарат «Минитаг».

Указанная технология внесена в реестр медицинских технологий Росздравнадзора № ФС- 2006/381-У от 29.12.2006г.

У новорожденных с ППЦНС гипоксического генеза использовались зоны БАТ VG-20, TR-19 справа и слева, VG-16, VG-14, VC-8 (Европейская акупунктурная номенклатура) [21]. Ежедневно, на одну процедуру применяли 4-5 зон. Воздействовали по 3 минуты на каждую зону. В процессе лечения зоны чередовали. Курс лечения 8-10 дней, повторяли с перерывами в 2 месяца, в течение 3 лет.

С целью оценки эффективности применения препарата Элькар и информационной радиоволновой терапии (ИВТ) в отделении патологии новорожденных на базе МУ ГКБ № 5 было проведено комплексное исследование и лечение 197 новорожденных (группа Б) с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза. Этапное динамическое лечение и наблюдение проводилось в течение 3 лет.

В основные группы исследования вошли доношенные новорожденные в зависимости от степени тяжести поражения ЦНС: группа 2А – дети с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести ( $n=102$ ), группа 3А – дети с тяжелым поражением ( $n=97$ ). Группа 2А была разделена на 3 подгруппы: 2А(б+Э)  $n=34$ , в которой дети со 2-й недели жизни получали кроме базисной терапии препарат Элькар; 2А(б+ИБТ)  $n=34$  – в дополнение к базисной терапии – ИБТ; 2А(б+Э+ИБТ)  $n=34$  – сочетание этих методов лечения. Аналогично составлены подгруппы наблюдения для детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС (3А). В группы сравнения 2Б ( $n=36$ ) и 3Б ( $n=36$ ) были включены пациенты, получавшие только базисную терапию.

Все группы сформированы путем случайного отбора с применением компьютерной программы - генератора случайных чисел и соблюдением основных принципов репрезентативности.

Все группы были сопоставимы по основным характеристикам: гестационному возрасту, полу, антропометрическим параметрам, факторам риска развития перинатальной патологии, степени тяжести, основным клиническим синдромам, сопутствующей патологии, исходным стартовыми показателями иммунологического профиля, клеточного энергообмена и кариометрии. Характеристика групп наблюдения представлена в главе 3.

Стартовые клинические, нейрофизиологические, иммунологические показатели были сопоставимы по группам с учетом степени тяжести гипоксического поражения ЦНС и сопутствующих заболеваний.

Базовая (стандартная) терапия включала: кавинтон, ноотропил, пантогам, глицин, биопрепараты, массаж, по показаниям – антибактериальную терапию, мочегонные препараты и антиконвульсанты.

Все наблюдаемые дети были оценены по соматическому и неврологическому статусу с применением инструментальных, нейрофизиологических и специальных методов исследования, которые включали методы нейровизуализации (НСГ и МРТ головного мозга),

определение иммунологических показателей, активности клеточного энергообмена, кариометрию.

Согласно результатам сравнительного исследования, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ в составе комплексной терапии являлось наиболее оптимальным вариантом лечения детей с гипоксическим поражением ЦНС средней и тяжелой степени (табл. 36).

Таблица 36

Сравнительная характеристика неврологических синдромов в группах сравнения с учетом проводимой терапии (возраст 1 год), %

Неврологические синдромы	Группы детей								Достоверность различий, р
	Получавшие базисную терапию и препарат Элькар+ИВТ		Получавшие базисную терапию и препарат Элькар		Получавшие базисную терапию ИВТ		Получавшие базисную терапию		
	2А n=34	3А n=32	2А n=34	3А n=31	2А n=34	3А n=32	2Б n=36	3Б n=36	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Пирамидная недостаточность	0	6,3	2,9	9,6	5,9	9,4	10,1	40,2	2:8<0,003 4:8<0,01; 6:8<0,009
Миотонический синдром	0	6,3	2,9	6,5	5,9	12,5	11,1	22,1	1:7<0,05
Астеноневротический синдром	2,9	11,7	2,9	26,5	5,9	19,3	20,1	35,2	1:7,3;7,2:8<0,05
Синдром нарушения сна	2,9	32,3	2,9	51,2	5,9	44,5	28,6	71,7	1:7<0,009 5:7<0,029 2:8<0,003 6:8<0,043
Синдром задержки психоречевого развития	0	10,5	2,9	26,9	2,9	29,6	14,1	48,5	1:7<0,05; 2:8<0,002
Задержка статико-моторного развития	2,9	12,5	8,8	38,7	9,1	40,6	21,6	55,9	1:7<0,05 2:4<0,036 2:6<0,024 2:8<0,001

Остальные показатели в группах сравнения были недостоверными ( $p>0,05$ )

Как следует из данных таблицы 36, в возрасте 1 года у детей со средней степенью тяжести патологические неврологические синдромы отмечались в единичных случаях, у пациентов группы 3А реже в 3,5 раза наблюдались миотонический, в 3 раза - астеноневротический синдромы и в 4,5 раза - ЗПМР, чем у больных в группах сравнения ( $p<0,05$ ).

В течение первого года отдельное применение каждого метода лечения ИВТ и препарата Элькар констатирует положительную клиническую неврологическую направленность в группах 2А и 3А. В тоже время, частота таких неврологических синдромов, как миотонический и задержка психоречевого развития, не имела достоверных отличий на фоне изолированного применения данных методов лечения, по сравнению с группой 2Б и 3Б.

Выявлено, что применение препарата Элькар и ИВТ в комплексной терапии было наиболее эффективно у больных с тяжелым поражением ЦНС при двигательных нарушениях в виде пирамидной недостаточности ( $p<0,01$ ), а ИВТ - при сомнологических нарушениях в группах наблюдения 2А и 3А ( $p<0,05$ ). На фоне предлагаемого метода лечения у больных в 2А и 3А группах наблюдались достоверно чаще в 1,5-2 раза, декременты МПЩ и нормализация размеров желудочков головного мозга, чем в группах сравнения (табл. 37).

Таблица 37

Сравнительная характеристика данных нейровизуализации у детей с ППЦНС в группах сравнения с учетом проводимой терапии (возраст 1 год),%

Показатели	Группы наблюдения							
	Получавшие базисную терапию препарат Элькар+ИВТ		Получавшие базисную терапию и препарат Элькар		Получавшие базисную терапию и ИВТ		Получавшие базисную терапию	
	2А n=34	3А n=32	2А n=34	3А n=31	2А n=34	3А n=32	2Б n=36	3Б n=36
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Расширение межполушарной щели	11,8	28,1	17,6	35,5	17,6	37,5	25	44,4
Вентрикуломегалия	11,8	18,8	14,7	32,3	17,6	34,4	22,2	41,6
Атрофия коры	0	0	0	3,2	0	0	0	5,6

Продолжение таблицы 37

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
ПВЛ	0	0	0	3,2	0	0	0	5,6
Субкортикальная лейкомаляция	0	0	0	3,2	0	0	0	5,6
Псевдокисты	0	0	0	6,5	0	3,1	8,3	19,4
Без структурных изменений	88,2	71,9	82,4	35,5	82,4	37,5	72,2	47,2

Как следует из таблицы 37, у детей с тяжелой церебральной гипоксией отсутствие структурных морфологических изменений отмечалось в 1,5 раза чаще, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию. Формирование таких тяжелых морфологических последствий, как ПВЛ, субкортикальная лейкомаляция, было сопряжено с острой гипоксией в родах, развитием СДР II типа на фоне признаков незрелости головного мозга, и зарегистрировано у 1 ребенка в группе 3А на фоне лечения препаратом Элькар в составе комплексной терапии. В то время, как у детей, получавших только базисную терапию, аналогичные изменения зарегистрированы в 2 случаях.

В возрасте 3-х лет на фоне повторных курсов терапии у наблюдаемых пациентов наблюдалось снижение частоты проявлений неврологической симптоматики ( $p < 0,05$ ) (табл. 38).

Таблица 38

Сравнительная характеристика неврологических синдромов в группах сравнения с учетом проводимой терапии (возраст 3 года), %

Неврологические синдромы	Группы детей								Достоверность различий, р
	Получавшие базисную терапию и препарат Элькар+ИВТ		Получавшие базисную терапию и препарат Элькар		Получавшие базисную терапию ИВТ		Получавшие базисную терапию		
	2А n=34	3А n=32	2А n=34	3А n=31	2А n=34	3А n=32	2Б n=36	3Б n=36	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Пирамидная недостаточность	0	3,1	2,9	6,5	2,9	6,3	4,1	20,1	2:8<0,05
Миотонический синдром	0	0	2,9	3,2	2,9	9,4	5,6	12,6	2:8<0,05
Астеноневротический синдром	0	3,1	0	19,4	2,9	15,6	13,9	25	1:7; 2:4; 3:7 <0,05; 2:8 <0,028



Продолжение таблицы 38

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Синдром нарушения сна	2,9	9,4	2,9	19,4	5,9	18,8	20,6	30,3	1:7, 3:7, 2:8 <0,05
Синдром задержки психоречевого развития	0	6,3	2,9	22,6	0	18,8	8,5	33,1	2:8<0,015
Задержка психомоторного развития	0	9,4	5,9	20,1	8,8	15,6	6,1	26,2	>0,05

Остальные показатели в группах сравнения были недостоверными ( $p>0,05$ )

Согласно данным таблицы 38, к 3 годам у пациентов группы 2А были полностью купированы все неврологические синдромы, по сравнению с группой 2Б. У больных с тяжелой степенью поражения значительно уменьшилась частота двигательных нарушений, в 3,5 раза - диссомнических расстройств и в 5 раз – отклонений в психоречевом развитии, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию ( $p<0,001$ ).

Заболеваемость детей с ППЦНС гипоксического генеза средней и тяжелой степени на 1 году жизни с учетом проводимой терапии представлена на рисунках 39-43.

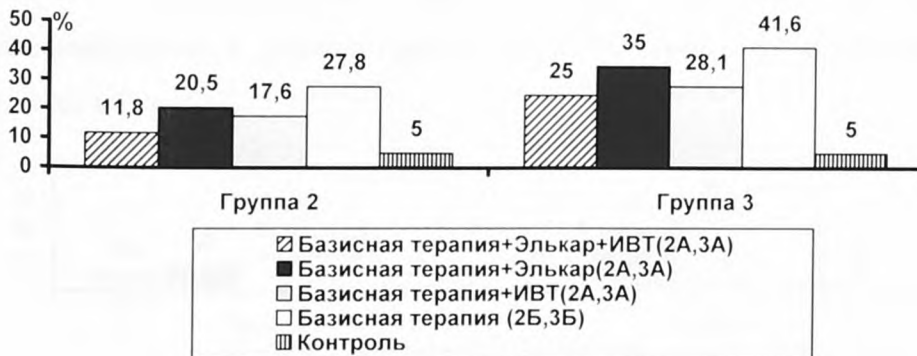


Рис.39. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости ОРВИ у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 1 год)



Рис.40. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости ЛОР-патологией у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 1 год)



Рис.41. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости дисбактериозом у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 1 год)



Рис.42. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости анемией у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 1 год)



Рис.43. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости атопическим дерматитом у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 1 год)

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что в структуре заболеваемости в течение 1 года у детей ведущее место занимали ОРВИ, ЛОР-заболевания, дисбактериоз кишечника, атопический дерматит, которые встречались значительно реже, в 2-2,5 раза, у детей, получавших в составе комплексной терапии препарат Элькар и ИВТ, чем в группах сравнения ( $p < 0,05$ ). Сравнительный анализ частоты заболеваемости у детей с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести показал, что изолированное применение препарата Элькар и ИВТ в комплексе с базисной терапией имело положительные тенденции, позволило снизить частоту указанных заболеваний. Вместе с тем, отличия были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Включение в комплексную терапию ИВТ в сочетании с препаратом Элькар у детей с перинатальной патологией позволило снизить к 3 годам частоту соматических заболеваний в 2,4 раза, по сравнению с группами больных, получавших только базисную терапию (12,2% сравнить с 29, 4%) (рис. 44-48) ( $p < 0,05$ ).



Рис.44. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости ОРВИ у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 3 года)



Рис.45. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости ЛОР-патологией у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 3 года)



Рис.46. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости дисбактериозом у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 3 года)

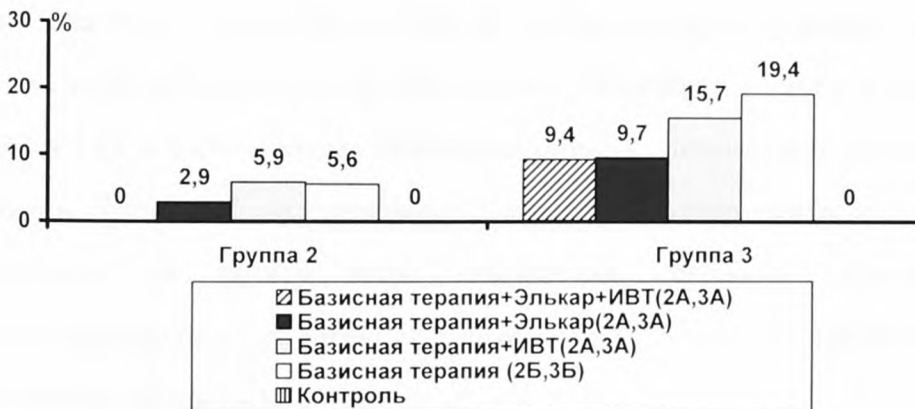


Рис.47. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости анемией у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 3 года)



Рис.48. Сравнительная характеристика частоты заболеваемости атопическим дерматитом у детей в группах 2А и 3А с учетом проводимой терапии (возраст 3 года)

Согласно полученным данным (рис. 44-48), к 3 годам у всех наблюдаемых пациентов отмечали положительную динамику основных симптомов заболевания и снижение частоты ОРВИ в 3 раза в обеих группах (2А и 3А), а дисбактериоза кишечника, анемии, атопического дерматита - в 2 раза в группе 3А, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию. На данном этапе наблюдения указанные заболевания не регистрировались у детей с церебральной гипоксией средней степени тяжести (группа 2А).

Результаты исследования иммунологического профиля на фоне отдельно применяемых методов лечения и комбинированной терапии показали однонаправленные, общие тенденции изменений иммунологических показателей. Исходные параметры в группах наблюдения, разделенных по степени тяжести ППЦНС, на фоне базисной терапии и с включением препарата Элькар, ИВТ и их сочетания были сопоставимы (табл. 39).



Таблица 39

Сравнительная характеристика показателей иммунного профиля у детей в группах сравнения с учетом проводимой терапии

Показатели	Группы									Достоверность различий, ρ
	Получавших базисную терапию препарат Элькар+ИВТ		Получавших базисную терапию и препарат Элькар		Получавших базисную терапию и ИВТ		Получавших базисную терапию		Группа контроля, n= 50	
	2А n=34	3А n=32	2А n=34	3А n=31	2А n=34	3А n=32	2Б n= 36	3Б n= 36		
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1 месяц - 1,5 мес.										
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Ил 1β, пг/мл	20,0±0,8	60,5±2,8	32,1±1,0	72,3±2,1	30,1±0,9	70,0±2,0	39,8±1,2	80,6±2,0	10,1±0,5	1:3,1:5,1:7,1:9, 2:8,2:9,3:7,8:9, 3:9,4:9,5:9,6:9, 7:9<0,001 2:6, 4:8<0,01
Ил 4, пг/мл	40,1±5,2	69,2±6,4	50,1±5,3	85,0±5,8	46,2±4,9	75,1± 6,1	55,1±5,8	90,1±6,8	34,0±2,2	2:8, 5:9<0,03 2:9,8:9,4:9,6:9, 7:9, 3:9<0,001
Ил 6, пг/мл	23,5±1,1	25,1±1,5	21,0±2,8	30,0±1,6	23,8±1,4	28,1±1,7	19,9±1,5	22,2±1,9	24,0±1,5	2:4,4:9<0,05 4:8<0,003
ФНО-α, пг/мл	45,0±4,1	80,1±5,1	60,2±4,0	120,1±5,1	60,0±3,9	100,1±5,4	75,8±4,3	138,2±5,8	17,4±1,2	1:3, 1:5, 3:7, 2:6,4:6 <0,01 1:7,1:9,2:4,2:8, 2:9,8:9,3:9,4:9, 5:9,6:9,7:9 <0,001
CD-3+, 10 <sup>9</sup> /л	4,2±0,18	4,2±0,09	4,3±0,12	3,9±0,09	4,3±0,16	3,9±0,08	4,3±0,14	3,4±0,11	4,2±0,12	2:8,2:4,2:6,4:8, 6:8<0,01 8:9<0,001

Продолжение таблицы 39

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
CD-16+, 10 <sup>9</sup> /л	0,4±0,11	0,42±0,04	0,45±0,12	0,5±0,11	0,45±0,08	0,52±0,09	0,51±0,09	0,64±0,06	0,41±0,09	2:8<0,001 8:9<0,042
CD-20+, 10 <sup>9</sup> /л	1,6±0,12	1,3±0,12	1,2±0,08	0,9±0,11	1,3±0,09	1,1±0,12	0,89±0,11	0,65±0,09	1,7±0,18	1:3,1:5,3:5 <0,05 1:7,2:8,8:9,7:9 4:9<0,001 2:4,6:9<0,017
CD-4+, 10 <sup>9</sup> /л	2,9±0,12	2,9±0,06	3,0±0,16	2,8±0,06	3,0±0,12	2,7±0,08	3,3±0,11	2,5±0,09	2,9±0,09	1:7<0,001 7:9<0,006
CD-8+, 10 <sup>9</sup> /л	1,3±0,08	1,3±0,11	1,3±0,11	1,1±0,11	1,3±0,11	1,1±0,1	1,1 ± 0,09	0,9±0,11	1,3±0,09	2:8<0,039 8:9<0,007
CD-4+/ CD-8+	2,2±0,11	2,2±0,09	2,3±0,12	2,5±0,11	2,3±0,1	2,4±0,09	3,3±0,11	2,8±0,11	2,2±0,09	1:7,3:7,8:9,6:9, 7:9 <0,001 2:8,5:7<0,038
CD-25+, 10 <sup>9</sup> /л	0,11±0,02	0,12±0,01	0,12±0,01	0,13±0,02	0,12±0,01	0,12±0,02	0,31±0,01	0,41±0,01	0,11±0,02	1:7,2:8,3:7,4:8, 5:7,6:8,8:9,7:9 <0,001
CD-95+, 10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,24±0,02	0,13±0,01	0,68±0,01	0,12±0,01	0,69±0,01	0,41±0,1	0,71±0,02	0,085±0,01	1:3,3:7<0,006 1:5<0,038 1:7,2:4,2:6,2:8, 2:9,4:6,4:8,3:9, 4:9,6:9,7:9 <0,001 5:9,8:9<0,019
IgA, г/л	0,16±0,02	0,14±0,02	0,13±0,01	0,12±0,01	0,14±0,03	0,11±0,02	0,11±0,03	0,1± 0,02	0,18±0,01	8:9,3:9,4:9,6:9 <0,001 7:9,1:7<0,013
IgG, г/л	6,2±0,18	6,3±0,19	7,1± 0,2	6,7±0,19	6,4±0,21	6,3±0,19	7,3± 0,16	6,8± 0,2	6,18±0,2	1:3,1:5,1:7,7:9 3:9<0,001 3:5<0,019 8:9,7:9<0,041

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
<b>3-6 мес.</b>										
Ил 1β, пг/мл	15,1±0,25	16,1±1,1	20,1±0,25	24,5 ±1,9	16,0±0,29	20,1 ±1,1	24,2±0,35	34,8±1,1	12,4±0,3	1:3,1:7,1:9,2:4, 2:6,2:8,2:9,3:5, 3:7,4:8,8:9,3:9, 4:9,5:9,6:9,7:9 <0,001 1:5<0,022 4:6<0,043
Ил 4, пг/мл	40,0±1,1	59,3±1,3	40,2 ±1,1	61,0±1,2	41,2±1,1	65,1±1,2	50,1±1,5	71,2 ±1,6	35,0±1,1	1:7,1:9,2:8,2:9, 3:7,4:8,8:9,3:9, 5:9,6:9,7:9,3:9, 4:6,2:6<0,001
Ил 6, пг/мл	29,9±1,3	30,5±1,6	30,0 ± 1,5	30,1 ±1,6	30,5±1,6	30,2±1,3	33,1 ±1,1	31,8 ± 1,4	29,0±1,8	>0,05
ФНО-α, пг/мл	26,3±1,2	54,1±1,0	38,5±1,1	80,0 ±1,2	30,1±1,0	60,1±1,2	45,9 ±1,9	99,8±1,18	14,3±1,1	1:3,1:7,1:9,2:4, 2:6,2:8,2:9,4:6, 3:5,4:8,8:9,3:9, 4:9,5:9,6:9,7:9 <0,001 1:5<0,018
CD-3+, 10 <sup>9</sup> /л	4,1±0,18	4,1±0,21	4,2 ±0,15	3,8±0,21	4,4±0,21	2,6±0,15	4,6±0,2	3,4±0,13	4,1±0,21	2:8<0,007 8:9<0,017
CD-16+, 10 <sup>9</sup> /л	0,32±0,08	0,31±0,2	0,23±0,09	0,3±0,06	0,4±0,08	0,49±0,09	0,41±0,09	0,62±0,08	0,31±0,09	8:9,4:8,2:8 <0,05
CD-20+, 10 <sup>9</sup> /л	1,8±0,12	1,5±0,21	1,3±0,21	0,99±0,09	1,2±0,12	1,2±0,13	1,1±0,09	0,81±0,12	1,98±0,18	1:7,8:9,4:9,7:9 6:9<0,001 2:8<0,019 5:9<0,042
CD-4+, 10 <sup>9</sup> /л	2,9±0,09	2,9±0,11	3,0±0,11	2,4±0,11	3,0±0,11	2,5±0,11	3,3±0,14	2,2±0,1	2,8±0,11	1:7,7:9<0,019 2:8,8:9<0,001
CD-8+, 10 <sup>9</sup> /л	1,2±0,09	1,2±0,11	1,2±0,11	1,4±0,11	1,4±0,09	1,2±0,09	1,3±0,09	1,2 ± 0,1	1,3±0,1	>0,05

Продолжение таблицы 39

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
CD-4+/ CD-8+	2,4±0,1	2,4±0,1	2,5± 0,11	1,7±0,11	2,1±0,1	2,1±0,11	2,5±0,09	1,8±0,09	2,15±0,1	3:5,4:9,2:4 <0,018 2:8,7:9 <0,001
CD-25+, 10 <sup>9</sup> /л	0,31±0,01	0,3±0,01	0,3 ± 0,02	0,25±0,01	0,28±0,02	0,24±0,01	0,23±0,01	0,22±0,01	0,3±0,02	1:7,4:6<0,001 3:7,2:8,4:9,6:8 <0,003 8:9,7:9<0,009
CD-95+, 10 <sup>9</sup> /л	0,04±0,01	0,08±0,01	0,06±0,01	0,11±0,02	0,05±0,01	0,09±0,02	0,08±0,01	0,16±0,02	0,05±0,01	1:7,2:9,7:9 <0,04 2:8,8:9, 4:9,6:9 <0,001
IgA, г/л	0,25±0,01	0,25±0,01	0,2±0,01	0,18±0,02	0,25±0,01	0,2±0,03	0,15±0,01	0,11±0,01	0,23±0,01	1:3,1:7,2:8,3:5, 3:7,4:8,8:9,7:9 <0,001 4:9,2:4<0,015
IgG, г/л	5,7±0,1	5,4±0,12	5,2±0,11	5,1± 0,21	5,1±0,08	5,2 ±0,12	5,0 ± 0,11	4,9±0,13	5,8±0,31	1:3,7:9<0,048 1:5,1:7<0,001 2:8,8:9<0,009
<b>9-12 мес.</b>										
Ил 1β, пг/мл	10,1±0,3	10,6±0,2	10,4±0,19	10,5±0,2	10,3±0,11	10,1±0,15	10,2±0,2	10,8±0,25	10,1±0,3	>0,05
Ил 4, пг/мл	34,4±1,1	34,1±0,9	35,1±1,5	35,1±1,2	35,2±1,2	34,8±1,1	35,3± ,5	35,1±1,4	34,8±1,3	>0,05
Ил 6, пг/мл	32,0±1,2	33,1±1,1	34,0±1,42	35,0 ± 1,6	33,0±1,1	34,0±1,1	34,8 ± 1,5	35,8 ± 1,8	33,4±1,4	>0,05
ФНО-α, пг/мл	11,9±1,2	13,2±1,1	12,4±1,2	18,9±1,4	12,3±1,9	16,1±1,6	12,3 ±1,1	24,8±1,2	12,1±1,8	2:4,2:6,2:8,4:8, 6:8,8:9<0,001 4:9<0,01
CD-3+, 10 <sup>9</sup> /л	4,7±0,21	4,6±0,2	4,3±0,31	5,1±0,21	4,5±0,15	5,5±0,31	4,5±0,3	5,6±0,2	4,7±0,25	2:4<0,008 4:9<0,003 6:9,8:9<0,04
CD-16+, 10 <sup>9</sup> /л	0,23±0,11	0,25±0,08	0,21±0,11	0,4 ±0,15	0,22±0,09	0,3±0,09	0,22±0,09	0,58±0,11	0,23±0,1	2:8<0,001 6:9,8:9<0,03

Продолжение таблицы 39

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
CD-20+, 10 <sup>9</sup> /л	2,1±0,14	2,2±0,12	1,8 ± 0,16	1,7±0,21	1,6±0,11	1,6±0,11	1,9±0,15	1,52 ± 0,2	2,1±0,18	1:7,2:8<0,001 1:5,2:6,2:4,5:9, 6:9,8:9<0,04
CD-4+, 10 <sup>9</sup> /л	3,2±0,23	3,1±0,2	3,0 ± 0,22	3,1 ± 0,2	3,1±0,14	3,0 ± 0,31	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,17	3,2±0,3	>0,05
CD-8+, 10 <sup>9</sup> /л	1,5±0,21	1,5±0,18	1,3±0,12	2,0±0,18	1,4±0,21	2,5±0,18	1,4±0,15	2,5 ± 0,2	1,5±0,2	2:8,6:9,8:9 <0,001
CD-4+/ CD-8+	2,1±0,11	2,06±0,11	2,3 ± 0,11	1,55±0,09	2,2±0,11	1,2±0,12	2,2±0,11	1,2±0,09	2,14±0,12	2:4,2:8,4:9,8:9 <0,001 4:8<0,012
CD-25+, 10 <sup>9</sup> /л	0,32±0,02	0,33±0,02	0,36±0,01	0,33±0,01	0,3±0,01	0,33±0,03	0,28±0,02	0,3±0,02	0,34±0,03	3:5,3:7<0,001
CD-95+, 10 <sup>9</sup> /л	0,05±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,08±0,01	0,06±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	0,12±0,02	0,06±0,01	2:4,2:8,8:9 <0,001
IgA, г/л	0,6±0,1	0,56±0,1	0,45±0,09	0,3 ± 0,11	0,5±0,11	0,3± 0,08	0,31±0,08	0,15±0,05	0,55±0,1	1:7,2:6,2:4,2:8 <0,001 8:9<0,009
IgG, г/л	6,0±0,2	5,6±0,2	5,2±0,19	5,2±0,29	5,1±0,21	5,1±0,21	4,72±0,19	4,0±0,29	6,1±0,2	1:3,1:7,2:8,3:9, 4:8,6:8,7:9,8:9 <0,001 6:9<0,02 5:9,1:5,3:9 <0,04

Примечание: \* В таблицу включены иммунологические показатели, имеющие значимые отличия между группами по данным дискриминантного анализа.

Анализ результатов исследования иммунологического профиля показал, что наиболее достоверные различия по вышеуказанным параметрам наблюдались в группах 2А и 3А на фоне сочетанной терапии, при включении Элькара и ИВТ в комплексную терапию ( $p < 0,001$ ) (табл. 39, рис. 49-51).

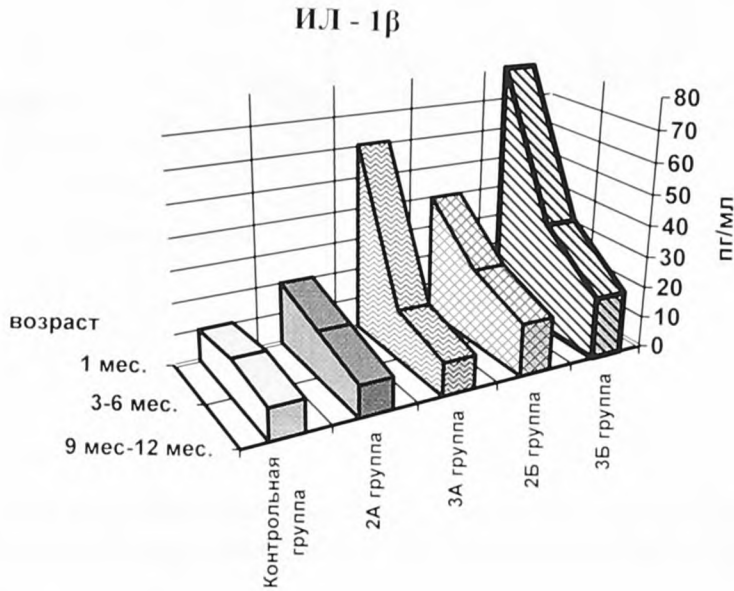


Рис. 49. Динамика иммунологических показателей на фоне лечения препаратом Элькар в сочетании с ИВТ и в группах сравнения

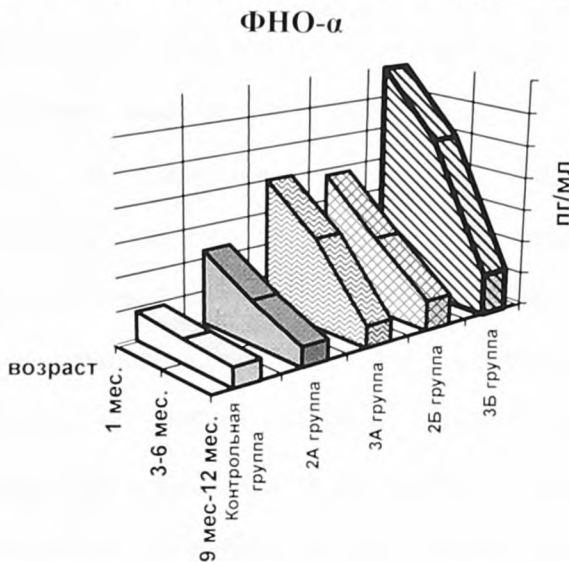


Рис. 50. Динамика иммунологических показателей на фоне лечения препаратом Элькар в сочетании с ИВТ и в группах сравнения



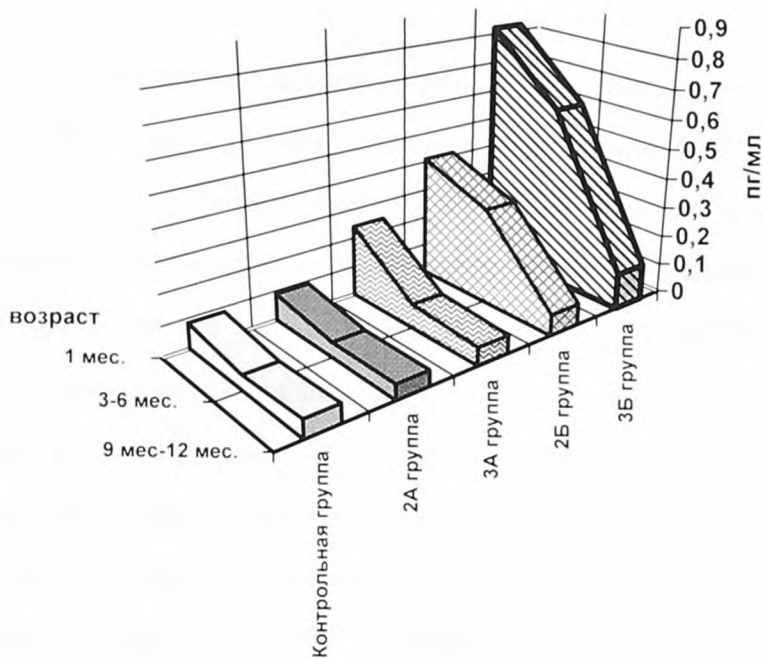
CD-95+ ( $10^9/\text{л}$ )

Рис. 51. Динамика иммунологических показателей на фоне лечения препаратом Элькар в сочетании с ИВТ и в группах сравнения

Комментируя иммунологические показатели у детей с ППЦНС средней степени тяжести, можно отметить, что у детей на фоне терапии препаратом Элькар в сочетании с ИВТ уже после первого курса лечения наблюдалась тенденция (в раннем восстановительном периоде) к нормализации иммунного статуса, по сравнению с больными, получавшими только базисную терапию. У детей 3А группы увеличилось количество субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD20+, CD8+, по сравнению с группой 3Б. В обеих группах наблюдения 2А и 3А достоверно уменьшалось количество клеток CD25+, CD95+ и концентрация цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-4, по сравнению с группами 2Б и 3Б ( $p < 0,001$ ). У пациентов группы 2А наблюдались аналогичные изменения, но количество субпопуляций CD3+,

CD8+, CD16+ лимфоцитов достоверно не менялось на фоне указанных методов лечения ( $p > 0,05$ ).

Согласно полученным данным, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ у детей с гипоксическим поражением ЦНС средней и тяжелой степени способствует восстановлению большинства иммунологических показателей до возрастной нормы к 3-6 месяцам жизни. Содержание IgA достигало нормативных значений в группах 2А и 3А, по сравнению с детьми, получавшими в составе комплексной терапии препарат Элькар ( $p < 0,001$ ). В возрасте 3-6 месяцев у пациентов группы 2А концентрация IgG соответствовала показателям здоровых детей, в отличие от детей на фоне монотерапии (Элькар или ИВТ) ( $p < 0,001$ ). У больных с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой степени (3Б), получавших базисную терапию, иммунологические показатели только после первого года соответствовали уровню здоровых детей ( $p < 0,05$ ) (табл. 39).

В процессе динамического наблюдения у больных с церебральной гипоксией выявлены изменения активности клеточного энергообмена. С целью интенсификации энергетического метаболизма клеток крови, устранения дисбаланса митохондриальной активности, улучшения адаптационных возможностей иммунной и нервной систем патогенетически обосновано применение препарата Элькар и ИВТ (табл.40).

Таблица 40

Сравнительная характеристика показателей ферментов лимфоцитов в периферической крови доношенных детей в группах сравнения с учетом проводимой терапии (возраст 1 год)

Показатели	Возраст, мес. жизни	Группы наблюдения									Достоверность различий, ρ
		Получавших базисную терапию препарат Элькар+ИВТ		Получавших базисную терапию и препарат Элькар		Получавших базисную терапию и ИВТ		Получавших базисную терапию		Группа контроля, n= 50	
		2А n=34	3А n=32	2А n=34	3А n=31	2А n=34	3А n=32	2Б n= 36	3Б n= 36		
		1	2	3	4	5	6	7	8		
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
СДГ	1	15,1± 0,18	13,8±0,18	14,6±0,18	9,9±0,21	14,5±0,12	11,8±0,18	11,1±0,21	9,1±0,15	14,9±0,25	1:7,2:4,2:8,2:9, 4:6,3:7,8:9,4:9, 6:9,7:9<0,001
	3-6	18,7±0,22	18,6±0,19	18,4±0,21	14,0±0,21	18,6±0,22	16,2±0,21	15,7±0,21	12,1±0,19	19,1±0,25	1:7,2:4,2:6,2:8, 4:6,3:7,4:8,8:9, 4:9,6:9,7:9 <0,001 3:9<0,03
	9-12	18,4±0,12	18,1±0,26	18,1±0,11	16,5±0,21	18,1±0,11	17,8±0,11	16,1±0,19	14,0±0,1	18,3 ±0,15	1:7,2:4,2:8,4:6, 3:7,4:8,8:9,4:9, 7:9<0,001 6:9<0,02
α- ГФДГ	1	6,35±0,12	6,3±0,11	6,1 ± 0,11	5,8± 0,11	6,3±0,12	6,1±0,12	5,6± 0,11	5,2±0,21	6,2 ± 0,18	1:7,2:4,2:8,8:9 <0,001 7:9<0,011
	3-6	9,5±0,12	9,5±0,14	9,3 ± 0,14	8,6±0,11	9,4±0,11	9,3± 0,11	8,9 ± 0,18	8,3±0,18	9,5 ± 0,11	2:4,2:8,4:6,8:9, 4:9,7:9<0,001 1:7<0,008
	9-12	9,9±0,14	9,8±0,11	9,6 ± 0,15	9,5±0,14	9,8±0,14	9,4±0,11	9,3 ± 0,09	9,1± 0,11	9,8 ± 0,12	1:7,2:8,8:9 <0,001; 4:8<0,03

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
ЛДГ	1	12,7±0,19	12,8±0,21	12,5±0,13	12,1±0,19	13,1±0,18	13,1±0,21	14,6±0,21	10,9±0,15	12,9±0,21	1:7,2:6,2:8,4:6, 3:7,4:8,8:9,7:9 <0,001 2:4<0,016
	3-6	13,5±0,21	13,6±0,15	13,6±0,12	13,3±0,18	13,7±0,22	13,7±0,21	14,1±0,18	12,8±0,14	13,8±0,21	2:8,4:8,8:9,7:9 <0,001
	9-12	16,5±0,19	16,8±0,21	16,6± 0,21	16,7±0,21	16,7±0,21	16,9±0,21	17,1±0,19	17,0±0,18	16,8±0,22	>0,05
ГДГ	1	8,8±0,17	8,8±0,21	8,8±0,11	13,3±0,15	9,1± 0,11	8,5±0,21	11,8±0,14	15,1±0,21	8,4 ±0,18	1:7,2:4,2:8,4:6, 3:7,4:8,8:9,4:9, 5:9,7:9<0,001
	3-6	12,2±0,14	12,1±0,21	12,5±0,15	13,1±0,17	12,1±0,13	12,7±0,15	13,1±0,19	13,7±0,15	12,2 ±0,13	1:7,2:4,2:8,8:9, 4:9,5:9<0,001 2:6,7:9<0,023 4:6,4:8<0,01
	9-12	10,9±0,11	11,3±0,28	11,1±0,11	11,3±0,12	11,3±0,11	11,2±0,11	11,8±0,11	12,2±0,16	11,1±0,09	1:7,3:7,4:8,8:9 <0,001 1:5<0,01
МДГ	1	12,1±0,14	12,1±0,21	13,1±0,16	12,2 ±0,18	12,1±0,11	13,0±0,19	14,9±0,11	19,1±0,15	12,1± 0,18	1:7,2:6,2:8,4:6, 3:7,4:8,8:9,5:9, 7:9<0,001
	3-6	12,7±0,18	12,8±0,16	12,7±0,13	13,1± 0,21	12,8±0,18	14,0±0,17	13,8±0,21	13,6±0,19	12,9 ±0,21	1:7,2:6,2:8,4:6, 5:9,7:9<0,001 2:9,3:7,8:9 <0,02
	9-12	12,5±0,21	12,7±0,21	12,1± 0,18	12,8±0,21	12,6±0,21	12,6±0,21	12,9±0,21	13,1±0,09	12,7± 0,24	>0,05

Как следует из данных таблицы 40, у детей в группах 2А и 3А наиболее эффективным было применение в составе комплексной терапии сочетания ИВТ и препарата Элькар с нормализацией активности лимфоцитов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ, ГДГ, МДГ к 3-6 месяцу жизни, по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию, и на фоне отдельно применяемых методов лечения ( $p < 0,001$ ) (рис. 52, 53).

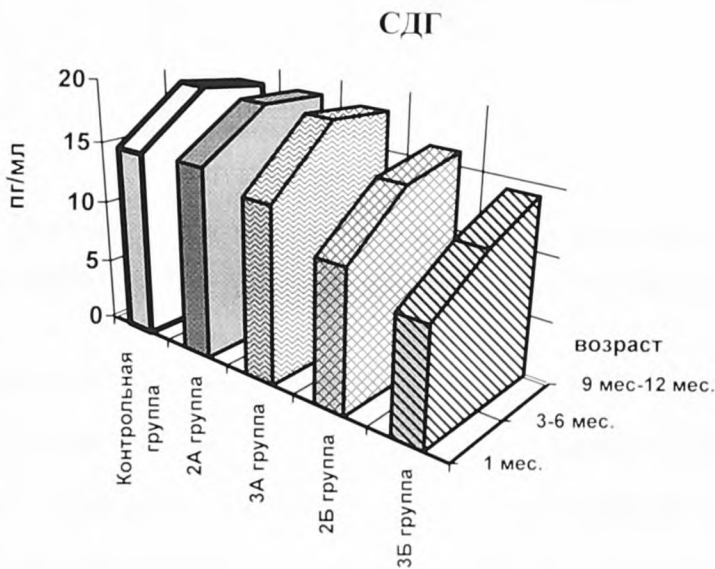


Рис. 52. Показатели ферментов клеточного энергообмена на фоне лечения препаратом Элькар в сочетании с ИВТ и в группах сравнения

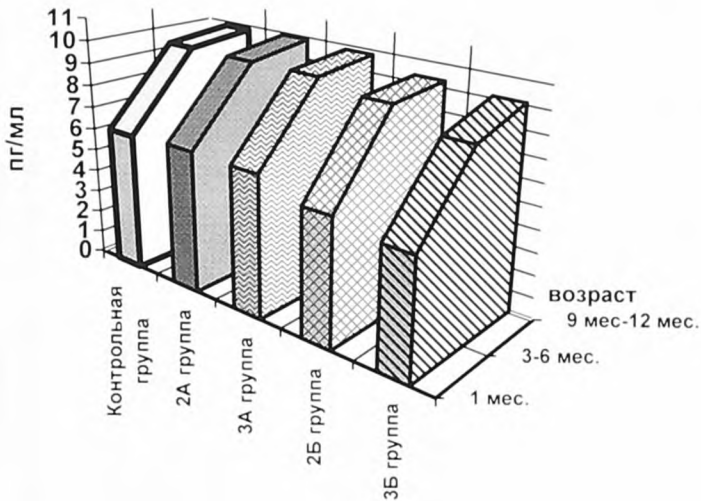
$\alpha$ -ГФДГ

Рис. 53. Показатели ферментов клеточного энергообмена на фоне лечения препаратом Элькар в сочетании с ИВТ и в группах сравнения

Применение в составе комплексного лечения ИВТ и препарата Элькар у детей с гипоксическим перинатальным поражением ЦНС позволило улучшить процессы трансформации пролимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки, блокировать процессы апоптоза с увеличением содержания ДНК в ядрах лимфоцитов (табл. 41).



Таблица 41

Сравнительная характеристика данных кариометрии в группах сравнения с учетом проводимой терапии

Возраст, мес. жизни	Группы наблюдения									Достоверность различий, ρ
	Получавших базисную терапию препарат Элькар+ИВТ		Получавших базисную терапию и препарат Элькар		Получавших базисную терапию и ИВТ		Получавших базисную терапию		Группа контроля, n= 50	
	2А n=34	3А n=32	2А n=34	3А n=31	2А n=34	3А n=32	2Б n= 36	3Б n= 36		
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	3510±23,1	3320±26,1	3300±21,1	3105±22,3	3400±25,8	3300±26,1	2990±12,9	2736±26,9	3365±27,3	1:3,1:7,1:9,2:4,2:8,4:6,3:7,4:8,7:9,8:9,4:9,1:5<0,001 3:5<0,004
3-6	3270±36,1	3200±33,1	3210±30,5	3020±33,5	3200±35,1	3080±24,0	3050±32,1	2900±31,4	3100±38,6	1:7,2:4,2:6,2:8,3:7,1:9<0,001 3:9<0,042
9-12	2980±28,1	3005±25,3	3000±28,1	2960±27,5	3000±28,1	2980±25,0	2890±30,8	2870±26,8	2900±24,8	2:8<0,001 1:7,1:9,6:9<0,033 2:9<0,006 3:7,3:9<0,011 4:8<0,023

Согласно данным таблицы 41, восстановление количества ДНК в ядрах лимфоцитов до уровня нормативных значений наблюдалось у больных в группах 2А и 3А в течение 3-6 месяцев, в отличие от групп сравнения с монотерапией и базисным лечением ( $p < 0,001$ ). По всем сравниваемым показателям кариометрии, сочетание ИВТ и препарата Элькар имело наибольший эффект в группе детей с тяжелой церебральной гипоксией ( $p < 0,05$ ).

В отличие от изолированной монотерапии, сочетанное применение ИВТ и препарата Элькар позволяет снизить частоту заболеваемости у детей, восстанавливает энергетический метаболизм иммунокомпетентных клеток, предупреждает развитие митохондриальной недостаточности, обладает иммуномодулирующим и нейромодулирующим эффектом, блокирует процессы апоптоза на фоне тяжелой церебральной гипоксии.

## **5.2. Корреляционные зависимости между иммунологическими, цитохимическими показателями и параметрами кариометрии на фоне разработанных методов лечения**

Анализ результатов исследований, проводимых в динамике в течение 1 года, показал наличие общих тенденций в изменениях иммунологических показателей, клеточного энергообмена и кариометрии на фоне включения в базисную терапию отдельно препарата Элькар, ИВТ и их сочетания.

На рисунках 54-57 дана оценка корреляционной зависимости между иммунологическими, цитохимическими показателями и параметрами кариометрии с учетом проводимой терапии.

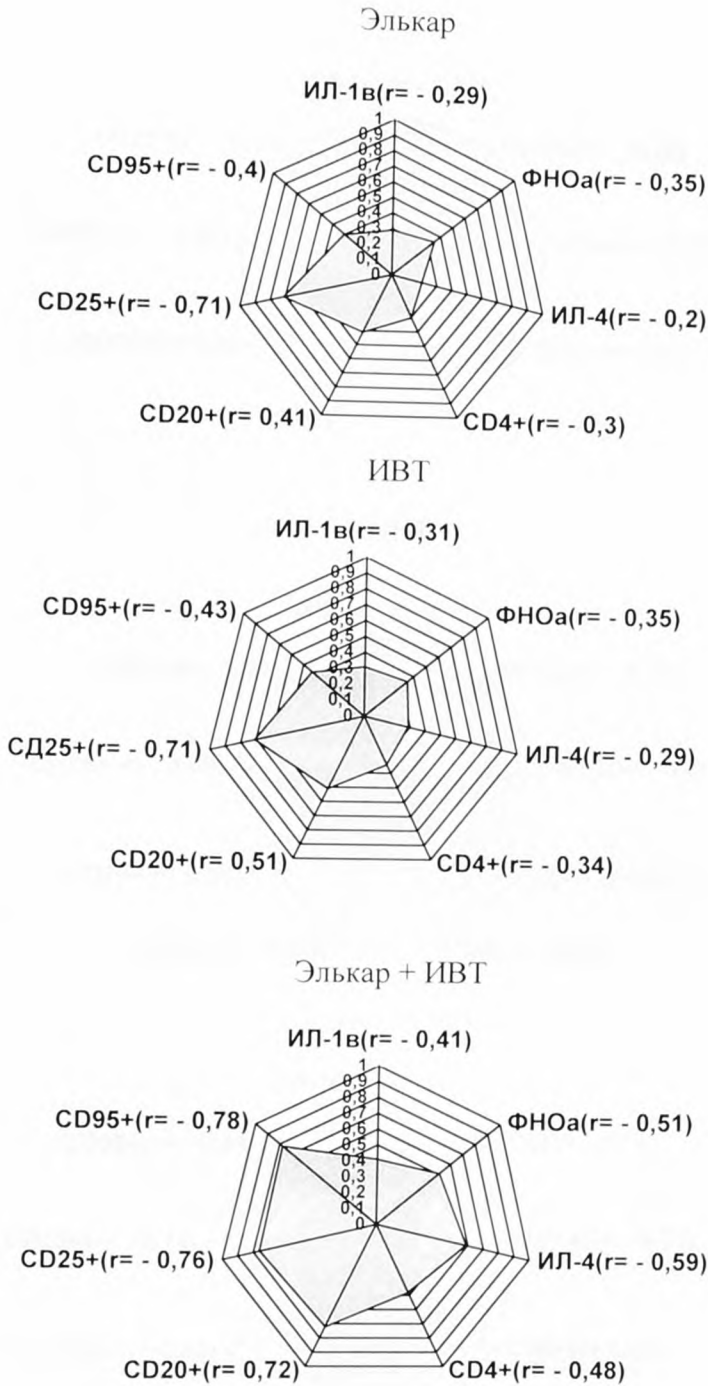
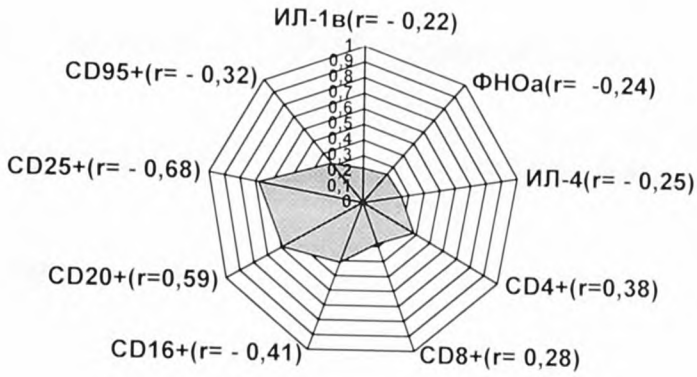
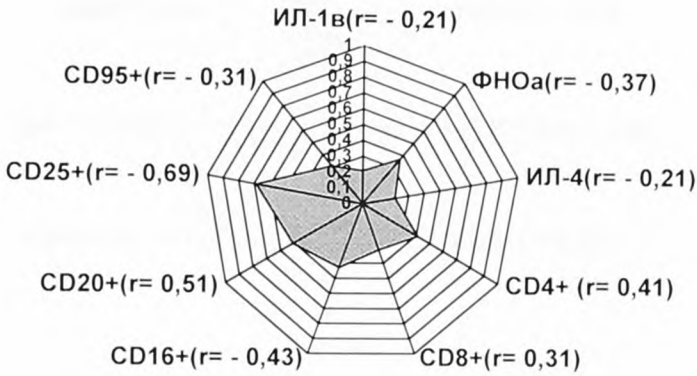


Рис. 54. Сравнительная характеристика корреляционных связей между иммуннограммой и проводимой терапией у детей с ППЦНС гипоксического генеза средней степени тяжести (группа 2А) в раннем восстановительном периоде

## Элькар



## ИБТ



## Элькар + ИБТ

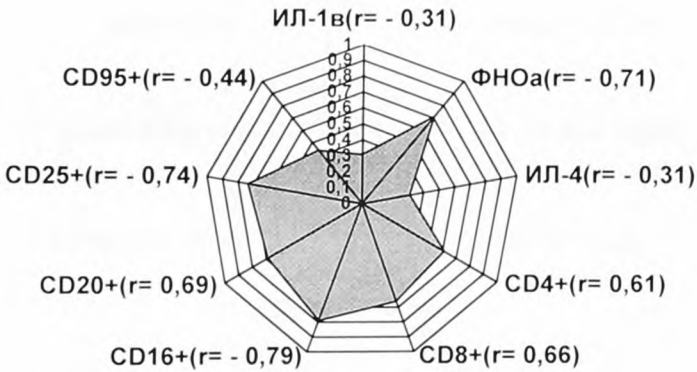
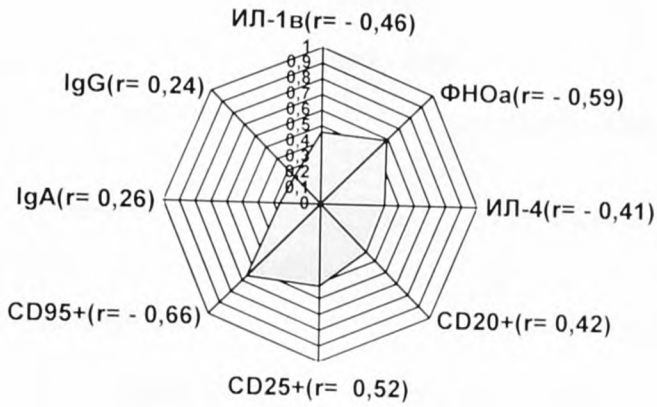
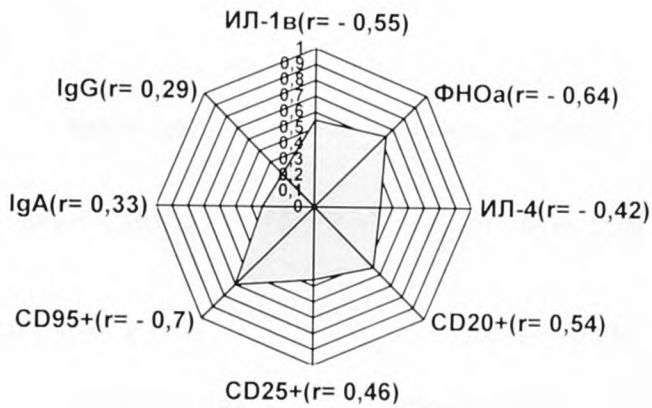


Рис. 55. Сравнительная характеристика корреляционных связей между иммуннограммой и проводимой терапией у детей с ППЦНС гипоксического генеза тяжелой степени (группа 3А) в раннем восстановительном периоде

## Элькар



## ИБТ



## Элькар + ИБТ

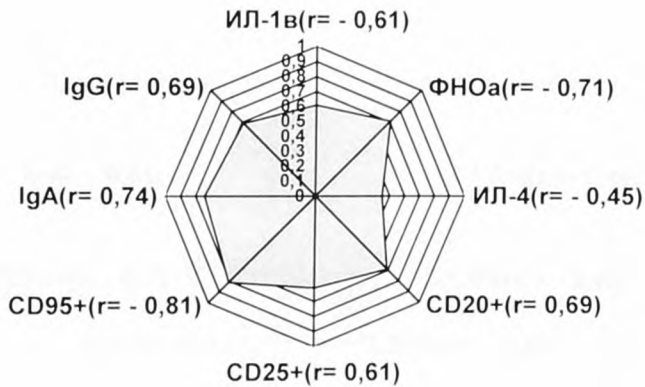


Рис. 56. Сравнительная характеристика корреляционных связей между иммуннограммой и проводимой терапией у детей с ППЦНС гипоксического генеза средней степени тяжести (группа 2А) в позднем восстановительном периоде

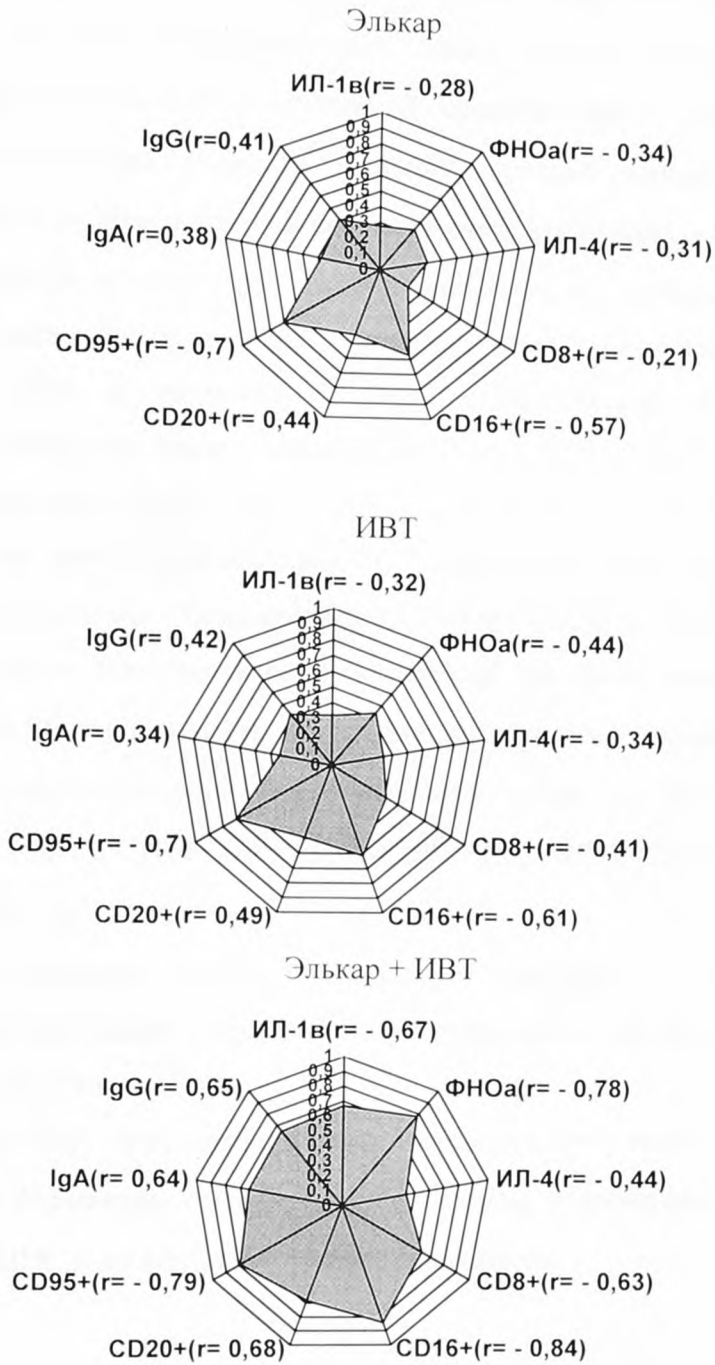


Рис. 57. Сравнительная характеристика корреляционных связей между иммуннограммой и проводимой терапией у детей с ППЦНС гипоксического генеза тяжелой степени (группа 3А) в позднем восстановительном периоде



Данные, представленные на рисунках 54-57, свидетельствуют о наличии наиболее сильных корреляционных связей между иммунологическими показателями и проводимой сочетанной терапией (ИБТ + Элькар) у детей с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой и средней степени тяжести (2А и 3А группы) в раннем и позднем восстановительном периодах (при  $p < 0,05$ ).

У детей 2А группы в раннем восстановительном периоде наблюдались наиболее выраженные (сильные) обратные корреляционные связи между терапией ИБТ в сочетании с препаратом Элькар и следующими иммунологическими показателями: CD95+ ( $r = -0,78$ ), CD25+ ( $r = -0,76$ ), и прямая (положительная) связь CD20+ ( $r = 0,72$ ) ( $p < 0,05$ ). На фоне монотерапии препаратом Элькар и ИБТ отмечалась также обратная сильная корреляционная связь с показателями CD20+ ( $r = -0,71$ ) ( $p < 0,05$ ).

В позднем восстановительном периоде на фоне комбинированной терапии сохранились тесные корреляционные связи в группах 2А и 3А, которые особенно наглядно представлены в группе 3А: ИЛ-1 $\beta$  ( $r = -0,67$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = -0,78$ ), CD16+ ( $r = -0,84$ ), CD95+ ( $r = -0,79$ ), CD8+ ( $r = -0,63$ ) и IgG ( $r = +0,65$ ), IgA ( $r = +0,64$ ), CD20+ ( $r = +0,68$ ).

Таким образом, препарат Элькар в сочетании с ИБТ обладает иммуномодулирующим эффектом, предупреждает развитие вторичной иммунной недостаточности.

На рис. 58-61 представлены корреляционные связи между показателями активности ферментов клеточного энергообмена и проводимой терапией у детей с ППЦНС в зависимости от тяжести процесса.

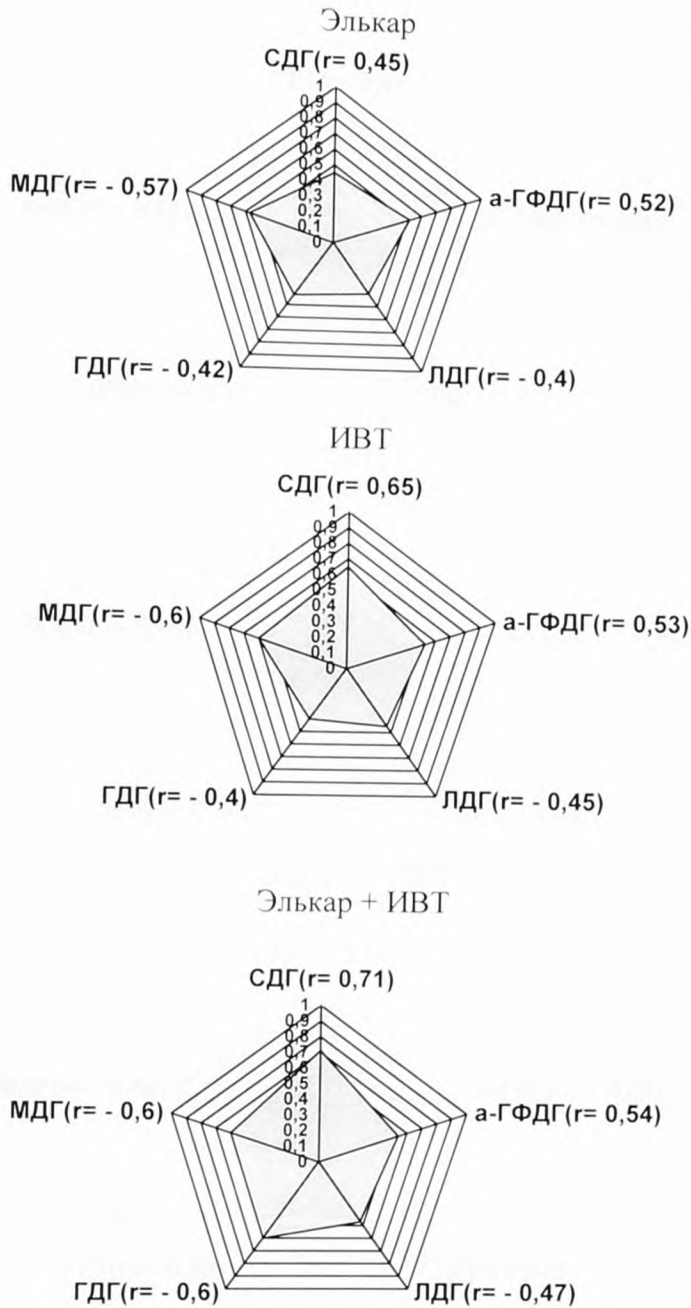
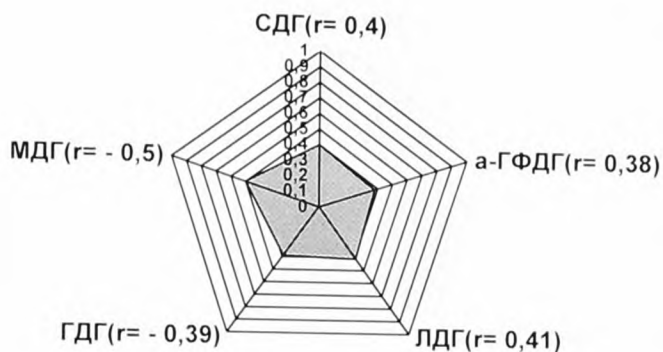
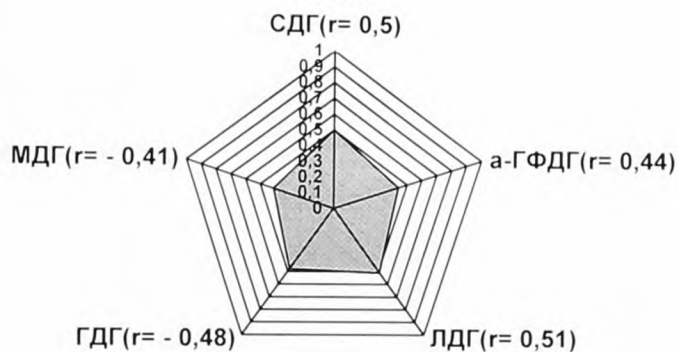


Рис. 58. Сравнительная характеристика показателей ферментов энергообмена и проводимой терапией детей с ППЦНС гипоксического генеза средней степени тяжести (группа 2А) в раннем восстановительном периоде

## Элькар



## ИВТ



## Элькар + ИВТ

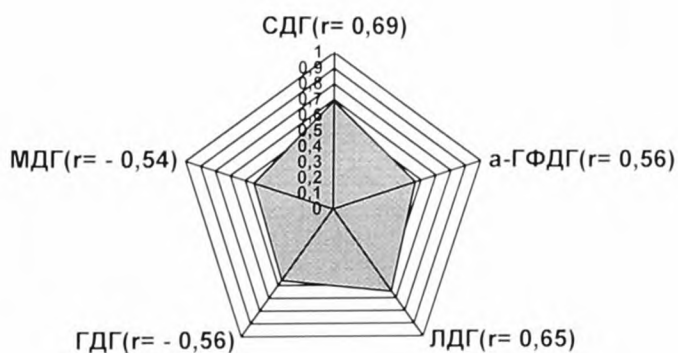


Рис. 59. Сравнительная характеристика показателей ферментов энергообмена и проводимой терапией детей с ППЦНС гипоксического генеза тяжелой степени (группа 3А) в раннем восстановительном периоде

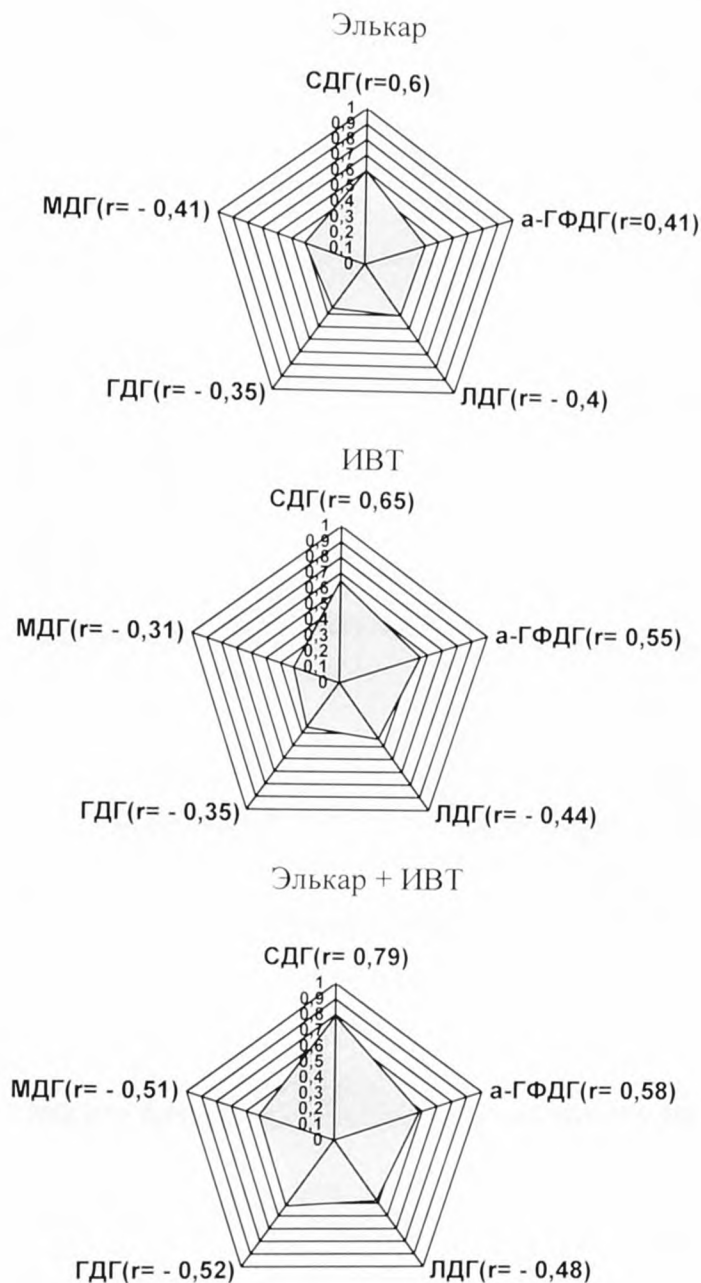
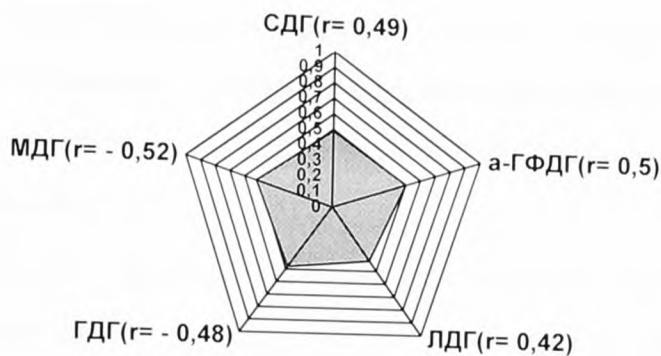
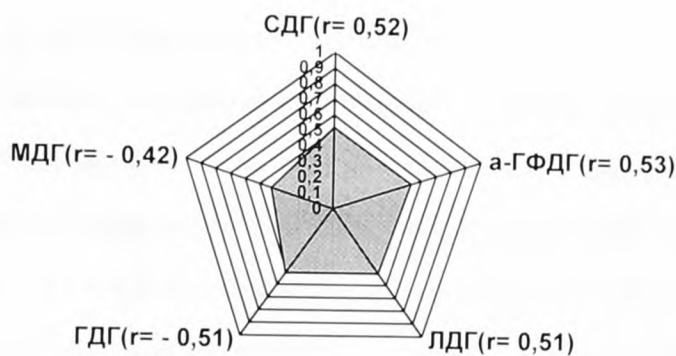


Рис. 60. Сравнительная характеристика показателей ферментов энергообмена и проводимой терапией детей с ППЦНС гипоксического генеза средней степени тяжести (группа 2А) в позднем восстановительном периоде

## Элькар



## ИВТ



## Элькар + ИВТ

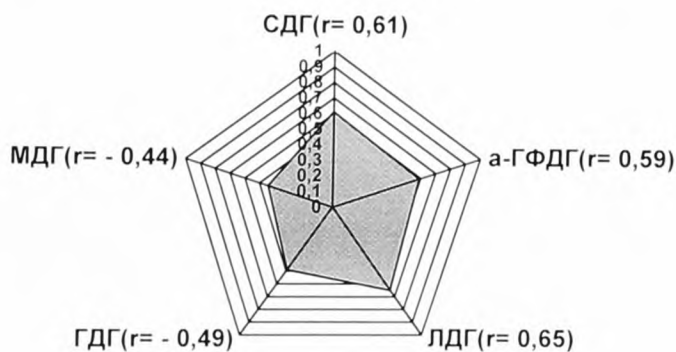


Рис.61. Сравнительная характеристика показателей ферментов энергообмена и проводимой терапией детей с ППЦНС гипоксического генеза тяжелой степени (группа 3А) в позднем восстановительном периоде

Как следует из рисунков 58 и 61, у детей 2А группы в раннем и позднем восстановительном периодах обнаружены наиболее сильные прямые связи между комбинированной терапией и показателями активности ферментов СДГ ( $r = +0,71$ ,  $r = +0,79$ ) и  $\alpha$ -ГФДГ ( $r = 0,54$ ,  $r = 0,58$ ) и обратные с ГДГ ( $r = -0,64$ ,  $r = -0,58$ ) (при  $p < 0,05$ ).

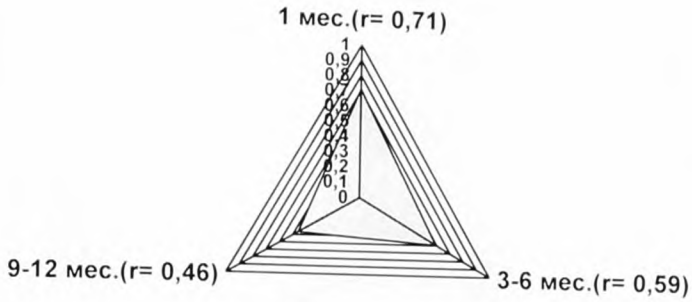
У детей 3А группы, особенно в позднем периоде, прямые корреляционные связи были достаточно сильными и демонстрировали повышение активности ферментов СДГ ( $r = 0,61$ ),  $\alpha$ -ГФДГ ( $r = 0,59$ ), ЛДГ ( $r = 0,65$ ) на фоне комбинированной терапии.

Таким образом, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ наиболее эффективно влияет на восстановление клеточного метаболизма и предупреждает развитие вторичной митохондриальной недостаточности.

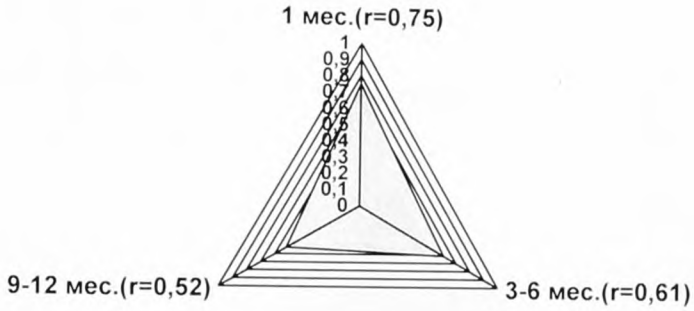
На рис. 62 - 63 представлены корреляционные связи между показателями кариометрии и проводимой терапией у детей с ППЦНС в зависимости от тяжести процесса в течение года.



## Элькар



## ИВТ



## Элькар + ИВТ

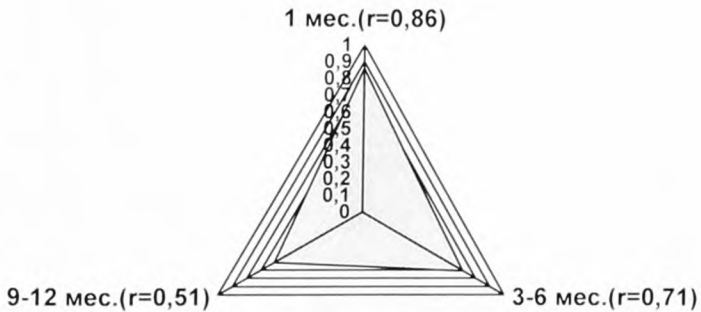
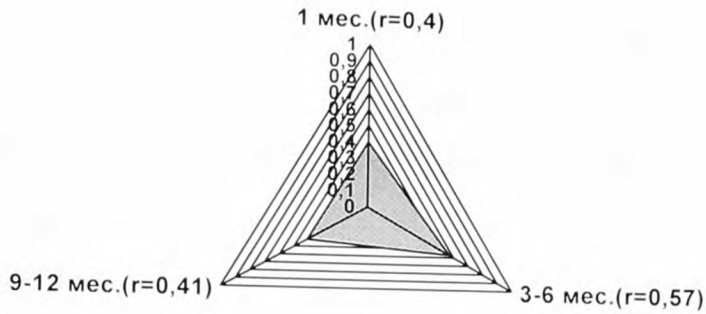
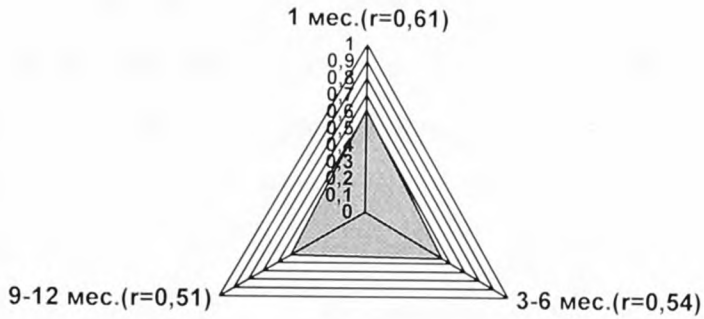


Рис.62. Сравнительная характеристика между показателями кариометрии и проводимой терапией детей с ППЦНС гипоксического генеза средней степени тяжести (2А) в раннем и позднем восстановительных периодах

## Элькар



## ИВТ



## Элькар + ИВТ

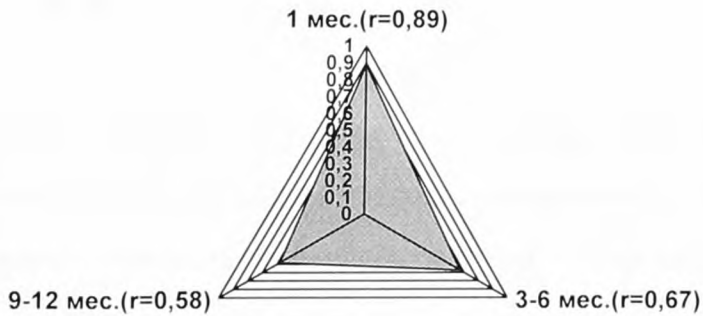


Рис.63. Сравнительная характеристика между показателями кариометрии и проводимой терапией детей с ППЦНС гипоксического генеза тяжелой степени (3А) в раннем и позднем восстановительных периодах

Согласно рисункам 62 и 63, на всех этапах наблюдения в группах сравнения обнаружена сильная прямая корреляционная связь между назначением препарата Элькар, ИВТ, их сочетанием, и показателями кариометрии, но наиболее сильная прямая связь определялась при применении комбинированной терапии у детей в группе 2А и 3А ( $r=0,86$ ,  $r=0,89$ ) в раннем восстановительном периоде и в возрасте 9-12 мес. ( $r=0,61$ ,  $r=0,58$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у детей 2А и 3А групп наиболее значимые результаты с нормализацией показателей количественного содержания ДНК в ядрах лимфоцитов отмечались в течение первых 6 месяцев жизни при включении в комплекс терапии препарата Элькар в комбинации с ИВТ, что позволяет стабилизировать процессы трансформации пролимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки и блокировать механизмы апоптоза.

### Резюме

Проведенное динамическое сопоставление неврологического, соматического статуса, иммунологических показателей, ферментативной активности лимфоцитов, количественного содержания ДНК в ядрах иммунокомпетентных клеток, свидетельствует о преимущественном положительном влиянии предлагаемого метода лечения детей с гипоксическим поражением ЦНС различной степени тяжести. Разработанный метод лечения способствует восстановлению клеточной энергетики, улучшает нейродинамические процессы, предупреждает развитие вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности, модулирует цитокиновые реакции, блокирует процессы апоптоза, улучшает функциональную активность транспортных и ферментативных систем.

## ГЛАВА 6. ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЛЯ ПРОГНОЗА ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 6.1. Алгоритм оценки тяжести состояния детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы с применением математического метода дискриминантного анализа

В процессе дискриминантного анализа разработан алгоритм решающего правила классификации (или прогноза состояния), с помощью которого можно определить принадлежность больных по тяжести состояния на каждом этапе, регламентированного условиями исследования (от 1-3 дня - до 3-х лет). Определена сравнительная информативность каждого признака и вероятность прогноза по совокупности признаков.

Всего проанализировано 160 параметров, при этом определены значимые отличия между группами наблюдения по 19 клинико-анамнестическим показателям и 29 иммунологическим, нейробиохимическим показателям активности ферментов клеточного энергообмена и кариометрии.

Для удобства статистической обработки и интерпретации данных исследуемые показатели представлены в таблице 42 в виде следующих обозначений:

Таблица 42

Исследуемые показатели и их обозначения

№	Показатели	Обозначение	№	Параметры	Обозначение
I	II	III	IV	V	VI
1	НСЕ в крови (мкг/л)	X1	19	IgA (г/л)	X19
2	ИЛ-1β в крови (пг/мл)	X2	20	IgG (г/л)	X20
3	ИЛ-4 в крови(пг/мл)	X3	21	IgM (г/л)	X21
4	ИЛ-6 в крови(пг/мл)	X4	22	Кариометрия (усл. ед.)	X22
5	ФНО-α в крови(пг/мл)	X5	23	α -ГФДГ(усл. ед.)	X23
6	Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)	X6	24	МДГ(усл. ед.)	X24
7	Эозинофилы( $\times 10^9$ /л)	X7	25	ЛДГ(усл. ед.)	X25
8	Нейтрофилы( $\times 10^9$ /л)	X8	26	СДГ(усл. ед.)	X26
9	Моноциты( $\times 10^9$ /л)	X9	27	ГДГ(усл. ед.)	X27
10	Лимфоциты( $\times 10^9$ /л)	X10	28	Кортизол в крови (нмоль/л)	X28

Продолжение таблицы 42

I	II	III	IV	V	VI
11	CD3+ ( $\times 10^9$ /л)	X11	29	Кортизол в ликворе (нмоль/л)	X29
12	CD16+ ( $\times 10^9$ /л)	X12	30	НСЕ в ликворе (мкг/л)	X30
13	CD20+ ( $\times 10^9$ /л)	X13	31	ИЛ-1 $\beta$ в ликворе (пг/мл)	X31
14	CD4+ ( $\times 10^9$ /л)	X14	32	ИЛ-4 в ликворе (пг/мл)	X32
15	CD8+ ( $\times 10^9$ /л)	X15	33	ИЛ-6 в ликворе (пг/мл)	X33
16	CD4+ / CD8+	X16	34	ФНО- $\alpha$ в ликворе (пг/мл)	X34
17	CD25+ ( $\times 10^9$ /л)	X17	35	IgE (МЕ/мл)	X35
18	CD95+ ( $\times 10^9$ /л)	X18			

В неонатальном периоде определены значимые отличия между группами наблюдения по следующим показателям специальных методов исследования: X1, X2, X3, X4, X5, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X20, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34.

Отличия указанных признаков в сравниваемых группах подтверждаются результатами применения непараметрического U-критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

В таблице 43 представлены данные об информативности клинико-анамнестических признаков и диагностические значения коэффициентов.

Таблица 43

Информативность клинико-анамнестических признаков и диагностические коэффициенты в неонатальном периоде

№	Признак	Шифр	Коэффициент информативности
I	II	III	IV
1	Курение матери	У 1	0,41
2	ХФПН	У 2	0,52
3	Поздние гестозы	У 3	0,45
4	Обвитие пуповиной	У 4	0,38
5	Мекониальные воды с аспирацией	У 5	0,42
6	Аномалия родовой деятельности	У 6	0,35
7	Длительный безводный период	У 7	0,46
8	Кесарево сечение (экстренное)	У 8	0,42
9	ИВЛ (5-7 дней)	У 9	0,59
10	СДР	У 10	0,61
11	Апгар на 1 мин. меньше 5 баллов	У11	0,39
12	Апгар на 5 мин. меньше 6 баллов	У12	0,24
13	Ишемия I ст. на НСГ	У13	0,40
14	Ишемия II ст. на НСГ	У 14	0,49
15	Ишемия III ст. на НСГ	У 15	0,57

Продолжение таблицы 43

I	II	III	IV
16	Морфонезрелость на НСГ	У 16	0,31
17	ВЖК I ст.	У17	0,21
18	ВЖК II ст.	У18	0,42
19	ВЖК III ст.	У19	0,56

Применение дискриминантного анализа позволило построить следующий алгоритм (решающее правило классификации) отнесения каждого ребенка к той или другой группе степени тяжести (на каждом этапе наблюдения).

$$D1 = K1 \times X1 + K1 \times X2 + K1 \times X3 + \dots + K1 \times X27 + K1 \times X29 + \text{const.}$$

$$D2 = K2 \times X1 + K2 \times X2 + K2 \times X3 + \dots + K2 \times X27 + K2 \times X29 + \text{const.}$$

$$D3 = K3 \times X1 + K3 \times X2 + K3 \times X3 + \dots + K3 \times X27 + K3 \times X29 + \text{const.}$$

Если  $D1 < 0$ ,  $D2 < 0$ ,  $D3 > 0$  то ребенок относится к группе 1.

Если  $D1 > 0$ ,  $D2 > 0$ ,  $D3 > 0$  то ребенок относится к группе 2.

Если  $D1 > 0$ ,  $D2 > 0$ ,  $D3 < 0$  то ребенок относится к группе 3.

Если  $D1 < 0$ ,  $D2 < 0$ ,  $D3 < 0$  то ребенок относится к группе 4.

$X1$ ,  $X2$ ,  $X3$ , и т.д. – это значения признаков у ребенка на данном этапе обследования.

$K1$ ,  $K2$ ,  $K3$  – коэффициенты по группам 1, 2, 3, по каждому информативному признаку.

По формуле  $dk = \text{sgt} (D1 - C14)^2 + (D2 - C24)^2 + (D3 - C34)^2$  рассчитывается также отличие от здоровых детей по тяжести состояния для конкретного ребенка на данном этапе исследования.

Таблица 44

Критерии отличия по тяжести состояния групп 1, 2, 3 от группы здоровых в неонатальном периоде

Группы	Значение	1-3 дня	5-7 дней	1 месяц
1-я	d 14	21,49	25,3	16,19
2-я	d 24	64,87	76,56	27,58
3-я	d 34	97,54	114,59	58,14

Формула расчета

$$d\ 14 = \text{sqrt} (c11-c14)^2 + (c21-c24)^2 + (c31-c34)^2$$



$$d_{24} = \sqrt{(c_{12}-c_{14})^2 + (c_{22}-c_{24})^2 + (c_{32}-c_{34})^2}$$

$$d_{44} = \sqrt{(c_{13}-c_{14})^2 + (c_{23}-c_{24})^2 + (c_{33}-c_{34})^2}$$

sqrt= корень квадратный

Использованы координаты центры группирования в группах 1, 2, 3, контроля на дискриминантной плоскости.

Представляем клинический пример, демонстрирующий технологию математического определения степени тяжести гипоксического поражения ЦНС, с помощью метода дискриминантного анализа.

#### Клинический пример 1.

В., мальчик, 3-и сутки жизни. История болезни № 1081. Ребенок от 2-й беременности, 1-х родов. Роды в сроке 38 недель беременности, естественные, в головном предлежании, слабость родовой деятельности, длительный безводный период – 14 часов 20 мин. Масса тела при рождении – 3280,5 г. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов на 1-5 минутах. Общемозговой и очаговой симптоматики нет. Отмечалась незначительная мышечная гипотония, гипорефлексия. Со стороны черепных нервов отклонений не было. Рефлексы орального и спинального автоматизма незначительно снижены. Соматических отклонений нет. Выписан на 4-е сутки домой. На 1-3-й день жизни зафиксированы следующие значения информативных показателей (признаков) (табл. 45).

Таблица 45

Характеристика значимых информативных показателей для ребенка В.

Обозначения	Показатели	Значения показателей
I	II	III
X1	НСЕ в крови	18,5 мкг/л
X2	ИЛ-1β в крови	11,1 пк/мл
X3	ИЛ-4 в крови	58,8 пк/мл
X4	ИЛ-6 в крови	20,0 пк/мл
X5	ФНО-α в крови	14,9 пк/мл
X10	Лимфоциты	$4,25 \times 10^9/\text{л}$
X11	CD3+	$3,4 \times 10^9/\text{л}$
X12	CD16+	$0,16 \times 10^9/\text{л}$
X14	CD4+	$2,2 \times 10^9/\text{л}$
X15	CD8+	$1,2 \times 10^9/\text{л}$

I	II	III
X16	CD4+/ CD8+	$1,2 \times 10^9/\text{л}$
X22	кариометрия	3040,1 отн.ед
X23	$\alpha$ -ГФДГ	11,0 усл.ед
X24	МДГ	11,1 усл.ед
X25	ЛДГ	12,7 усл.ед
X26	СДГ	14,0 усл.ед
X27	ГДГ	10,9 усл.ед
Обозначения	Показатели	Коэффициент информативности
Y6	Аномалия родовой деятельности	0,35
Y6	Длительный безводный период	0,46

По формулам для расчета значений дискриминантных функций получаем:  $D1 = -31,91 < 0$ ;  $D2 = -3,23 < 0$ ;  $D3 = 9,21 > 0$ ;  $dk = 21,00$ . Ребенок В. по тяжести состояния относится к группе 1, тяжесть состояния (21,00) близка к средней для группы 1 (21,49).

Эффективность правила определения тяжести состояния по значениям признаков на 1-3-й день жизни для 2-й группы составляет 100%.

Анализ сравнительной информативности признаков показал, что на 1-3 день жизни наиболее значимыми параметрами для определения тяжести состояния были: НСЕ (X1), ИЛ4 (X3), ФНО- $\alpha$  (X5), ИЛ-1 $\beta$  (X2), моноциты (X9), кариометрия (X22), СДГ (X26), CD8+ (X15), CD95+ (X18), CD4+ (X14).

Тяжесть состояния группы 3 на 1-3 день жизни, помимо перечисленных информативных признаков, включает параметры определения ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ6 в крови и ликворе (X2, X4, X5, X31, X33, X34), НСЕ в крови и ликворе (X1, X30), CD25+ (X17), CD95+ (X18), CD16+ (X12), СДГ (X26), ЛДГ (X25).

Аналогичный анализ оценки состояния здоровья и определение степени тяжести проведены по совокупности признаков, имеющих существенные отличия между группами на 5-7 день и 1 месяц.

Отличия по тяжести церебральной ишемии в группах 1, 2, 3 от группы здоровых определены по формулам, описанным ранее.

Клинический пример 2.

И., девочка, возраст 1 месяц. Находилась в отделении патологии новорожденных. История болезни № 3245. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Роды в срок, 38 недель беременности, оперативные (экстренное кесарево сечение). Поздний гестоз. Курение во время беременности, ХФПН, длительный безводный период 18 час 20 мин. Слабость родовой деятельности. По шкале Апгар на 1-й минуте - 5 баллов, на 5-й - 6 баллов. СДР (без ИВЛ) в первые сутки («Oxidom»). Масса тела при рождении 2820 г, рост – 49 см. СЗВУР I степени, гипотрофический вариант. Синдром угнетения со снижением двигательной активности, мышечной гипотрофией, снижением рефлексов орального и спинального автоматизма в течение 10 дней, затем появились признаки синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Черепные нервы без патологии. По данным НСГ (5-7 день) ишемия II степени, признаки морфонеurezрелости, ВЖК II степени слева. НСГ на 28 день жизни: дилатация левого бокового желудочка, зоны ишемии сохранились. К 28 дню появились клинические признаки гипертензионного синдрома.

В 1 месяц у ребенка И. определены следующие значения информативных признаков (табл. 46)

Таблица 46

Характеристика значимых информативных показателей для ребенка И.

Обозначения	Показатели	Значения показателей
I	II	III
X1	НСЕ в крови	42,8 мкг/л
X2	ИЛ-1 $\beta$ в крови	39,0 пк/мл
X3	ИЛ-4 в крови	55,8 пк/мл
X5	ФНО- $\alpha$ в крови	74,1 пк/мл
X13	CD20+	$0,87 \times 10^9$ /л
X14	CD4+	$3,32 \times 10^9$ /л
X16	CD4+/ CD8+	$3,2 \times 10^9$ /л
X20	IgG	7,32 г/л
X22	кариометрия	2950,1 отн.ед
X23	$\alpha$ -ГФДГ	5,98 усл.ед
X24	МДГ	14,8 усл.ед
X26	СДГ	14,2 усл.ед
X27	ГДГ	10,9 усл.ед
X28	Кортизол в крови	330,2 нмоль/л

<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Обозначения</b>	<b>Показатели</b>	<b>Коэффициент информативности</b>
Y6	Аномалия родовой деятельности	0,35
Y14	Ишемия II ст.	0,49
Y16	Морфонеurezрелость на НСГ	0,31
Y18	ВЖК II ст.	0,42

Используя значимые информативные признаки для 1 месяца жизни у новорожденных с патологией ЦНС и коэффициенты решающего правила классификации, ребенок был отнесен к группе 2 (средняя степень тяжести гипоксического поражения ЦНС) D2.

Используя формулу расчета отличия от здоровых детей, по тяжести состояния для конкретного ребенка И. определили  $dk = 35,95$ .

Следовательно, ребенок И. по тяжести состояния относится к группе 2, и внутри группы тяжесть состояния близка к средней, но не полностью ей соответствует. Ребенку И. в 1 месяц жизни поставлен диагноз: ППЦНС ишемически-геморрагического генеза, ранний восстановительный период, гипертензионно-гидроцефальный синдром. Анемия.

Ребенок требует продолжительного наблюдения и лечения.

## **6.2. Прогнозирование тяжести состояния и исходов заболевания с демонстрацией применения математического метода дискриминантного анализа**

Методом дискриминантного анализа определены следующие правила прогноза тяжести патологии и принадлежность данного пациента к той или иной группе по значениям признаков, известным в предшествующий период.

Данные в 1-3 день → прогноз на 5-7 день и т.д.

Если известны значения признаков данного пациента в 1-3 день с момента рождения, то на 5-7 день группы принадлежности 1, 2, 3 или контрольная группа определяются по следующему правилу: определяются значения дискриминантных функций D1, D2 и D3 на 1-3 день.

$$D1 = \sum K1i * Xi + CONSTANT1$$

$$D2 = \sum K2i * Xi + \text{CONSTANT}2$$

$$D3 = \sum K1i * Xi + \text{CONSTANT}3$$

Здесь  $K1i$ ,  $K2i$ ,  $K3i$  – весовые коэффициенты, на которые умножаются значения соответствующих признаков  $Xi$ . Затем определяют координаты центров группирования в группах на дискриминантной плоскости и расстояние от точки с координатами ( $D1$ ,  $D2$ ,  $D3$ ) конкретного пациента до центров группирования, как это представлено ранее. Далее эти показатели умножаем на значения коэффициентов прогноза, полученных расчетным путем по данным базовой выборки на всем этапе наблюдения (1-3 дня - 3 года) для каждой из групп.

### Клинический пример 3.

Ребенок Т., девочка. История болезни №1284. 5-й день жизни. Находилась в отделении реанимации на ИВЛ. Мать курит в течение 5 лет. Во время беременности - анемия, поздний гестоз. Длительный безводный период – 23 часа 15 минут. Позднее поступление в роддом. Экстренное кесарево сечение. Масса тела при рождении 3805 г, длина тела – 51 см. На 1-й мин. и на 5-й мин. по шкале Апгар 0-1 балла, на ИВЛ с рождения (в течение 6 суток). РДС II типа. Кома. Парентеральное питание. По данным НСГ - ишемия III ст.

На 5 день жизни у ребенка Т. зафиксированы следующие значения информативных признаков (табл. 47)

Таблица 47

Характеристика значимых информативных показателей для ребенка Т.

Обозначения	Показатели	Значения показателей
I	II	III
X1	НСЕ в крови	75,1 мкг/л
X2	ИЛ-1 $\beta$ в крови	88,1 пк/мл
X3	ИЛ-4 в крови	189,2 пк/мл
X4	ИЛ-6 в крови	6,1 пк/мл
X5	ФНО- $\alpha$ в крови	160,5 пк/мл
X11	CD3+	$2,8 \times 10^9$ /л
X12	CD16+	$0,38 \times 10^9$ /л

I	II	III
X13	CD20+	$0,31 \times 10^9/\text{л}$
X14	CD4+	$1,45 \times 10^9/\text{л}$
X15	CD8+	$0,85 \times 10^9/\text{л}$
X16	CD4+/ CD8+	$1,7 \times 10^9/\text{л}$
X17	CD25+	$0,42 \times 10^9/\text{л}$
X18	CD95+	$0,54 \times 10^9/\text{л}$
X22	кариометрия	905,1 отн.ед
X23	$\alpha$ -ГФДГ	5,0 усл.ед
X24	МДГ	18,1 усл.ед
X25	ЛДГ	10,5 усл.ед
X26	СДГ	5,95 усл.ед
X27	ГДГ	18,1 усл.ед
X28	Кортизол в крови	98,8 нмоль/л
X30	НСЕ в ликворе	189,5 мкг/л
X31	ИЛ-1 $\beta$ в ликворе	11,8 пк/мл
X33	ИЛ-6 в ликворе	10,8 пк/мл
X34	ФНО- $\alpha$ в ликворе	124,5 пк/мл
Обозначения	Показатели	Коэффициент информативности
Y1	Курение матери	0,41
Y3	Поздний гестоз	0,45
Y7	Длительный безводный период	0,46
Y8	Кесарево сечение (экстренное)	0,42
Y9	ИВЛ	0,59
Y10	СДР	0,61
Y11	Апгар на 1 мин. меньше 5 баллов	0,39
Y15	Ишемия III ст. на НСГ	0,57

Вычисляем значения дискриминантных функций по формуле

$$D1_T = \Sigma(X_i \times K_i) + \text{const} = 75,10 \times \dots + \dots + \dots = 65,8$$

$$D2_T = \Sigma(X_i \times K_i) + \text{const} = 75,10 \times \dots + \dots + \dots = -12,4$$

$$D3_T = \Sigma(X_i \times K_i) + \text{const} = 75,10 \times \dots + \dots + \dots = 2,8$$

где  $K_{i1}, \dots, K_{i27}$  – весовые коэффициенты для каждого из показателей  $X_1, \dots, X_{27}$  трех дискриминантных функций  $D1_T, D2_T, D3_T$ .

Сравнение значений дискриминантных функций позволяет отнести ребенка Т. к группе 3 (дети с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой степени).



Вычисляем расстояние точки Т до начала координат по формуле

$dT = \sqrt{(D1_T \times D1_T + D2_T \times D2_T + D3_T \times D3_T)} = 67,0$ , где  $\sqrt{\phantom{x}}$  – корень квадратный.

Расстояние центра для группы 3 до начала координат определено по аналогичной формуле и равно значению 69,3.

Для сравнения: Расстояние самого тяжелого пациента до начала координат = 65,9 (Первое место по тяжести).

Ребенок Т. по тяжести занимает 4 место и его расстояние до центра группирования составляет  $69,3 - 67,0 = 2,3$

По формуле прогноза на 1 год по стартовым данным 5 – 7 дня

$$d3^{1 \text{ год}} = 0,69 \times d3^{5-7 \text{ день}} = 2,3 \times 0,69 = 1,6$$

Расстояние центра для группы 3 от начала координат составляет 27,14 в 1 год. Расстояние точки Т до начала координат по состоянию на 1 год равно  $27,14 - 1,6 = 25,54$ .

Для сравнения: Расстояние самого тяжелого пациента до начала координат = 25,0 (Первое место по тяжести по состоянию на 1 год).

По представленному прогнозу ребенок Т. в 1 год будет занимать по тяжести 2 место среди 49 остальных пациентов группы с тяжелым поражением ЦНС.

В возрасте 12 месяцев ребенку поставлен диагноз: ДЦП, спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия.

Таким образом, применение решающего правила прогноза по стартовым показателям позволяет адекватно оценить исходы заболевания к одному году и на других этапах наблюдения.

Выводы.

1. С помощью дискриминантного анализа определена совокупность информативных признаков и правило (алгоритм) классификации тяжести патологии.

2. Определена совокупность показателей (признаков), достаточная для прогноза патологии и решающее правило прогноза, позволяющее с высокой

достоверностью определить принадлежность данного пациента к группе 1, группе 2 или группе 3 по стартовым данным.

### 6.3. Результаты парного корреляционного анализа данных специальных методов исследования у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в зависимости от степени тяжести

В данном разделе работы представлены значения коэффициентов корреляции между признаками внутри каждой группы (1, 2, 3, контрольной) на каждом этапе исследований в возрасте 1-3 дня до 3 года (табл.48).

Таблица 48

Парный корреляционный анализ данных

1-3 день							
Группы							
Группа 1 (n=50)		Группа 2 (n=50)		Группа 3 (n=50)		Группа контроля (n=50)	
Показатели	Kr	Показатели	Kr	Показатели	Kr	Показатели	Kr
X13 и X27	0,58	X1 и X2	0,58	X1 и X9	0,54	X14 и X16	0,88
X13 и X23	0,52	X1 и X5	0,62	X1 и X22	-0,52		
X13 и X26	0,57	X1 и X28	0,69	X1 и X5	0,64		
X28 и X26	0,71	X2 и X3	0,68	X1 и X28	0,81		
		X2 и X22	-0,74	X1 и X29	0,79		
		X2 и X28	0,64	X3 и X2	0,71		
		X3 и X28	0,69	X3 и X4	0,68		
		X5 и X22	-0,68	X5 и X9	0,57		
		X5 и X28	0,72	X5 и X28	0,77		
		X5 и X18	0,78	X5 и X22	-0,78		
		X5 и X15	0,55	X5 и X12	0,69		
		X9 и X22	-0,58	X9 и X22	-0,69		
		X18 и X22	-0,92	X12 и X2	0,66		
		X26 и X28	0,71	X18 и X22	-0,74		
		X28 и X23	0,66	X18 и X2	0,72		
		X28 и X27	0,72	X18 и X5	0,75		
				X28 и X1	0,76		
				X29 и X28	0,69		
				X30 и X1	0,79		

\* Kr-коэффициент корреляции

В 1 группе наблюдаются также многочисленные незначительные корреляционные связи

Как следует из таблицы 48, в возрасте 1-3 дня у детей 1 группы отмечалась положительная зависимость между показателями активности

ферментов лимфоцитов СДГ (X26),  $\alpha$ -ГФДГ (X23), ГДГ (X27) и CD20+ (X13); кортизола в крови (X28) и СДГ (X26), что соответствует физиологическим особенностям раннего периода адаптации на фоне церебральной гипоксии легкой степени.

При проведении корреляционного анализа выявлены связи между факторами, влияющими на формирование постгипоксических реакций «напряжения» в иммунной системе и активности клеточного энергообмена. У детей 2 группы корреляционный анализ показал, что на фоне повышения цитокин-индуцированных и цитокин-гормональных реакций наблюдались положительные связи между показателями НСЕ (X1) и ИЛ-1 $\beta$  (X2), ФНО- $\alpha$  (X5); между уровнем кортизола в крови (X28) и ИЛ-1 $\beta$  (X2), ФНО- $\alpha$  (X5), ИЛ-4 (X3) ( $p < 0,05$ ).

Активация стресс-системы с увеличением кортизола стимулирует энергетический метаболизм клетки, о чем свидетельствуют корреляции между X28 и СДГ (X26),  $\alpha$ -ГФДГ (X23), ГДГ (X27). Параллельно на фоне гипоксии цитокин-индуцированные процессы способствуют усилению цитотоксических клеток лимфоцитов CD8+ и CD95+ (активация Fas-индуцированного апоптоза). На это указывают положительные корреляции: ФНО- $\alpha$  (X5) и CD8+ (X15), ФНО- $\alpha$  (X5) и CD95+ (X18) ( $p < 0,05$ ).

У детей этой группы между содержанием ДНК в ядрах лимфоцитов (X22) и концентрацией ИЛ-1 $\beta$  (X2), ФНО- $\alpha$  (X5), моноцитов (X9), CD95+ (X18) выявлены отрицательные, достаточно сильные корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).

Анализ этих данных предполагает участие цитокин-зависимых реакций в процессах апоптоза на уровне иммунокомпетентной клетки (лимфоцит).

Приведенные в таблице 48 данные свидетельствуют о наличии сопоставимых парных корреляций у детей с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой степени, как и в группе 2, имеющих аналогичное объяснение патологического процесса. В отличие от 2-й группы они являлись более сильными, но с тем же знаком.

Доминантные корреляции наблюдались между цитокин-индуцированными и цитотоксическими реакциями. Появилась сильная корреляционная зависимость между содержанием кортизола в крови и ликворе кортизол (X28 и X29) и НСЕ в крови и ликворе (X1 и X30) ( $p < 0,05$ ).

На 5-7 день жизни у детей 1 группы имели место многочисленные незначимые корреляционные связи. Наиболее значимыми были прямые связи между X13 (CD20+) с показателями активности ферментов лимфоцитов X23 ( $\alpha$ -ГФДГ), X27 (ГДГ), X26 (СДГ), кариометрии X22, X11 (CD3+), X14 (CD4+)( $p < 0,05$ )(табл. 49).

Таблица 49

## Парный корреляционный анализ данных

5-7 дней							
Группы							
Группа 1 (n=50)		Группа 2 (n=50)		Группа 3 (n=50)		Группа контроля (n=50)	
Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
X13 и X26	0,58	X1 и X2	0,66	X1 и X5	0,81	X14 и X16	0,74
X13 и X23	0,53	X1 и X28	-0,74	X1 и X22	-0,75		
X13 и X27	0,59	X1 и X18	0,69	X1 и X28	-0,94		
X13 и X22	0,81	X2 и X15	0,68	X1 и X2	0,71		
X11 и X26	0,68	X3 и X11	0,69	X1 и X15	0,79		
X14 и X23	0,65	X3 и X13	0,72	X1 и X30	0,91		
		X5 и X15	0,69	X2 и X15	0,68		
		X11 и X26	0,81	X2 и X22	-0,76		
		X11 и X24	0,78	X2 и X12	0,75		
		X11 и X23	0,85	X2 и X28	-0,85		
		X11 и X27	0,87	X2 и X31	0,89		
		X11 и X13	0,62	X4 и X28	-0,67		
		X11 и X14	0,56	X4 и X15	0,73		
		X13 и X14	0,59	X4 и X12	0,67		
		X13 и X26	0,72	X4 и X1	0,84		
		X13 и X23	0,68	X5 и X15	0,71		
		X14 и X26	0,79	X5 и X22	-0,84		
		X14 и X24	0,82	X5 и X28	-0,79		
		X14 и X23	0,78	X9 и X22	-0,64		
		X14 и X27	0,9	X17 и X5	0,78		
		X18 и X5	0,71	X18 и X22	-0,85		
		X18 и X2	0,71	X18 и X5	0,96		
		X18 и X22	-0,72	X18 и X2	0,91		
		X18 и X28	-0,68	X18 и X28	-0,81		
		X28 и X2	-0,69	X22 и X26	0,67		
		X28 и X5	-0,71	X22 и X23	0,69		

Продолжение таблицы 49

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
		X9 и X22	-0,59	X22 и X25	0,75		
		X10 и X23	0,64	X28 и X22	0,82		
				X28 и X26	0,73		
				X28 и X23	0,72		
				X28 и X25	0,67		
				X23 и X27	-0,57		
				X26 и X24	-0,51		
				X26 и X27	-0,58		
				X28 и X29	0,61		
				X34 и X5	0,84		
				X32 и X3	0,78		
				X11 и X23	0,69		
				X11 и X26	0,71		
				X11 и X25	0,7		
				X14 и X23	0,74		
				X14 и X26	0,78		
				X14 и X25	0,71		

У детей 2 группы сохранились прежние корреляции большей силы, той же направленности, за исключением образовавшейся отрицательной связи между X28 (кортизол) и CD95+ (X18); X28 и X2 (ИЛ-1 $\beta$ ); X28 и X1 (НСЕ в крови); X28 и X5 (ФНО- $\alpha$ )( $p < 0,05$ ).

По-видимому, гиперактивные цитокин-индуцированные и цитотоксические реакции на фоне гипоксии по системе обратной связи снижают содержание кортизола в крови.

У детей с гипоксическим поражением средней степени тяжести отмечались сильные положительные корреляционные связи между субпопуляциями CD3+ (X11), CD4+ (X14), CD20+ (X13), лимфоцитами (X10) и активностью митохондриальных ферментов X23 ( $\alpha$ -ГФДГ), X24 (МДГ), X27 (ГДГ), X26 (СДГ) ( $p < 0,05$ ).

Как следует из таблицы 49, у детей 3 группы в остром периоде заболевания (5-7 день жизни) характеристика корреляционных связей по иммунологическим показателям ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, CD16+, CD8+, CD25+, CD95+ аналогична группе 2 и имеет более значимую силу, что объясняет тяжесть процесса, связанного с высокой цитокин-индуцированной и цитотоксической активностью. В отличие от 2 группы наблюдается

снижение активности метаболизма и энергообмена лимфоцитов (СДГ, ЛДГ,  $\alpha$ -ГФДГ), отсутствие компенсаторного лимфоцитоза (CD3+, CD4+ и CD20+). На это указывает наличие прямых корреляционных связей между этими показателями. В то же время появились более сильные прямые корреляционные связи между количеством ДНК в ядрах лимфоцитов (X22) и активностью ферментов лимфоцитов X26 (СДГ), X23 ( $\alpha$ -ГФДГ), X25 (ЛДГ), показателями кортизола в крови (X28), что, по-видимому, подтверждает влияние нарушения метаболизма клетки на процессы апоптоза через цитокин-опосредованные и цитокин-гормональные механизмы при тяжелой гипоксии ( $p < 0,05$ ). Между показателями X22 (кариометрия) и X2 (ИЛ-1 $\beta$ ), X5 (ФНО- $\alpha$ ), X18 (CD95+) зарегистрированы сильные отрицательные корреляции, которые косвенно свидетельствуют об активации процессов апоптоза на фоне тяжелой гипоксии.

У детей 3 группы на 5-7 день жизни на фоне низких показателей кортизола (X28) в крови наблюдались высокие концентрации НСЕ (в крови и ликворе), цитокинов-маркеров нейродегенеративных процессов. Установлены обратные корреляционные зависимости между показателями кортизола (X28) и НСЕ (X1), ИЛ-1 $\beta$  (X2), ФНО- $\alpha$  (X5), ИЛ-6 (X4) ( $p < 0,05$ ). Между показателями кортизола в крови и ликворе выявлена прямая корреляционная связь.

Значимые корреляционные зависимости у детей с гипоксическим перинатальным поражением ЦНС представлены в таблице 50.

Таблица 50

## Парный корреляционный анализ данных

1 месяц							
Группы							
Группа 1 (n=50)		Группа 2 (n=50)		Группа 3 (n=50)		Группа контроля (n=50)	
Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
X14 и X16	0,89	X1 и X5	0,78	X1 и X22	-0,89	X14 и X16	0,98
		X2 и X22	-0,8	X1 и X5	0,86		
		X5 и X22	-0,72	X1 и X2	0,63		
		X13 и X22	0,69	X1 и X28	-0,66		



Продолжение таблицы 50

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
		X14 и X27	0,66	X2 и X22	-0,9		
		X18 и X22	-0,64	X2 и X19	0,75		
		X18 и X5	0,54	X5 и X22	-0,85		
		X28 и X26	0,51	X5 и X9	-0,89		
		X28 и X1	-0,79	X10 и X26	0,92		
				X10 и X23	0,84		
				X10 и X25	0,71		
				X12 и X22	-0,64		
				X13 и X22	0,86		
				X15 и X2	-0,71		
				X15 и X5	-0,83		
				X17 и X22	-0,66		
				X18 и X22	-0,91		
				X18 и X2	0,95		
				X22 и X26	0,94		
				X22 и X23	0,9		
				X22 и X25	0,71		
				X22 и X28	0,96		
				X28 и X23	0,8		
				X28 и X26	0,82		
				X29 и X30	0,69		
				X26 и X13	0,79		

В I группе наблюдаются многочисленные незначительные корреляционные связи

Согласно данным таблицы 50, в дальнейшем, к 1 месяцу жизни, количество корреляционных связей во 2 группе уменьшилось, и стабильными оставались корреляции: X28 (кортизол) и X1 (HCE) –  $r = -0,79$ ; CD95+ (X18) и ФНО- $\alpha$  (X5) –  $r = 0,54$ , CD95+ (X18) с количеством ДНК в ядрах лимфоцитов (X22) –  $r = -0,64$ , X5 и X22 –  $r = -0,72$ ; CD20+ (X13) и кариометрией (X22) ( $r = 0,69$ ) ( $p < 0,05$ ).

Снижение корреляций внутри 2 группы по основным информативным параметрам в возрасте 1 месяц свидетельствуют о том, что патологический процесс имеет прогрессивное течение, но может «рассчитывать» на «запасные» компенсаторные иммунологические и метаболические механизмы для восстановления.

Результаты корреляционного анализа внутри 3 группы показали наличие таких же сильных связей, как и в остром периоде между иммунологическими показателями, нейробиохимическими маркерами (HCE), кортизолом, уровнем ферментативной активности лимфоцитов и количеством ДНК в

ядрах лимфоцитов, которые характеризуют развитие нейродеструктивных процессов ( $p < 0,05$ ).

Сильные корреляционные связи констатируют отсутствие адекватного иммунного ответа с развитием дистресс-синдрома, «депрессии» клеточного энергообмена, апоптоза на фоне тяжелого гипоксического поражения ЦНС у доношенных новорожденных.

Количество полноценных сильных корреляций во 2 группе убывает к 3-6 месяцам и к 1 году (табл.51).

Таблица 51

## Парный корреляционный анализ данных

3-6 месяцев							
Группы							
Группа 1 (n=50)		Группа 2 (n=50)		Группа 3 (n=50)		Группа контроля (n=50)	
Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг
		X1 и X5	0,65	X1 и X28	-0,68		
		X13 и X22	0,51	X1 и X5	0,78		
		X14 и X16	0,74	X5 и X22	-0,65		
		X18 и X5	0,56	X13 и X26	0,84		
		X13 и X20	0,59	X13 и X23	0,78		
				X28 и X26	0,74		
				X28 и X23	0,75		
				X20 и X11	0,69		
				X13 и X17	0,66		
				X19 и X13	0,68		
				X14 и X20	0,7		
				X18 и X22	0,68		
				X13 и X22	0,69		
				X13 и X20	0,65		

В группах 1 и контроля наблюдаются многочисленные незначительные корреляционные связи

Согласно таблице 51, достаточно сильные корреляции выявлены в 3 группе между показателями НСЕ в крови (X1) и кортизолом (X28) -  $r = -0,68$ , X1 (НСЕ) и X5 (ФНО- $\alpha$ ) -  $r = 0,78$ , X5 (ФНО- $\alpha$ ) и X22 (кариометрией) ( $r = -0,65$ ) и свидетельствуют о незавершенности патологического процесса, который сопровождается угнетением клеточного энергетического

метаболизма наличием прямых корреляционных связей между X13 (CD20+) и X26 (СДГ), X13 (CD20+) и X23 ( $\alpha$ -ГФДГ) ( $r=0,84$  и  $r=0,78$ ) ( $p<0,05$ ).

Именно у детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС после 3-6 месяцев формируется группа риска с развитием вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности (частыми ОРВИ и соматической патологией).

В таблицах 52-54 представлены данные корреляционной зависимости у детей с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести.

Таблица 52

## Парный корреляционный анализ данных

1 год							
Группы							
Группа 1 (n=50)		Группа 2 (n=50)		Группа 3 (n=50)		Группа контроля (n=50)	
Показатели	Kr	Показатели	Kr	Показатели	Kr	Показатели	Kr
				X12 и X18	0,61		
				X18 и X15	0,6		
				X18 и X23	-0,68		
				X20 и X13	0,79		
				X23 и X13	0,7		
				X26 и X13	0,75		

В 1, 2 и контрольной группах наблюдаются многочисленные незначительные корреляционные связи

Таблица 53

## Парный корреляционный анализ данных

1 год 6 месяцев – 2 года							
Группы							
Группа 1 (n=50)		Группа 2 (n=50)		Группа 3 (n=50)		Группа контроля (n=50)	
Показатели	Kr	Показатели	Kr	Показатели	Kr	Показатели	Kr
				X13 и X15	0,53		
				X13 и X26	0,69		
				X13 и X23	0,64		
				X13 и X20	0,7		

В 1, 2 и 4 группах наблюдаются многочисленные незначительные корреляционные связи

Парный корреляционный анализ данных

2 года 6 месяцев – 3 года							
Группы							
Группа 1 (n=50)		Группа 2 (n=50)		Группа 3 (n=50)		Группа контроля (n=50)	
Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг	Показатели	Кг
				X13 и X20	0,71		
				X15 и X16	0,72		

Согласно данным таблиц 52-54, значимые корреляционные зависимости выявлены у детей 3 группы и отражают формирование вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности в раннем возрасте. Таким образом, определение парных корреляционных связей позволяет обнаружить совокупность патогенетически значимых иммунологических, цитохимических и нейробиохимических параметров в формировании компенсаторно-адаптационных и нейродеструктивных процессов у детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести.

#### **6.4. Результаты применения метода множественной регрессии для оценки количественных зависимостей исследуемых показателей у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы**

Целью исследования является оценка параметров одновременного воздействия нескольких независимых переменных на одну зависимую переменную, а также сравнение эффекта воздействия разных независимых переменных путем определения относительных весов влияния независимых факторов на зависимые.

Для достижения цели исследования применялся метод множественной регрессии [81, 275].

Метод множественной регрессии использовался в настоящей работе для определения количественных зависимостей одних признаков от других

внутри групп (1, 2, 3) на каждом этапе исследования (с 1-3 дня до 3-х лет), а также для прогнозирования значений показателей по данным других показателей, измеренным в предшествующие периоды. Уравнение множественной регрессии  $n$  независимых факторов  $X_i$  на значение зависимого фактора  $Y$  имеет вид

$$B_0 + B_1 \times X_1 + \dots + B_n \times X_n = Y$$

где  $X_1 \dots X_n$  – независимые переменные  $B_0 \dots B_n$  – коэффициенты регрессии. Задача регрессионного анализа состоит в нахождении значений  $B_1 \dots B_n$ , при которых суперпозиция показателей  $B_0 + B_1 \times X_1 + \dots + B_n \times X_n$  с минимальной среднеквадратической ошибкой равна значению показателя  $Y$

$$M \text{ mod}[B_0 + B_1 \times X_1 + \dots + B_n \times X_n - Y]^2 = \min$$

Частные коэффициенты  $B_0 \dots B_n$  в уравнении множественной регрессии показывают, какой будет величина воздействия соответствующей независимой переменной на зависимую при контроле влияния других независимых переменных.

Качество приближения модели регрессии к показателю  $Y$  оценивается уровнем значимости  $p$  ( $<0,05$ ) и значением квадрата линейного коэффициента корреляции  $R$  ( $>0,5$ ), называемого коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации характеризует долю дисперсии результативного признака  $Y$ , объясняемую регрессией. Оценка значимости уравнения регрессии дается с помощью  $F$ -критерия Фишера. Качество приближения модели к значению целевого показателя  $Y$  характеризуется значением стандартной ошибки (Std. Error of estimate).

На всех этапах исследования для 1 и 2 групп наблюдения высокие уровни детерминации  $R^2$  были немногочисленны, что иллюстрирует отсутствие большого количества значимых регрессионных связей.

На рисунке 55 представлены результаты регрессионного анализа данных для 3 группы (1-3 дня).

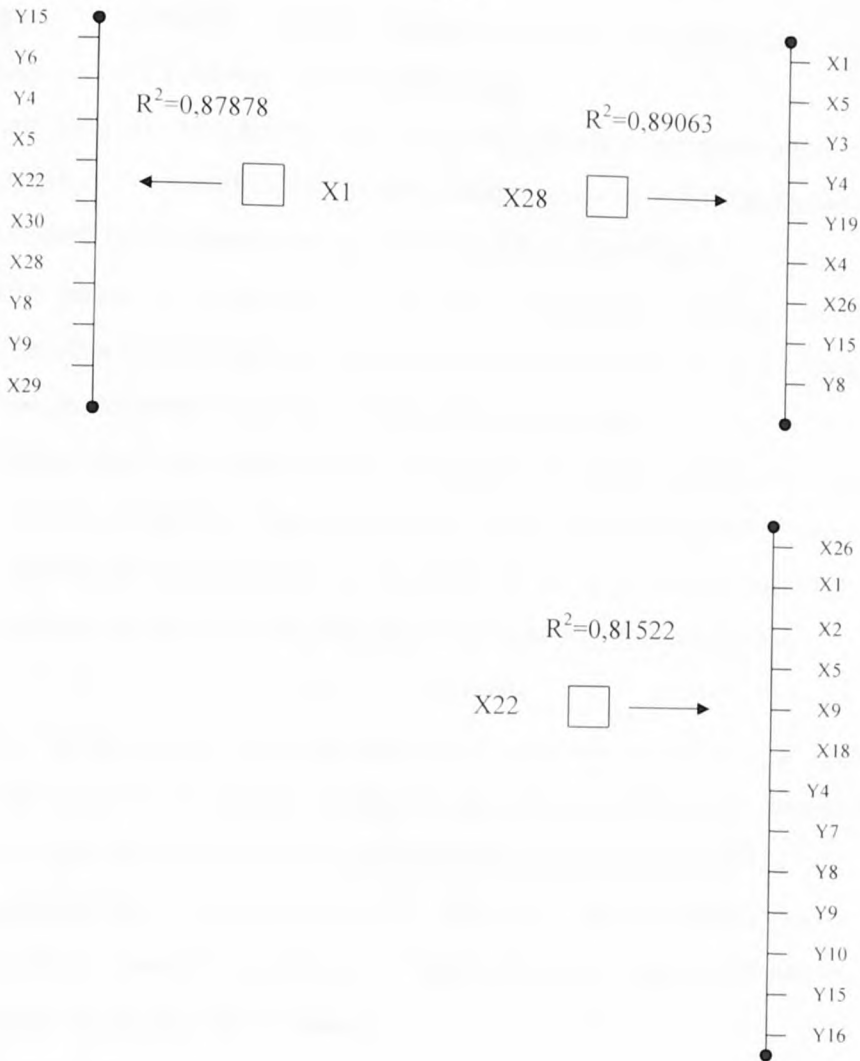


Рис. 64. Прикладной регрессионный анализ данных для 3 группы (1-3 дня)

Итак, в 1-3 день жизни в группе 3 с тяжелой патологией отмечена сильная регрессия ( $\text{Adjusted } R^2 = 0,87877931$ ), связывающая параметр НСЕ в крови и ликворе с иммунологическими признаками ФНО- $\alpha$ ; кариометрией, кортизолом в крови и ликворе, а также клинико-анамнестическими признаками и интранатальными факторами риска - аномалия родовой деятельности, наличие мекониальных вод с аспирацией, экстренным кесаревым сечением, ИВЛ более 5-7 дней и ишемией III степени.

Кортизол в крови ( $X28$ ) определялся по значениям  $X1$  (НСЕ в крови),  $X5$  (ФНО- $\alpha$ ),  $X4$  (ИЛ-6),  $X26$  (СДГ). Уровень детерминации  $R^2 = 0,89062753$



определяет сильную связь между этими параметрами и имеет диагностическое прогностическое значение.

Как следует из рисунка 55, высокий уровень детерминации связывает показатели содержания ДНК в ядрах лимфоцитов и X1(НСЕ крови), X2(ИЛ-1 $\beta$ ), X5 (ФНО- $\alpha$ ), X9(моноциты), X18 (CD95+), X26 (СДГ).

Эти связи с высокой точностью отражают участие исследуемых показателей в формировании механизмов компенсации и патологии, а также их взаимное влияние на данном этапе исследования.

Результаты регрессионного анализа в виде рисунков (диаграмм) представлены в форме приложения 1. Они иллюстрируют регрессионные связи значимых параметров в группах 1, 2 и 3 и определяют прогноз последующих периодов наблюдения по стартовым показателям.

### **Резюме**

При проведении дискриминантного анализа выделены и определены информативные показатели, позволяющие создать алгоритм определения по степени тяжести у больных с гипоксическим поражением ЦНС.

Применение математического метода дискриминантного анализа исследуемых данных позволило создать модель прогнозирования тяжести состояния и исходов заболевания.

Результаты парного корреляционного анализа данных выявили совокупность значимых иммунологических, цитохимических, нейробиохимических показателей, влияющих на формирование компенсаторно-адаптационных и патологических процессов у детей с перинатальной гипоксией в зависимости от степени тяжести.

Проведение регрессионного анализа отражает характер связей исследуемых показателей на каждом этапе исследования и позволяет прогнозировать состояние здоровья пациента по стартовым показателям.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Проблема гипоксии плода и новорожденного в настоящее время является актуальной, что обусловлено прогрессирующим ростом церебральных нарушений, ведущей их ролью в формировании инвалидности с детства, значительными трудностями в области диагностики, прогнозирования исходов и терапии перинатального поражения ЦНС [9, 13, 17, 43].

Использование передовых технологий в перинатальной практике позволило уточнить патогенетические механизмы, клиническую и морфологическую структуру заболевания для новорожденных различного гестационного возраста, локализацию церебральных поражений, разработать единые подходы к терминологии, предложить новую классификацию поражений ЦНС [44, 45, 94, 107].

Вместе с тем, остаются неуточненными патогенетические звенья формирования церебральных морфологических изменений в динамике на первом году жизни, особенности взаимосвязи и взаиморегуляции иммунной, эндокринной и нервной систем, особенности адаптации этих систем на этапах реабилитации при различных степенях тяжести перенесенной перинатальной гипоксии у доношенных детей [163, 220, 255, 353]. Недостаточно изучена роль изменения активности клеточного энергообмена в развитии патологического процесса и реализации адаптационных реакций на этапах восстановления функциональной активности ЦНС [52, 74, 78, 130, 213].

Несмотря на большой спектр используемых традиционных методов лечения, обоснованность патогенетической терапии с применением нейрометаболических средств требует детальной разработки [144, 211, 231].

У доношенных детей до настоящего времени комплексное изучение цитокин-индуцированных и цитокин-гормональных реакций, определение субпопуляционного состава лимфоцитов, активности ферментов клеточного

энергообмена, количества ДНК в ядрах лимфоцитов при гипоксическом поражении ЦНС в зависимости от степени тяжести не проводилось. Исследования в этом направлении немногочисленны, чаще всего носят фрагментарный характер [73, 204, 305, 307, 395].

Как известно, нервная, иммунная и эндокринная система являются компонентами единой интегрирующей системы и выполняют совместную функцию сохранения динамического гомеостаза в организме [42, 83, 86, 106, 175].

Поиск универсальных, единых патофизиологических механизмов функционирования различных систем: иммунной, нервной, эндокринной, показателей клеточного энергообмена - станет предпосылкой для изучения общих и частных закономерностей патогенеза гипоксического поражения ЦНС в остром периоде заболевания и на этапах реабилитации у доношенных новорожденных, основой для разработки алгоритмов определения тяжести состояния и модели прогнозирования исходов болезни по стартовым клиничко-анамнестическим и лабораторно-инструментальным показателям.

В связи с актуальностью проблемы была поставлена цель исследования: установить закономерности формирования иммунологических и структурно-метаболических нарушений у доношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы на различных этапах наблюдения, разработать патогенетическую модель заболевания, выявить маркеры оценки тяжести и прогнозирования с последующей оптимизацией лечения.

В связи с поставленной целью представлена клиничко-инструментальная характеристика гипоксического перинатального поражения ЦНС у 483 доношенных новорожденных в остром периоде заболевания и на 1-м году жизни. Выявлены особенности развития и состояния здоровья детей в течение 3-х лет катamnестического наблюдения в зависимости от степени тяжести.

Проведено комплексное исследование показателей иммунологического профиля и цитокин-индуцированных реакций с гормональными эффектами интерлейкинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4) в крови и ликворе, определение субпопуляционного состава лимфоцитов, количества ДНК в ядрах лимфоцитов, нейробиохимических маркеров (НСЕ), цитохимической активности ферментов лимфоцитов периферической крови. Результаты исследований, выполненные на информативной, мигрирующей клетке – лимфоцит, позволили построить патогенетические модели формирования механизмов компенсаторно-адаптационных и патологических процессов в ЦНС в неонатальном периоде.

Исследования проводили в возрастные периоды: 1-3-и сутки, 5-7-е, 25-27-е сутки, 3-6 мес., 9-12 мес., 1 год 6 мес., 2 года, 2 года 6 мес., 3 года. Группу контроля составили 60 здоровых детей.

В зависимости от тяжести гипоксического поражения ЦНС новорожденные были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили дети с легкой степенью перинатального поражения ЦНС ( $n=110$ ); 2-ю – дети с перинатальным поражением ЦНС средней тяжести ( $n=199$ ); 3-ю - с перинатальным поражением ЦНС тяжелой степени ( $n=174$ ).

Критериями исключения из исследования были: наличие ВПР (множественных) и ВПР головного мозга; травматическое повреждение ЦНС; врожденная эндокринная патология; дети из двоен; недоношенные дети; новорожденные с ВУИ и гнойно-септическими заболеваниями; дети, которым проводили переливание компонентов крови до забора крови на иммунологическое исследование.

Проведенные в настоящей работе исследования подтвердили значимость перинатальных факторов риска для развития гипоксических поражений нервной системы у детей, что согласуется с результатами исследований многих авторов [9, 16, 54, 245]. Математическим методом дискриминантного анализа выделены существенные признаки с уровнем значимости отличий ( $p<0,05$ ), которые включают: поздние гестозы, ХФПН, артериальную гипертензию, перенесенные ОРЗ во время беременности, слабость родовой

деятельности, длительный безводный период, экстренное кесарево сечение, наличие мекониальных вод с аспирацией, обвитие пуповины, курение матери. Все выше описанные факторы риска встречались в 2-3 раза чаще у детей 2 и 3 групп, по сравнению с 1 группой и достоверно чаще в 3 группе, по сравнению со 2 группой ( $p < 0,05$ ).

Тяжесть гипоксического поражения ЦНС у детей 3 группы была сопряжена с интранатальной асфиксией тяжелой степени (74,5%) и СДР II типа. Этим новорожденным в родильном зале проводился комплекс реанимационных мероприятий с последующей ИВЛ от 2 до 7 суток.

Согласно данным нейросонографии, в остром периоде заболевания изменения ишемического характера выявлены у 81,3% всех наблюдаемых детей, гипоксически-геморрагического – у 26,4% доношенных новорожденных. Отсутствие морфологических изменений имело место у 19,3%. У новорожденных с легкой степенью поражения ЦНС морфологические изменения преимущественно определялись в виде ишемии I степени, которые регрессировали в течение первого месяца жизни. Частота ВЖК во 2 и 3 группах была одинаковой (40,7% и 38,6%), но в группе с тяжелым поражением зарегистрировано ВЖК III степени у 4,8% больных. Вентрикуломегалия наблюдалась в 2 раза чаще у детей с тяжелой церебральной гипоксией, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

Анализируя частоту клинических неврологических синдромов острого периода, можно отметить, что у доношенных детей с легкой степенью гипоксии доминантным неврологическим синдромом был СПНРВ, который встречался у каждого четвертого ребенка. При среднетяжелой степени поражения ЦНС ведущими в клинике были синдром внутрочерепной гипертензии (44,2%) и вегето-висцеральных нарушений (33,7%). У детей с тяжелой степенью поражения клиническая характеристика представлена в основном синдромом угнетения (55,2%), который наблюдался в 2 раза чаще, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ), и сопровождался у 12,1%

новорожденных судорогами различного характера, у 10,4% детей - развитием комы.

Синдром угнетения у детей 2 и 3 групп регрессировал к 1 месяцу жизни и в дальнейшем трансформировался в синдром двигательных расстройств (47,1%) в виде проявлений мышечной гипотонии (16,8%) и пирамидной недостаточности у 1/3 всех пациентов. В этом периоде наблюдения у детей с тяжелой гипоксией в 2 раза чаще формировался гипертензионно-гидроцефальный синдром, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

Ведущим синдромом в возрасте 3-6 месяцев жизни, кроме двигательных нарушений, был синдром задержки психомоторного развития, наиболее часто встречающийся у детей с тяжелым поражением ЦНС (58,1%), в 5 раз чаще, по сравнению с группой больных со средней степенью тяжести ( $p < 0,05$ ). Гидроцефально-гипертензионный синдром зарегистрирован у 27,1% всех пациентов и демонстрировал тенденцию к компенсации и нормализации ( $p < 0,05$ ) после 6 месяцев.

Наиболее стабильным по клиническим проявлениям и жалобам в течение первого года жизни был также синдром вегето-висцеральных нарушений, который отмечался в 2 раза чаще у пациентов 3 группы, по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

Особенностью течения перинатального поражения ЦНС на 1-м году жизни было появление у пациентов диссомнических расстройств в возрасте 6 месяцев ( $p < 0,05$ ) и постоянство их регистрации далее у 1/3 больных на всех этапах наблюдения. У детей с легкой степенью ППЦНС вышеописанные синдромы встречались в единичных случаях.

К 1 году жизни у большинства детей 1 и 2 групп клинические синдромы регрессировали. Вместе с тем, у больных с тяжелой степенью поражения ЦНС, по сравнению с группой 2, отмечались в 1,5-2 раза чаще такие синдромы, как миотонический, астеноневротический, ЗПМР, а синдромы пирамидной недостаточности и нарушения сна в 4 и 2,5 раза соответственно



( $p < 0,05$ ). Эпилепсия (3,8%), гидроцефалия (6,3%), ДЦП (6,3%) наблюдались у пациентов в группе 3.

Исходы гипоксических поражений ЦНС у наблюдаемых детей в возрасте 1-го года зависели от степени тяжести перенесенной перинатальной гипоксии. В 1 группе наблюдения 88,9% детей были здоровы к 12 месяцам жизни. У 11,1% выявлены функциональные нарушения в виде диссомнических нарушений и миотонического синдрома. Выздоровление наступило у половины детей со среднетяжелой степенью, а в группе 3 только у 1/3 пациентов.

В группах 2 и 3 функциональные нарушения по частоте не имели достоверных отличий ( $p > 0,05$ ). У больных с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой степени РЦОН наблюдалась у каждого второго ребенка, в 4 раза чаще, чем в группе 2 ( $p < 0,05$ ). Среди функциональных нарушений доминировали проявления астеновегетативного характера, среди органических – синдром пирамидной недостаточности и ЗПМР. В ряде наблюдений имело место сочетание нескольких неврологических синдромов. Полученные нами данные согласуются с клиническими наблюдениями, представленными в литературных публикациях ряда авторов [102, 107, 110]. В то же время, у доношенных новорожденных, перенесших критические состояния, критерии прогноза последствий перинатальной гипоксии, последовательность, динамика восстановления функциональной активности ЦНС недостаточно ясны и результаты исследований противоречивы [15, 16, 44, 199].

По нашим данным, у 11,4% детей с тяжелым поражением ЦНС сформировалась инвалидность, которая включала следующую патологию: ДЦП (6,3%), эпилепсию (3,8%), окклюзионную гидроцефалию (1,3%).

Основными структурными повреждениями головного мозга в возрасте 1 года, по данным нейровизуализации, в группах наблюдения были расширение МПЩ у 26,2% детей, вентрикуломегалия у 23,8% и только у детей группы 3 диагностированы ПВЛ (6,3%), субкортикальная лейкомаляция (3,8%), атрофия коры (3,8%). Формирование таких тяжелых

морфологических последствий, как ПВЛ, субкортикальная лейкомаляция было сопряжено с острой гипоксией в родах, развитием СДР II типа на фоне признаков незрелости головного мозга ( $r=0,78$ ).

В возрасте 3-х лет характер неврологических синдромов в группах наблюдения существенно не отличался от клинической симптоматики в предыдущем возрасте. Вместе с тем, неврологические проявления в виде расстройства вегетативной нервной системы, ЗПМР с нарушением речевого развития наблюдались соответственно в 2 и 5 раз реже в группе 2, по сравнению с группой тяжелых больных ( $p<0,05$ ). В этом возрасте у 39,2% пациентов всех групп наблюдения диагностированы гипердинамические расстройства детства с дефицитом концентрации внимания.

На фоне проводимых реабилитационных мероприятий в 3 группе в 2,7 раза уменьшилось число больных с РЦОН и соответственно увеличилось число детей с функциональными нарушениями (48,1%). В группе 1 органические поражения ЦНС зарегистрированы не были, а у 1,03% детей с церебральной гипоксией средней степени тяжести диагностированы в виде гидроцефалии. Характер органических поражений и число детей, сформировавших инвалидность (11,4%) в группе с тяжелым поражением ЦНС, не отличались от предыдущего возрастного периода. Благоприятный исход с полным выздоровлением имели 90,2% детей с легкой степенью гипоксии, в группе 2 – 65,3% и в группе 3 – 34,2% пациентов.

Сравнительный анализ физического развития детей к 3-летнему возрасту показал, что число детей с нормальным физическим развитием зарегистрировано в группе 1 и 2 (94%, 74,3%), по сравнению с 3 группой (66%). У 9,7% детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС отмечались нарушения питания в виде гипотрофии I–II степени. Большинство детей 1 и 2 групп (85,5% и 66,3%) находились на естественном вскармливании, и только 35,2% пациентов - в группе с тяжелым поражением ЦНС.

Наряду с неврологическими расстройствами, у больных зарегистрировано формирование соматической патологии. В структуре заболеваемости в общей

группе наблюдения в возрасте 3-х лет доминировала инфекционная патология верхних и нижних дыхательных путей в виде ОРВИ (21,1%), бронхита (4,7%), ЛОР-заболеваний (11,4%), атопического дерматита (5,5%), синдрома раздраженного кишечника (11,1%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у детей 3 группы (23,1%) в 3,8 раза чаще, а ОРВИ (35,1%) в 1,5 раза, по сравнению со 2 группой (6,5% и 20,1%, соответственно) ( $p < 0,05$ ).

В раннем возрасте в первую группу здоровья вошли 90,1% детей 1 группы, 56,3% - группы 2 и 33,8% детей, перенесших перинатальную гипоксию ЦНС тяжелой степени.

При анализе иммунологических показателей в остром периоде заболевания у детей с различной степенью тяжести гипоксического поражения ЦНС выявлены общие закономерности развития иммунного ответа, характеризующиеся моноцитозом, увеличением количества цитотоксических CD8+ лимфоцитов, уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 в сыворотке крови. При этом у новорожденных 1 группы отмечались иммунологические отклонения адаптивного характера с увеличением количества субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD20+.

У детей, с гипоксическим поражением ЦНС средней тяжести, к 5-7 дню жизни формирование компенсаторно-адаптивных иммунных реакций имеет высокий уровень «напряжения» цитокин-индуцированных реакций с увеличением концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, количества субпопуляций лимфоцитов CD8+, CD3+, CD4+, CD20+, CD25+, естественных киллерных клеток CD16+, маркеров Fas-индуцированного апоптоза CD95+, моноцитоза ( $p < 0,001$ ). У новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС, как у детей 2 группы, отмечается активация аналогичного ряда клеточных субпопуляций лимфоцитов, за исключением CD3+, CD4+, CD20+, при высоких концентрациях ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови и ликворе ( $p < 0,001$ ).

В первые 7 дней в группах наблюдения 2 и 3 отмечались высокие уровни ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, в 6, 9 раз превышающие ( $p < 0,001$ ) нормативные значения, в то время, как в группе 1 достоверных отличий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

В остром периоде заболевания, в ходе формирования иммунного ответа, определяется снижение концентрации IgG в сыворотке крови у детей 3 группы, нулевые значения IgA и повышение IgM во всех группах наблюдения. В возрасте 1 месяца происходит переключение синтеза IgM на IgG, с увеличением концентрации последних ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ иммунологических показателей, в возрасте 25-27 дней жизни, выявил у детей с легкой степенью гипоксии тенденцию к нормализации клеточного и гуморального иммунитета. В этом периоде наблюдения у детей 2 группы сохраняется достаточно высокий резерв функционирования иммунной системы: показатели интерлейкинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 имели тенденцию к снижению, уменьшилось количество лимфоцитов CD20+ на фоне повышения CD3+, CD4+, CD25+, CD95+. У больных с тяжелой гипоксией, в отличие от 1 и 2 групп, наблюдались процессы «иммунологической декомпенсации» с дефицитом лимфоцитов CD8+, CD20+, CD3+, CD4+, моноцитов.

Согласно полученным данным, в течение неонатального периода сохраняются высокие уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 в крови, увеличение количества лимфоцитов CD25+, CD95+, CD16+ в группах 2 и 3, по сравнению с группами 1 и контроля ( $p < 0,001$ ), что указывает на прогрессирующее течение патологического процесса. Результаты исследований показали, что особенности иммунологических изменений у обследованных детей, ассоциируется с данными других исследователей [53, 58, 60, 70, 198]. По-видимому, разнонаправленность данных цитокинового профиля связана с различными критериями включения детей в исследования: гестационный возраст, этапность наблюдения, динамика, характер сопутствующей патологии.

У новорожденных 3 группы в остром периоде заболевания уровень ИЛ-6 в сыворотке крови был достоверно выше, по сравнению с показателями здоровых детей. Выявлены корреляционные прямые связи между уровнем ИЛ-6 и параметрами лимфоцитов CD8+ ( $r=0,73$ ), CD16+ ( $r=0,67$ ) и концентрацией НСЕ ( $r=0,84$ ) ( $p<0,05$ ). При церебральной гипоксии легкой и среднетяжелой степени данная закономерность не наблюдалась ( $p>0,05$ ). К концу неонатального периода содержание ИЛ-6 в крови новорожденных 1, 2, 3 групп было сопоставимо с показателями у здоровых детей. Повышение содержания ИЛ-6 в крови у детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС подтверждает данные о его нейротрофическом, нейропротективном эффекте и участии в регуляции процессов апоптоза. Вместе с тем, неблагоприятным прогностическим признаком в неонатальном периоде, указывающим на высокий риск формирования органического поражения ЦНС, является снижение концентрации ИЛ-6 в крови и ликворе [198, 319].

Результаты исследования показали, что у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС в остром периоде заболевания между содержанием цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4) в крови и ликворе наблюдались прямые корреляционные связи, которые ассоциировались с массивностью патологического процесса, повреждением структур мозга в виде ишемии III степени и ВЖК II-III степени с последующим развитием гидроцефалии, ПВЛ, кистозной дегенерации, атрофии мозга ( $p<0,05$ ) и формированием органического поражения ЦНС ( $r=0,84$ ,  $r=0,89$ ,  $r=0,78$ ).

Снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в ликворе и повышение в сыворотке крови к 21-28 дню жизни свидетельствует о незавершенности патологического процесса, тяжелом течении заболевания с формированием органического поражения ЦНС ( $r=-0,87$ ;  $r=-0,81$ ).

Повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4, по-видимому, играет роль в уравнивании провоспалительного каскада, ограничении последующего повреждения тканей и отражает существование баланса про- и противовоспалительных цитокинов [42, 58].



Повышение концентрации НСЕ, маркера повреждения клеточных мембран нейронов, отмечалось в сыворотке крови у новорожденных 2 и 3 групп ( $p < 0,05$ ), что сопоставимо с данными С.О. Рогаткина и других авторов [84, 85, 181, 182]. Показатели нормализовались к 1 году у больных с поражением ЦНС средней степени тяжести и оставались высокими в 3 группе ( $p < 0,05$ ). У детей с легкой степенью достоверных отличий от показателей здоровых младенцев не было ( $p > 0,05$ ).

Формирование органического поражения ЦНС в неонатальном периоде сопровождалось повышением уровня НСЕ в крови и ликворе ( $r = 0,91$ ,  $r = 0,74$ ) ( $p < 0,05$ ).

В условиях тяжелой гипоксии цитокины оказывают стимулирующее и подавляющее влияние на продукцию гормональных медиаторов, в том числе кортизола. В остром периоде заболевания между концентрацией ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и уровнем кортизола в обеих средах существуют обратные корреляционные связи ( $r = -0,85$ ;  $r = -0,79$ ;  $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

У детей с тяжелым поражением ЦНС определялось значительное увеличение кортизола в крови и ликворе ( $p < 0,001$ ) в первые трое суток, снижение к 5-7 дню ( $p < 0,05$ ) и сохранение низких значений в течение 3-6 месяцев. Показатели кортизола у новорожденных 1 группы нормализовались к 1 месяцу, а во 2 группе превышали нормативные значения с восстановлением к первому полугодию жизни.

У больных с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой степени уровень кортизола в СМЖ в остром периоде заболевания и в конце неонатального периода не имел достоверных отличий от аналогичных показателей в сыворотке крови ( $p > 0,05$ ).

Наличие представленных корреляционных связей между продукцией кортизола и уровнем цитокинов в крови и ликворе указывает на связующее звено цитокиновой регуляторной сети в механизмах реализации нейроиммуно-эндокринного модулирования и деструктивных процессов при церебральной гипоксии у новорожденных. В литературных источниках



содержатся немногочисленные сведения о взаимосвязи показателей гормонального и цитокинового статуса у детей с церебральной гипоксией [39, 41]. По данным Д.А. Воеводина, предположения о цитокиновой регуляции в системе нейроиммунного модулирования основываются на результатах экспериментальных работ на животных [41].

Изменения концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, наблюдаемые в неонатальном периоде в группах 2 и 3, имели стойкий характер и достигали уровня возрастных нормативных значений после 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). У детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС нормализация уровня ФНО- $\alpha$  наблюдалась только после 1 года, что создает предпосылки для формирования органической церебральной патологии у данной группы больных.

В возрасте 3-6 месяцев у детей 2 группы наблюдался лимфоцитоз за счет субпопуляций CD4+, CD95+ и снижение CD25+, CD20+, IgA и IgG в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). У детей с тяжелой гипоксией на данном этапе исследования отмечалось снижение субпопуляций CD3+, CD4+, CD20+, CD25+, IgA и IgG, что указывает на формирование вторичной иммунной недостаточности ( $p < 0,05$ ).

Поздний восстановительный период характеризовался общей тенденцией к нормализации клеточного и гуморального звена иммунитета. Лимфоцитопения за счет субпопуляций CD4+, CD20+, CD25+, увеличение CD8+, CD16+, CD95+, снижение содержания IgA, IgG отмечались в основном у больных 3 группы, что, по-видимому, связано с формированием вторичной иммунной недостаточности и объясняет более частую заболеваемость ОРЗ, наличие ЛОР-патологии, синдрома раздраженного кишечника, по сравнению с детьми группы контроля ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, у пациентов со среднетяжелой степенью поражения ЦНС также наблюдались снижение лимфоцитов CD20+, дисиммуноглобулинемия со снижением концентрации IgA в течение первого полугодия жизни. Иммунологические показатели у детей 1 группы соответствовали возрастным нормативным значениям на всех этапах катамнестического наблюдения.

Исследование иммунологического профиля у детей с тяжелым поражением ЦНС в динамике на 2-3 году жизни констатирует формирование вторичной иммунной недостаточности с лимфоцитопенией CD20+, CD4+, CD25+, увеличением количества цитотоксических клеток CD8+, снижением IgG и IgA и повышением IgE у часто болеющих детей с аллергическим синдромом ( $p < 0,05$ ).

Для оценки степени гипоксии нами модифицирован метод кариометрии (плоидометрии) лимфоцитов: количественное определение ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови по оптической плотности (чувствительность метода – 89%, специфичность – 96%). Обследовано 200 доношенных новорожденных в течение 1 года. Из них 150 детей с различной степенью тяжести гипоксического поражения ЦНС. Контрольную группу составили 50 здоровых детей.

Опытным путем установлено, что среднее количественное значение ДНК в ядрах лимфоцитов исследуемых популяций определяет степень тяжести гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных в первые 3-е суток и в течение 1-го месяца жизни, а также имеет прогностическое значение.

Результаты кариометрии лимфоцитов констатировали, что показатели оптической плотности ядер лимфоцитов периферической крови новорожденных являются маркерами степени тяжести церебральных нарушений. Для легкой степени тяжести показатели кариометрии составили  $3054 \pm 50,1$  отн. ед., для средней –  $2106 \pm 18,7$  отн. ед., для тяжелой –  $924 \pm 14,1$  отн. ед., в группе контроля – 3000-3050 отн. ед. У детей 1 группы в первые 3 дня количество ДНК в ядрах лимфоцитов достоверно не отличалось от показателей здоровых новорожденных ( $p > 0,05$ ), на 5-7 сутки жизни отмечалось увеличение ( $p < 0,001$ ) и нормализация показателей к 28 дню жизни.

У новорожденных в группах 2 и 3 в первые трое суток определялось снижение ( $p < 0,001$ ) среднего количества ДНК в ядрах лимфоцитов в 2-3 раза, по

сравнению с группой здоровых детей. Восстановление показателей наблюдалось после первого полугодия жизни в группе 2, и только к 1 году жизни - в 3 группе.

У больных с формированием органического поражения ЦНС показатели кариометрии были достоверно низкими в остром и раннем восстановительном периодах, по сравнению с детьми без органического поражения нервной системы ( $p < 0,001$ ).

По-видимому, повреждение ядер клеток с нарушением репликации ДНК в результате окислительного стресса можно рассматривать одним из пусковых механизмов апоптоза при тяжелом гипоксическом поражении ЦНС.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие сильной обратной связи между параметрами кариометрии и уровнем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , CD95+ и HSE ( $r = -0,84$ ;  $r = -0,76$ ;  $r = -0,85$ ;  $r = -0,75$ ). Количество ДНК в ядрах лимфоцитов коррелировало с показателями активности митохондриальных ферментов СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ ( $r = 0,67$ ,  $r = 0,69$ ) и кортизолом в крови и ликворе ( $r = 0,82$ ).

Установлено, что снижение цитохимической активности указанных ферментов в лимфоцитах периферической крови соответствует снижению количества ДНК в ядрах лимфоцитов. Недостаточность энергообеспечения иммунокомпетентных клеток, по-видимому, лимитирует восстановление их функций. Не исключено, что цитокины, обладающие высокой биологической активностью, оказывают регулирующее влияние на процессы репарации и повреждения ДНК иммунокомпетентных клеток и включают механизмы формирования иммунологической недостаточности. Возможно, что опосредованное цитокинами и нарушением энергообмена количественное снижение ДНК в ядрах лимфоцитов в условиях гипоксии, сопровождается нарушением трансформации пролимфоцитов в полноценные лимфоциты, которые участвуют в иммунных реакциях и в процессах клеточного энергетического метаболизма центральной нервной системы. В настоящее время отсутствуют сведения об ассоциации между показателями активности

ферментов клеточного энергообмена, интенсивностью экспрессии маркеров апоптоза лимфоцитов и количеством ДНК в ядрах лимфоцитов при различных степенях перинатального постгипоксического поражения ЦНС в динамике в первые годы жизни детей.

Анализируя показатели активности клеточного энергообмена, установлено, что в остром периоде заболевания (1-3 сутки жизни), независимо от степени тяжести гипоксии, у новорожденных отмечалось повышение СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ и ГДГ, что указывает на активацию аэробного и анаэробного путей превращения глюкозы и обеспечивает динамическое равновесие окислительно-восстановительных реакций, протекающих в лимфоцитах ( $p < 0,001$ ). У новорожденных с легкой степенью гипоксического поражения ЦНС наблюдалось восстановление показателей клеточного энергообмена в течение неонатального периода, за исключением  $\alpha$ -ГФДГ и ГДГ, которые были сопоставимыми с параметрами здоровых детей после 6 месяцев жизни ( $p > 0,05$ ).

В течение 1 месяца жизни у детей с гипоксией средней тяжести наблюдалось постепенное снижение активности клеточных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ и увеличение МДГ и ГДГ с нормализацией показателей к 1 году жизни.

У доношенных детей 3 группы с тяжелой интранатальной гипоксией, на фоне ИВЛ и СДР (5-7 сутки жизни) наблюдалось снижение активности СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ ( $p < 0,001$ ) с «депрессией» клеточного энергообмена на фоне лимфоцитопении к концу первого месяца жизни ( $r = 0,92$ ,  $r = 0,84$ ,  $r = 0,71$ ).

Возможно, это отражает угнетение аэробного и анаэробного путей метаболизма и является для клетки энергетической «катастрофой».

Не исключено, что повышение активности МДГ и ГДГ в условиях гипоксии свидетельствовало о компенсаторной «попытке» активизировать функционирование других путей метаболизма ( $p < 0,001$ ). На следующих этапах исследования в течение первого года у детей 3 группы состояние энергообмена характеризовалось дефицитом активности митохондриальных

ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ и повышением ГДГ. Представления о значении качественных изменений лимфоцитов на уровне внутриклеточных ферментов имеют неоднородный характер [160, 212, 241].

Стабилизация активности клеточных ферментов у больных с тяжелой перинатальной гипоксией отмечалась на втором году жизни. У детей, перенесших перинатальную гипоксию, определялась корреляционная прямая связь между нарушением энергетического метаболизма клеток и снижением уровня кортизола в крови ( $r=0,78$ ).

У большинства обследованных часто болеющих детей были выявлены ОРЗ, бронхиты, отиты, аденосинусопатии и определялись низкие показатели цитохимической активности клеточных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ лимфоцитов периферической крови на фоне лимфоцитопении к концу первого месяца жизни ( $r=0,92$ ,  $r=0,84$ ,  $r=0,71$ ), что можно расценивать, как симптомокомплекс, характерный для вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности ( $p<0,05$ ).

Результаты исследования иммунологических, цитокин-гормональных реакций, определения количества ДНК в ядрах лимфоцитов, нейробиохимических маркеров апоптоза, показателей цитохимической активности ферментов энергообмена лимфоцитов позволили установить наличие их взаимосвязи в неонатальном периоде и прогностическое значение в зависимости от степени тяжести гипоксического ППЦНС у детей.

Применение математического метода дискриминантного анализа, определение парных и множественных корреляций вышеописанных результатов исследований стало основанием для определения значимых информативных признаков неонатального периода и механизмов формирования адаптационно-компенсаторных реакций, патологических деструктивных процессов при гипоксическом поражении ЦНС, что позволило представить их в виде патогенетических графических моделей (рис. 65, 66, 67).

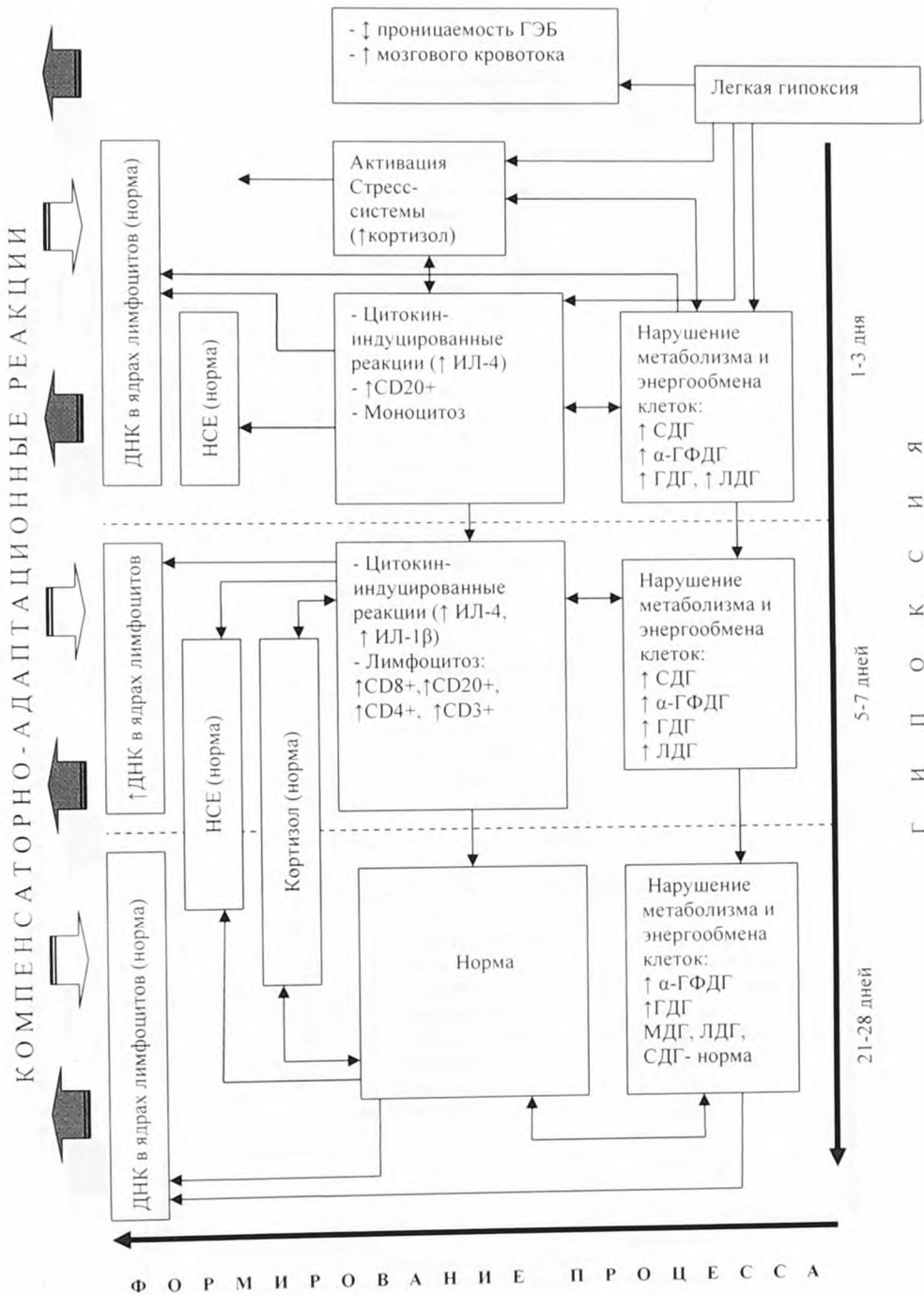


Рис. 65. Патогенетическая модель формирования компенсаторно-адаптационных процессов в неонатальном периоде у детей с гипоксическим поражением ЦНС легкой степени



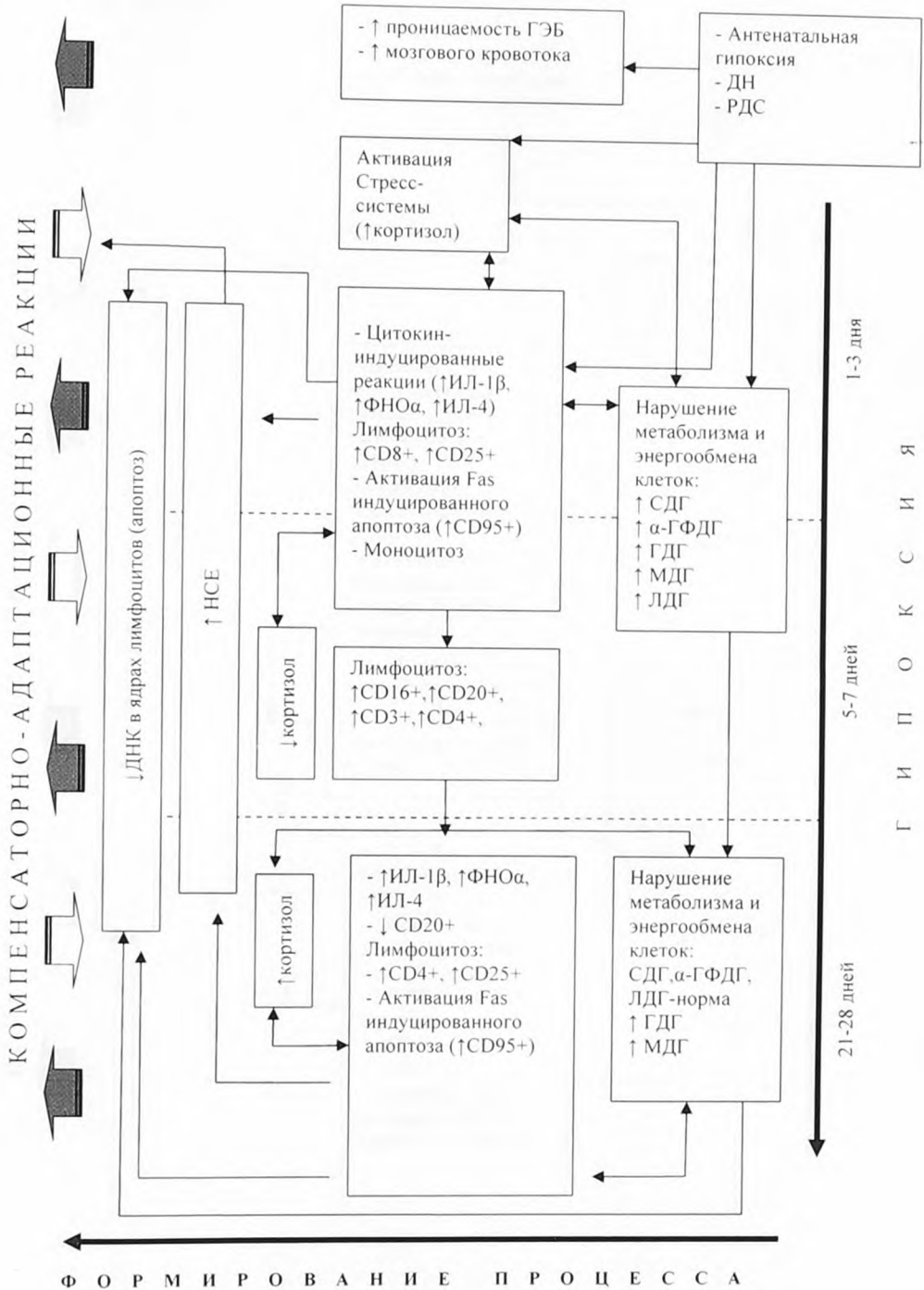


Рис. 66. Патогенетическая модель формирования компенсаторно-адаптационных процессов в неонатальном периоде у детей с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести

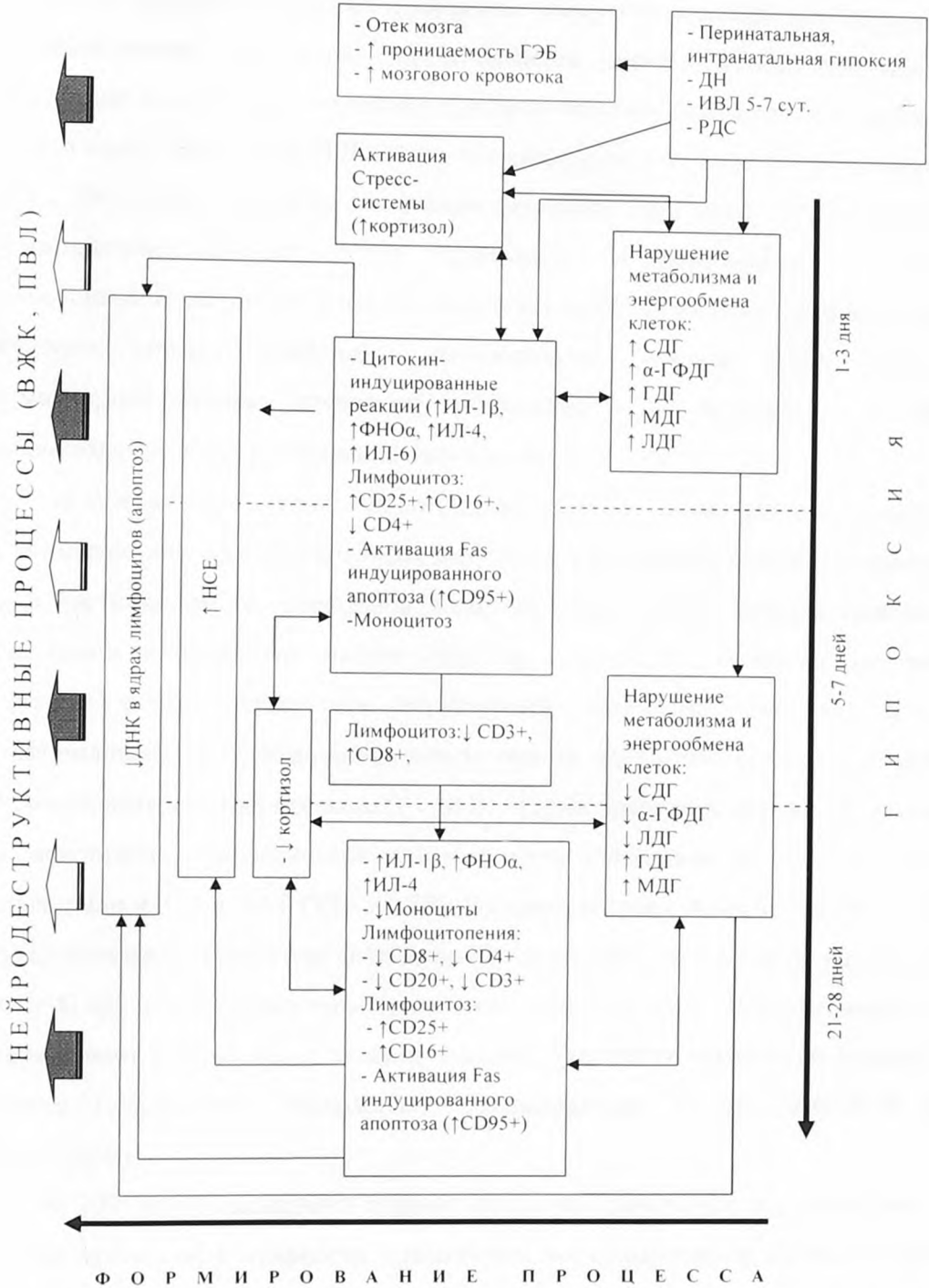


Рис. 67. Патогенетическая модель формирования деструктивных процессов в ЦНС в неонатальном периоде у детей с гипоксическим поражением тяжелой степени

Исходя из установленных в работе особенностей клеточного метаболизма, снижения биоэнергетических процессов, иммунологических и структурно-метаболических нарушений, представляется целесообразным проведение коррекции выявленных нарушений. Согласно мнению ряда авторов (Николаева Е.А. и соавт., 2005; Брин И.Л., 2006; Царегородцев А.Д. и др., 2006; Сухоруков В.С., 2008), применение метаболически активных энерготропных препаратов в комплексном лечении детей, перенесших перинатальную гипоксию, обосновано. В частности, показано использование L-карнитина (Левокарнитин), функции которого связаны с метаболизмом глюкозы, аминокислот, с транспортом жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, в которой происходит процесс  $\beta$ -окисления с образованием АТФ.

В основе ИВТ лежит биологически обратная связь, реализованная во взаимодействии электромагнитных излучений в миллиметровом инфракрасном и в части видимого диапазонов волн, модулированных информационными сигналами инфранизких частот (0,03Гц), идентичных сигналам здоровых органов с биологическими структурами организма человека, с их информационными сигналами на молекулярном, клеточном, органном уровнях. Уровень излучения не превышает 1 мкВт. Терапевтический эффект обусловлен воздействием на биологически активные точки. Ежедневно, на одну процедуру применяли 4-5 зон БАТ (VG-20, TR-19 справа и слева, VG-16, VG-14, VC-8). Воздействовали аппаратом «Минитаг» («Камертон») по 3 минуты на каждую зону. В процессе лечения зоны чередовали. Курс лечения 8-10 дней повторяли с перерывами в 2 месяца в течение 3-х лет. Указанная технология внесена в Реестр медицинских технологий Росздравнадзора № ФС-2006/381-У от 29.12.2006 г.

У 197 детей выполнено сравнительное проспективное исследование с целью оценки эффективности применения информационной радиоволновой терапии (ИВТ), метаболической терапии с включением препарата Элькар и их сочетания. Из них, 102 ребенка составили группу детей с ППЦНС

средней степени тяжести (группа 2А) и 95 детей - с тяжелой степенью гипоксического поражения ЦНС (группа 3А).

Группа 2А была разделена на 3 подгруппы: 2А(б+Э) n=34, в которой дети со 2-й недели жизни получали кроме базисной терапии препарат Элькар; 2А(б+ИВТ) n=34 – в дополнение к базисной терапии – ИВТ; 2А(б+Э+ИВТ) n=34 – сочетание этих методов лечения. Аналогично составлены подгруппы наблюдения для детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС (3А). В группы сравнения 2Б (n=36) и 3Б (n=36) были включены пациенты с сопоставимыми клинико-лабораторными характеристиками и данными анамнеза, получавшие только базисную терапию.

Новорожденным детям препарат Элькар (20% раствор L-карнитина) назначали за 30 минут до кормления в дозе 50-75 мг/кг/сутки в 2 приема, длительность 1-го курса не менее 1-1,5 месяцев. Затем курсы повторяли каждые 2 месяца в течение 3-х лет. Средняя доза препарата составляла в возрасте 1-6 месяцев – 75-150 мг/сутки, 6-12 месяцев - от 150 до 225 мг/сутки, 1-3 года – от 200 до 300 мг/сутки. Базисная терапия включала кавинтон, ноотропил, пантогам, глицин, биопрепараты, массаж, по показаниям - мочегонные препараты, антиконвульсанты.

Согласно результатам сравнительного исследования, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ является наиболее оптимальным вариантом лечения детей с гипоксическим поражением ЦНС. В возрасте 1 года у детей со средней степенью тяжести патологические неврологические синдромы отмечались в единичных случаях, а у пациентов группы 3А реже в 3,5 раза наблюдались миотонический, в 3 раза - астеноневротический синдромы и в 4,5 раза - ЗПМР, чем у больных в группах сравнения ( $p < 0,05$ ).

К 3 годам у пациентов группы 2А были полностью купированы все неврологические синдромы, по сравнению с группой 2Б. У больных с тяжелой степенью поражения значительно уменьшилась частота двигательных нарушений, в 3,5 раза - диссомнических расстройств и в 5 раз –

отклонений в психоречевом развитии, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию ( $p < 0,001$ ).

На фоне предлагаемого метода лечения отчетливо прослеживалась нормализация морфологических отклонений по данным НСГ и МРТ головного мозга. Применение ИВТ в комбинации с препаратом Элькар в составе комплексной терапии детей с перинатальной патологией позволило снизить к 3 годам частоту соматических заболеваний в 2,4 раза, по сравнению с группами больных, получавших только базисную терапию (12,2% сравнить с 29,4%) ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ у детей с гипоксическим поражением ЦНС средней и тяжелой степени способствует восстановлению иммунологических показателей до возрастной нормы, повышает уровень активности клеточных ферментов, количество ДНК в ядрах лимфоцитов к 3-6 месяцам жизни. В группах сравнения у пациентов, получавших базисную терапию, указанные показатели только после первого года соответствовали уровню здоровых детей ( $p < 0,05$ ).

Проведенное динамическое сопоставление неврологического, соматического статуса, иммунологических показателей, ферментативной активности лимфоцитов, количественного содержания ДНК в ядрах иммунокомпетентных клеток свидетельствует о преимущественном положительном влиянии предлагаемого метода лечения детей с гипоксическим поражением ЦНС различной степени тяжести. Разработанный метод лечения способствует восстановлению клеточной энергетики, улучшает нейродинамические процессы, предупреждает развитие вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности, модулирует цитокиновые реакции, блокирует процессы апоптоза, улучшает функциональную активность транспортных и ферментативных систем.

В процессе дискриминантного анализа разработан алгоритм решающего правила классификации (или прогноза состояния в зависимости от степени

тяжести), определена сравнительная информативность каждого признака и вероятность прогноза по совокупности признаков (чувствительность метода - 86,1% и специфичность - 95,4%,).

Всего проанализировано 160 параметров, при этом определены значимые отличия между группами наблюдения по 19 клинико-анамнестическим показателям и 29 иммунологическим, нейробиохимическим, показателям активности ферментов клеточного энергообмена и кариометрии.

Информативными стартовыми признаками в остром периоде заболевания, позволяющими прогнозировать формирование органического поражения ЦНС у доношенных детей, были длительность безводного периода (более 12 часов), слабость родовой деятельности, экстренность кесарева сечения, наличие ишемии III степени и ВЖК III степени, продолжительность ИВЛ более 7 дней, повышение уровня интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, концентрации НСЕ, кортизола в крови и ликворе, увеличение количества субпопуляций лимфоцитов CD95+, CD16+, моноцитопения, снижение количества CD8+, CD20+, активности ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ, низкие параметры кариометрии, по сравнению с показателями здоровых детей.

Разработанное правило позволило определить степень тяжести гипоксического поражения ЦНС и принадлежность каждого пациента к той или иной группе по значениям стартовых признаков (данные в 1-3 день  $\rightarrow$  прогноз на 5-7 день и т.д.) на всех этапах наблюдения и прогнозировать исход заболевания.

На основании результатов трехлетнего комплексного катамнестического клинико-инструментального исследования разработаны патогенетические модели формирования клинико-иммунологических и структурно-метаболических нарушений при гипоксическом поражении ЦНС у доношенных детей в зависимости от степени тяжести, которые позволили раскрыть причины отдаленных последствий и определили пути повышения эффективности лечения.



## ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления острого периода, динамика неврологических синдромов у доношенных детей определяются степенью тяжести перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы: у новорожденных при легкой степени поражения в остром периоде заболевания наибольшую частоту имеет синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,5%); при гипоксии средней степени тяжести доминируют гипертензионный синдром (44,2%) и вегето-висцеральные нарушения (33,7%); у больных с тяжелой степенью поражения ведущими были синдромы угнетения (55,2%) и вегето-висцеральных нарушений (35,9%), на фоне которых регистрировались у 12,1% детей судорожный синдром и у 10,4% - церебральная кома.

2. Формирование исходов заболевания к 12 месяцам жизни зависит от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС: у 88,9% детей с легкой степенью наблюдалось выздоровление, функциональные нарушения - у 11,1%. Среди пациентов со средней степенью тяжести выздоровление отмечалось у 54,6%, функциональные нарушения - у 24,1% и органические последствия - у 11,3% детей. У больных при тяжелой степени перенесенной гипоксии выздоровление наступило у 1/3 детей (29,1%), функциональные нарушения составили 22,8%, органические - 48,1%. Функциональные расстройства у всех наблюдаемых детей были представлены симптомами дисфункции вегетативной нервной системы и диссомний. В структуре неблагоприятных исходов церебральная органическая недостаточность отмечалась в 2,5 раза чаще при тяжелой гипоксии, по сравнению со среднетяжелой, в виде сочетания синдромов двигательных нарушений, задержки психомоторного развития, сомнологических расстройств.

3. Среди детей, перенесших перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы, к третьему году жизни выздоровление наступило у 90,2% пациентов с легкой степенью гипоксии и у 65,3% больных со средней тяжестью поражения. Наиболее неблагоприятными в плане

прогноза оказались дети с тяжелой перинатальной гипоксией. Их отличает низкий процент выздоровления – 34,2%, формирование органических поражений ЦНС у 17,7% и инвалидности – в 11,4% случаев, которая включает ДЦП (6,3%), эпилепсию (3,8%), окклюзионную гидроцефалию (1,3%).

4. Совокупность иммунологических, нейробиохимических и структурно-метаболических нарушений в остром периоде заболевания у детей с легкой степенью поражения формирует модель развития компенсаторно-адаптивных механизмов физиологического характера с увеличением концентрации ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , лимфоцитозом за счет субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, повышением активности клеточных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ, концентрации кортизола, нарастанием количества ДНК в ядрах лимфоцитов при нормальных значениях НСЕ. Данные показатели восстанавливались до уровня контрольной группы к 1 месяцу жизни, за исключением  $\alpha$ -ГФДГ и ГДГ, которые были сопоставимыми с параметрами здоровых детей после 6 месяцев жизни.

5. У доношенных детей при поражении ЦНС гипоксического генеза средней степени тяжести в остром периоде механизмы компенсаторно-адаптационных реакций имеют высокий уровень «напряжения» цитокин-индуцированных и гормональных реакций с повышением концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, уровня кортизола в сыворотке крови, моноцитов, лимфоцитов за счет субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+, CD16+ с активацией Fas-индуцированного апоптоза (CD95+), нарастанием активности всех клеточных ферментов, концентрации НСЕ при снижении количества ДНК в ядрах лимфоцитов. Нормализация показателей у большинства пациентов этой группы наблюдения отмечалась к первому полугодию жизни.

6. У больных с тяжелой гипоксией в остром периоде заболевания модель формирования патологического процесса в ЦНС характеризуется

высокими показателями цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в крови и ликворе, увеличением количества субпопуляций CD8+, CD16+, CD95+ лимфоцитов, нарастанием концентрации НСЕ, снижением уровня кортизола в сыворотке крови и содержания ДНК в ядрах лимфоцитов. В течение неонатального периода развивается состояние иммунного дистресс-синдрома с моноцитопенией, лимфоцитопенией CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, низкими показателями кариометрии, уровня кортизола на фоне «депрессии» клеточного энергообмена (СДГ, ЛДГ,  $\alpha$ -ГФДГ) и повышением активности митохондриальных ферментов МДГ и ГДГ. Иммунологические, структурно-метаболические и нейробиохимические нарушения сохраняются длительно, на протяжении 12 месяцев жизни и составляют патогенетическую основу для формирования последствий болезни.

7. Определение количественного содержания ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови (кариометрия) является маркером степени тяжести гипоксического поражения ЦНС и прогноза заболевания по стартовым параметрам. При легкой степени показатели кариометрии составляли  $3054 \pm 50,1$  отн. ед. с последующей нормализацией к 1 месяцу жизни; при средней -  $2106 \pm 18,7$  отн. ед. с восстановлением показателей к первому полугодю жизни. Церебральные гипоксические нарушения тяжелой степени сопряжены с низким содержанием ДНК в ядрах лимфоцитов ( $924 \pm 14,1$  отн. ед.) и достигали нормативных значений только к 12 месяцам жизни.

8. Степень и продолжительность иммунологических и структурно-метаболических нарушений коррелирует с тяжестью гипоксического поражения ЦНС. В течение 3-х лет наблюдения у доношенных детей с легкой степенью гипоксии полностью восстановились показатели иммунного и метаболического статуса. При среднетяжелой степени отмечалось восстановление до нормы показателей клеточного иммунитета и энергообмена с сохранением дисиммуноглобулинемии IgA, IgG. У больных с тяжелым процессом в ЦНС формировалась вторичная иммунная и митохондриальная недостаточность с дефицитом субпопуляций лимфоцитов

CD4+, CD20+, CD25+, снижением уровня IgA, IgG, активности ферментов клеточного энергообмена СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ. Снижение частоты соматических заболеваний и регресс функциональных нарушений ЦНС наступали к 3-му году жизни.

9. Применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ в составе комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у детей со средней степенью тяжести позволило полностью купировать все неврологические синдромы к 3 году жизни, а у больных с тяжелой степенью поражения способствовало значительному снижению частоты двигательных нарушений, в 3,5 раза - диссомнических расстройств и в 5 раз – отклонений в психоречевом развитии, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию. Разработанный метод лечения восстанавливает энергетический метаболизм клеток, нормализует иммунологические показатели, предупреждает развитие митохондриальной недостаточности, обладает иммуно- и нейромодулирующим эффектом.

10. Информативными стартовыми признаками, позволяющими прогнозировать с чувствительностью 86,1% и специфичностью 95,4% формирование органического поражения ЦНС у доношенных детей в остром периоде заболевания, являются длительность безводного периода (более 12 часов), слабость родовой деятельности, экстренность кесарева сечения, наличие ишемии III степени и ВЖК III степени, продолжительность ИВЛ более 7 дней, повышение уровня интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, концентрации HCE, кортизола в крови и ликворе, увеличение количества субпопуляций лимфоцитов CD95+, CD16+, моноцитопения, снижение количества CD8+, CD20+, активности ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ, низкие параметры кариометрии, по сравнению с показателями здоровых детей.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В отделениях реанимации, интенсивной терапии и патологии новорожденных рекомендуется применять метод кариометрии для объективизации церебральных и структурно-метаболических нарушений.

2. При оценке состояния детей периода новорожденности и при прогнозировании исходов заболевания в течение 3-х лет жизни целесообразно учитывать совокупность информативных клинико-анамнестических, иммунологических, нейробиохимических показателей с параметрами ферментативного статуса клеток и содержанием ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови, на основании которых рекомендуется использовать решающее правило прогноза заболевания.

3. Для определения группы риска по формированию органического поражения ЦНС педиатры, неонатологи, неврологи могут использовать стартовые информативные диагностические и прогностические критерии: наличие длительного безводного периода (более 12 часов), слабости родовой деятельности, экстренного кесарева сечения, ишемии III степени и ВЖК III степени, длительность ИВЛ более 7 дней, повышение уровня интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, концентрации НСЕ, кортизола в крови и ликворе, увеличение количества субпопуляций лимфоцитов CD95+, CD16+, лимфоцитопению со снижением CD8+, CD20+, моноцитопению, низкие показатели кариометрии, снижение активности ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ, по сравнению с показателями здоровых детей.

4. Новорожденным детям группы риска по развитию неврологической патологии с целью более благоприятного исхода заболевания, предупреждения вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности рекомендуется включать в комплекс лечебно-профилактических мероприятий препарат Элькар в сочетании с ИВТ. Повторные курсы рекомендуется проводить каждые 2 месяца. Средняя доза препарата Элькар составляет в возрасте 1- 6 месяцев – 75-150 мг/сутки, 6-12 месяцев - от 150 до 225

мг/сутки, 1 год – 3 года - от 200 до 300 мг/сутки. Длительность курса лечения препаратом Элькар - не менее 1 - 1,5 месяцев и ИВТ - 8-10 сеансов.

5. Для определения группы риска по формированию вторичной иммунной недостаточности у детей, перенесших перинатальную гипоксию, педиатрам рекомендуется использовать следующие иммунологические показатели: наличие лимфоцитопении за счет снижения содержания субпопуляций CD4+, CD20+, CD25+, снижение уровня IgA, IgG, в возрасте 3-6 месяцев. Группу риска по развитию вторичной митохондриальной недостаточности составляют дети, имеющие угнетение цитохимической активности клеточных ферментов СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ к первому полугодию жизни, по сравнению с нормой.

6. Доношенные дети, перенесшие перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, требуют динамического наблюдения педиатра, невролога, иммунолога в течение 3-х лет жизни с разработкой индивидуальной программы реабилитации и профилактики вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Автандилов Г.Г.* Перспективы развития диагностической морфометрии. Диагностическая медицинская морфометрия / Г.Г.Автандилов .- М.: РМАПО, 2002 .- С.4-24.
2. *Автандилов Г.Г.* Перспективы развития диагностической медицинской морфометрии / Г.Г.Автандилов // Клинико-лабораторный консилиум .- 2004 .- №2 .- С.39-42.
3. *Акинина З.Ф.* Отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей [Текст ] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Акинина Зинаида Федоровна .- Барнаул, 2004 .- 23с.
4. *Александрова Ю.Н.* Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода / Ю.Н.Александрова // Педиатрия .- 2007 .- Т.86, №1 .- С.116-118.
5. *Антенатальные* факторы риска нарушений центральной и почечной гемодинамики в период ранней адаптации новорожденных / Г.А.Черданцева, О.А.Краева, Т.В.Качарина [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Москва, 14-15 ноября 2005 г. – М., 2005 .- С.216-218.
6. *Аронскинд Е.В.* Клинико-нейросонографические критерии формирования ПВЛ у недоношенных детей / Е.В.Аронскинд, О.П.Ковтун // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2006 .- №5 .- С.22-25.
7. *Аронскинд Е.В.* Клинико-иммунологические особенности развития и факторы риска бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей на первом году жизни / Е.В.Аронскинд, О.П.Ковтун,

- И.А.Тузанкина // Вестник Уральской медицинской академической науки .- 2006 .- №4 .- С.95-100.
8. *Арутюнян К.А.* Прогнозирование развития, течения и исходов обструктивного бронхита у детей раннего возраста с перинатальной энцефалопатией / К.А.Арутюнян // Всероссийская конференция «Молодые ученые – медицине» (4-е аспирантские чтения). Самара, 2003 г. – С.43-44.
  9. *Ахмадеева Э.Н.* Подходы к снижению частоты и тяжести перинатальной патологии / Э.Н.Ахмадеева // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Москва, 14-15 ноября 2005 г. – М., 2005 .- С.25-28.
  10. *Багдужева З.Ш.* Перинатальная энцефалопатия как фактор риска поствакцинальных реакций и осложнений [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Багдужева Зульфия Шамиловна .- Саратов, 2004 .- 22с.
  11. *Балакирева Е.А.* Неблагоприятные исходы перинатального поражения центральной нервной системы [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Балакирева Елена Александровна .- Воронеж, 2003 .- 27с.
  12. *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 невропатологии и психиатрии .- 1997 .- №1 .- С.41-46.
  13. *Баранов А.А.* О резервах снижения смертности детского населения России / А.А.Баранов, В.Ю.Альбицкий, А.Г.Ильин // Вопросы современной педиатрии .- 2006 .- Т.5, №5 .- С.5-7.
  14. *Барашнев Ю.И.* Достижения и проблемы перинатальной медицины: перинатальные потери и смерть мозга новорожденных /

- Ю.И.Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 1997 .- №3 .- С.14-20.
15. *Барашнев Ю.И.* Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю.И.Барашнев // Акушерство и гинекология .- 2000 .- №5 .- С.39-42.
  16. *Барашнев Ю.И.* Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю.И.Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2002 .- №1 .- С.6-13.
  17. *Барашнев Ю.И.* Перинатальная неврология / Ю.И.Барашнев .- Изд. 2-е, доп. – М.: Триада-Х, 2005 .- 672с.
  18. *Бархатов М.В.* Использование программы раннего вмешательства в медицинской реабилитации детей с перинатальной энцефалопатией [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09; 14.00.51 / Бархатов Михаил Валерьевич .- Красноярск, 2008 .- 23с.
  19. *Белоусова М.В.* Особенности клиники и коррекции психогенных расстройств у детей и подростков, перенесших перинатальное поражение ЦНС [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Белоусова Марина Владимировна .- Казань, 2000 .- 21с.
  20. *Берсенева О.П.* Клинико-доплерографические критерии диагностики, оценки эффективности лечения и прогноза гидроцефалии у детей / О.П.Берсенева .- Екатеринбург, 2004 .- 23с.
  21. *Бессонов А.Е.* Информационная медицина / А.Е.Бессонов, Е.А.Калмыкова .- Изд. 2-е, доп.- М., 2003 .- 656с.
  22. *Бессонов А.Е.* Информационная радиоволновая терапия. Атлас пользователя аппаратов МИНИТАГ и КАМЕРТОН / А.Е.Бессонов, Е.А.Калмыкова, А.Т.Семений .- 3-е изд., доп. – М., 2007 .- 400с.
  23. *Бессонов А.* Управляя системой межклеточных связей / А.Бессонов // Медицинская газета .- 2005 .- 2 февраля .- С.10-11.

24. *Бессонов А.Е.* Информационная радиоволновая диагностика и терапия : метод. рекомендации / А.Е.Бессонов, Е.А.Калмыкова, Г.Е.Захарова [и др.] ; Министерство здравоохранения РФ .- М., 2003 .- 24с.
25. *Биохимия: учебник для вузов* /Т.Л.Алейникова, Л.В.Авдеева, Л.Е.Андрианова [и др.] .- Под ред. Е.С. Северина .- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003 .- 784с.- (Серия «XXI век»).
26. *Борисова Т.К.* Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены / Т.К.Борисова // Успехи современной биологии .- 2002 .- Т.122, №6 .- С.608-619.
27. *Боровиков В.П.* Популярное введение в программу Statistica / В.П.Боровиков .- М.: Наука, 2000 .- 269с.
28. *Бочарова Е.А.* Медико-социальные факторы риска в формировании отклонений в психологическом и речевом развитии в детском возрасте / Е.А.Бочарова, В.И.Сидоров, А.Г.Соловьев // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2002 .- Т.47, №4 .- С.39-43.
29. *Брин И.Л.* Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга / И.Л.Брин, М.Л.Дунайкин, О.Г.Шейнкман // Вопросы современной педиатрии .- 2005 .- Т.4, №1 .- С.2-8.
30. *Брин И.Л.* Элькар в педиатрической практике / И.Л.Брин // Педиатрия .- 2006 .- №3 .- С.51-55.
31. *Брин И.Л.* Элькар (20% раствор L-карнитина) в педиатрии : научный обзор / И.Л.Брин; Научный центр здоровья детей РАМН .- М., 2006 .- 36с.
32. *Ватолин К.В.* Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К.В.Ватолин .- М.: Издательский дом Видар-М, 2000 .- 129с.
33. *Вахитова Л.Ф.* Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, и

- методы их коррекции [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Л.Ф.Вахитова .- Казань, 2004 .- 20с.
34. *Вельтищев Ю.Е.* Иммунная недостаточность у детей / Ю.Е.Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2004 .- Т.49, №4 .- С.4-11.
  35. *Вельтищев Ю.Е.* Актуальные направления научных исследований в педиатрии / Ю.Е.Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2003 .- №1 .- С.5-11.
  36. *Вельтищев Ю.Е.* Лечение иммунной недостаточности у детей / Ю.Е.Вельтищев, А.М.Заруднов // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2004 .- Т.49, №6 .- С.29-37.
  37. *Владимирская Е.Б.* Апоптоз в регуляции клеточного равновесия и формировании опухолевого роста / Е.Б.Владимирская // Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии .- 2003 .- №1 .- С.5-11.
  38. *Власенко Н.Ю.* Клинико-эпидемиологическая характеристика поражений нервной системы инфекционного и гипоксического генеза у новорожденных детей в г. Омске [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30; 14.00.09 / Власенко Наталья Юрьевна .- Омск, 2006 .- 19с.
  39. *Влияние* гормонов стресс-системы на течение острого ишемического инсульта / В.И.Скворцова, И.А.Платонова, И.В.Островцев [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова .- 2000 .- Т.100, №4 .- С.22-27.
  40. *Внеклеточная* низкомолекулярная фракция ДНК – маркер острого нейронального повреждения при инсульте / И.А.Вознюк, М.М.Одинак, И.Н.Васильева [и др.] // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний : матер. юбил. конф., посвященной 140-летию кафедры нервных и душевных болезней. Санкт-Петербург, 14-16 июня 2000 г. – СПб., 2000 . – 358 с.

41. *Воеводин Д.А.* Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе / Д.А.Воеводин, Г.Н.Розанова // Педиатрия .- 2006 .- №1 .- С.95-102.
42. *Володин Н.Н.* Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева // Педиатрия .- 2001 .- №4 .- С.4-9.
43. *Володин Н.Н.* Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе / Н.Н.Володин, М.И.Медведев, С.О.Рогаткин // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова .- 2001 .- Т.101, №7 .- С.4-8.
44. *Володин Н.Н.* Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии / Н.Н.Володин, М.И.Медведев, С.О.Рогаткин // Российский педиатрический журнал .- 2001 .- № 1 .- С.4-8.
45. *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.
46. *Воронов И.А.* Нейросонографическое определение перивентрикулярной лейкомаляции как фактора раннего прогнозирования развития детского церебрального паралича / И.А.Воронов // Ультразвуковая и функциональная диагностика .- 2001 .- №1 .- С.49-52.
47. *Выговская Л.Е.* Клинико-функциональная характеристика сенсорных слуховых и речевых нарушений у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Выговская Лариса Евгеньевна .- Казань, 2006 .- 23с.
48. *Герасимова М.М.* Клинико-патогенетическое значение интерлейкина - 1 $\alpha$  при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных (краткое сообщение) / М.М.Герасимова,



- Е.Г.Самсонова, С.Ф.Гнусаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2006 .- Т.51, №3 .- С.18.
49. *Голованова Е.В.* Диагностическое и прогностическое значение антимитохондриальных антител и цитокинов при первичном билиарном циррозе : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Голованова Елена Владимировна .- М., 2003 .- 168с.
50. *Голосная Г.С.* Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13; 14.00.09 : утв.20.01.06 / Голосная Галина Станиславовна .- М., 2005 .- 302с.
51. *Голосная Г.С.* Роль нейроспецифических белков в диагностике тяжелых поражений мозга новорожденных детей (лекции для практикующих врачей) / Г.С.Голосная // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии . – М., 2004 .- С.189-207.
52. *Гончарова О.В.* Применение препарата Элькар у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы / О.В.Гончарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2005 .- №3 .- С.36-40.
53. *Грешилов А.А.* Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09., 14.00.36 / Грешилов Арсентий Арсентьевич .- Уфа, 2004 .- 25с.
54. *Гришина Т.Г.* Диагностическая и прогностическая значимость клинических неврологических синдромов у доношенных новорожденных детей при перинатальных поражениях головного мозга [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Гришина Т.Г. .- Иваново, 2001 .- 22с.

55. *Гусев Е.И.* Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы / Е.И.Гусев, А.Н.Бойко // Consilium Medicum .- 2000 .- Т.2, №2.
56. *Гусев Е.И.* Ишемия головного мозга / Е.И.Гусев, В.И.Скворцова .- М.: Медицина, 2001 .- 311с.
57. *Дегтярев Д.Н.* Ближайшие и отдаленные последствия перинатальной гипоксии у детей различного гестационного возраста [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Д.Н.Дегтярев .- М., 1999 .- 49с.
58. *Дегтярева М.В.* Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода. Природа иммунной адаптации [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / М.В.Дегтярева .- М., 2000 .- 46с.
59. *Дегтярева В.Г.* Взаимосвязь между этиологическими факторами и особенностями клинко-иммунологического статуса у детей с перинатальными поражениями мозга [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Дегтярева Валентина Георгиевна .- Новосибирск, 2003 .- 27с.
60. *Динамика* нейроиммунологических показателей у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС / М.И.Баканов, А.Г.Муталов, О.В.Гончарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии .- 2003 .- №2(1) .- С.21.
61. *Динамика* иммунологических показателей у детей первых двух лет жизни, родившихся глубоконедоношенными / Е.В.Аронскинд, О.П.Ковтун, И.А.Тузанкина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2008 .- Т.53, №5 .-С.10-12.
62. *Доскин В.А.* Морфофункциональные показатели детского организма / В.А.Доскин, Н.М.Мураенко, Р.В.Тонкова-Ямпольская .- М., 1997 .- 288с.

63. *Дрейпер Н.* Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия / Н.Дрейпер, Г.Смит; пер. с англ. – М.: Диалектика, 2007 .- 912с.
64. *Енюков И.С.* Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / И.С.Енюков .- М.: Наука, 1989 .- 169с.
65. *Жаков Я.И.* Особенности иммунно-эндокринной системы у детей 1-го года жизни, перенесших гипоксию в перинатальном периоде / Я.И.Жаков, Е.А.Горева // Современные аспекты хирургической эндокринологии : матер. девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Челябинск, 27-29 сентября 2000 г. – С.158-163.
66. *Жданов Г.М.* Влияние острой фокальной ишемии мозга на продукцию интерлейкина – 1 альфа: результаты клинко-иммунологического исследования / Г.М.Жданов, М.М.Герасимова // Иммунология .- 2005 .- Т.26, №2 .- С.98-101.
67. *Журба Л.Т.* Нарушения психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Т.Журба, Е.А.Мастюкова .- М.: Медицина, 1981 .- 271с.
68. *Заваденко Н.Н.* Детская гиперактивность: особенности диагностики и лечения / Н.Н.Заваденко // Российский медицинский журнал .- 1999 .- №4 .- С.25-31.
69. *Зайниддинова Р.С.* Клинико-биохимическая оценка тяжести течения церебральной ишемии у новорожденных детей различного гестационного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Зайниддинова Рабият Салахиддиновна .- М., 2006 .- 135с.
70. *Зайцева Н.С.* Влияние перинатальной гипоксии на некоторые иммунологические показатели новорожденных и их изменение при инфекционной патологии [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Н.С.Зайцева .- М., 1995 .- 26с.

71. *Захарова Н.И.* Задержка внутриутробного развития у новорожденных детей / Н.И.Захарова, Р.А.Сундетова, В.А.Буштырев // Вопросы современной педиатрии .- 2006 .- Т.5, №1 .- С.209.
72. *Захарова И.Н.* Возможности применения препаратов карнитина в педиатрической практике / И.Н.Захарова, Т.М.Творогова // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2008 .- Т.53, №4 .- С.88-93.
73. *Зиновьева Т.Е.* Особенности созревания лимфоцитов крови и экспрессии цитокиновых рецепторов у новорожденных детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Зиновьева Татьяна Евгеньевна .- М., 2008 .- 28с.
74. *Измайлова Т.Д.* Нарушения адаптации и их коррекция у новорожденных и детей грудного возраста с гипоксическим поражением центральной нервной системы : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Измайлова Татьяна Дмитриевна .- М., 2002 .- 131с.
75. *Изменение содержания нейроспецифических белков нейроспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокина фактора некроза опухоли -  $\alpha$  у детей с перинатальным поражением ЦНС* / Н.Н.Володин, Д.Н.Дегтярев, А.В.Хачатрян [и др.] // Педиатрия .- 1998 .- №5 .- С.15-19.
76. *Изменения уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС* / Г.С.Голосная, А.С.Петрухин, К.А.Маркевич [и др.] // Педиатрия .- 2004 .- №1 .- С.10-17.
77. *Изменения мозговой гемодинамики у доношенных новорожденных при тяжелой церебральной ишемии* / Е.М.Спивак, Т.В.Яцечко, А.В.Кораблев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии .- 2005 .- Т.4, №2 .- С.68-70.
78. *Изменения адаптации и их коррекция у детей грудного возраста с постгипоксическими изменениями ЦНС* / Т.Д.Измайлова,

- С.В.Петричук, В.А.Агейкин [и др.] // Педиатрия .- 2002 .- №1 .- С.27-30.
79. *Изменение содержания ядерной и внеклеточной ДНК у новорожденных с клиническими проявлениями нарушения адаптации в раннем неонатальном периоде* / В.В. Софронов, Н.О. Туаева, В.Г. Винтер [и др.] // Вопросы современной педиатрии . – 2006 . – Т.5, № 6 . – С.28-31.
  80. *Изучение цитокинового статуса при церебральном инсульте* / Л.Н.Кашлева, Л.М.Карзакова, В.Н.Саперов [и др.] // Иммунология .- 2005 .- Т.26, №3 .- С.161-163.
  81. *Ильенко Л.И.* Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни / Л.И.Ильенко // Педиатрия .- 2003 .- №2 .- С.87-91.
  82. *Иммунологические механизмы нарушения противoinфекционной защиты у новорожденных и детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы* / И.А.Тузанкина, Е.В.Власова, И.А.Мальчиков [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки .- 2003 .- №2 .- С.53-56.
  83. *Иммунология* / Д.Мейл, Дж.Бростофф, Д.Б.Рот [и др.] ; пер. с англ. .- М.: Логосфера, 2007 .- 568с.
  84. *Иммуноферментный анализ определения нейроспецифической енолазы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при нервно-психических заболеваниях* / В.П.Чехонин, О.И.Гурина, И.А.Рябухин [и др.] // Российский психиатрический журнал .- 2000 .- №4.
  85. *Иммуноферментный анализ NSE и GFAP как критерий динамической оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера крыс при перинатальном гипоксически-ишемическом*

- поражении ЦНС / В.П.Чехонин, С.В.Лебедев, Т.Б.Дмитриева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины .- 2003 .- №9 .- С.299-303.
86. *Иммунофизиология* / В.А.Черешнев, Б.Г.Юшков, В.Г.Климин [и др.] .- Екатеринбург : УрО РАН, 2002 .- 258с.
  87. *Информационная радиоволновая скрининг-диагностика и коррекция функционального состояния организма человека : медицинская технология* / А.Е.Бессонов, Е.А.Калмыкова, В.Л.Викторов [и др.] / ЗАО НЦИМ «ЛИДО» .- М., 2007 .- 27с.
  88. *Караулов А.В.* Структура ДНК лимфоцитов периферической крови человека и их способность к репарации ДНК при иммунизации и некоторых заболеваниях / А.В.Караулов, Е.Ю.Москалева, А.Е.Радзевич // Иммунология .- 1991 .- №2 .- С.15-17.
  89. *Карачунская Е.М.* Особенности течения тяжелых перинатальных постгипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.М.Карачунская .- М., 2000 .- 23с.
  90. *Кешишян Е.С.* Психо-моторное развитие детей на первом году жизни : пособие для врачей / Е.С.Кешишян; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии .- М., 2000 .- 48с.
  91. *Классификация* перинатальных поражений нервной системы у новорожденных : метод рекомендации / ВУНМЦ МЗ РФ .- М., 2000 .- 40с.
  92. *Клембовский А.И.* Митохондриальная недостаточность у детей / А.И.Клембовский, В.С.Сухоруков // Архив патологии .- 1997 .- Т.59, №5 .- С.3-7.
  93. *Клинико-диагностическое значение показателей нейроспецифической енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС* / М.И.Баканов,



- В.В.Алатырцев, О.В.Гончарова [и др.] // Российский педиатрический журнал .- 2003 .- №4 .- С.19-22.
94. *Ковтун О.П.* Иммунологические аспекты течения перинатального повреждения головного мозга гипоксического генеза у доношенных детей на первом году жизни / О.П.Ковтун, С.П.Гуляева // Вопросы современной педиатрии .- 2006 .- Т.5, №1 .- С.269.
  95. *Кожушко Н.Ю.* Возрастные особенности формирования биоэлектрической активности мозга у детей с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС. Сообщение I. Спонтанная активность / Н.Ю.Кожушко // Физиология человека .- 2005 .- Т.31, №1 .- С.5-14.
  96. *Кондрашова М.Н.* Взаимодействие гормональной и митохондриальной регуляции / М.Н.Кондрашова, Е.И.Маевский // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма : сб. науч. тр. – М.: Наука, 1978 .- С.116-122.
  97. *Корнеева Е.А.* Нарушение нейрогуморальной регуляции функций иммунной системы / Е.А.Корнеева // Вестник АМН СССР .- 1990 .- №11 .- С.36-42.
  98. *Коррекция* метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей : (Опыт использования препарата Элькар) / Под ред. А.Д.Царегородцева, Е.А.Николаевой, В.С.Сухорукова .- М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006 .- 88с.
  99. *Косачева А.А.* Роль иммунопатологических процессов в формировании перинатального поражения мозга у детей первого года жизни [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16; 14.00.13 / Косачева Алена Анатольевна .- Новосибирск, 2004 .- 22с.
  100. *Котий С.А.* Нейротрофические факторы нервной системы как индикаторы адаптации и повреждения головного мозга при перинатальной гипоксии у новорожденных детей [Текст] : автореф.

- дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13; 14.00.09 / Котий Светлана Александровна .- М., 2006 .- 26с.
101. Кучеренко С.С. Этиопатогенез церебральных ишемических нарушений / С.С.Кучеренко, А.Н.Кузнецов // Вестник Российской военно-медицинской академии .- 2003 .- №2 .- С.104-108.
  102. Ларина О.А. Состояние центральной нервной системы и нервно-психическое развитие детей первых двух лет жизни, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, в условиях дома ребенка [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Ларина Ольга Арьевна .- Иваново, 2005 .- 23с.
  103. Ларионова А.В. Цитокиновый профиль у новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы / А.В.Ларионова, М.Э.Беликова, Т.В.Чаша // «Мать и дитя» : матер. VII Российского форума .- М., 2005 .- С.556-557.
  104. Ларионова А.В. Нарушения иммунного статуса у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС, их немедикаментозная коррекция [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ларионова Анастасия Владимировна .- Иваново, 2006 .- 18с.
  105. Ларичева И.П. Гормональная адаптация новорожденных в раннем неонатальном периоде при нормальной и нарушенной функции фетоплацентарной системы : дис. ... д-ра мед. наук / И.П.Ларичева .- М., 1984 .- 304с.
  106. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность / К.А.Лебедев, И.Д.Понякина .- М.: Медицинская книга, 2003 .- 216с.
  107. Левитина Е.В. Состояние мембрано-дестабилизирующих процессов при перинатальном поражении нервной системы у детей / Е.В.Левитина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова .- 2002 .- №5 .- С.45-48.

108. *Леонтьева И.В.* Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В.Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2008 .- Т.53, №3 .- С.4-15.
109. *Лечение* нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей с перинатальной патологией нервной системы / В.И.Морозов, А.А.Ахунзянов, Ш.К.Тахаутдинов [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы III конгр. Москва, 26-28 октября 2004 г. – М., - С.566.
110. *Лобанова Л.В.* Гипоксические поражения головного мозга у доношенных новорожденных – причины, патогенез, клинко-ультразвуковая диагностика, прогноз и тактика ведения детей в раннем возрасте [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Лобанова Л.В. .- Иваново, 2000 .- 45с.
111. *Ломунова М.А.* Цитокиновый профиль Т-лимфоцитов новорожденных и влияние барьерных клеток плаценты на продукцию цитокинов [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Ломунова Мария Андреевна .- М., 2006 .- 25с.
112. *Лохов М.И.* Энурез у детей: диагностика и лечение нарушений сна / М.И.Лохов, Л.П.Рубина, Ю.А.Фесенко // Лечение нервных болезней .- 2005 .- Т.6, №1 (15) .- С.24-30.
113. *Лукашевич И.П.* Перинатальные факторы риска формирования патологии речи у детей / И.П.Лукашевич, Е.М.Парцалис, В.М.Шкловский // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2008 .- Т.53, №4 .- С.19-22.
114. *Лукьянова Е.А.* Вегето-висцеральные дисфункции у детей раннего возраста, перенесших перинатальную гипоксию [Текст] : автореф. дис. ...канд.мед.наук : 10.00.09 / Лукьянова Елена Анатольевна .- Ростов-на-Дону, 1999 .- 22с.
115. *Львова О.А.* Клинико-патогенетические закономерности течения и критерии прогноза перинатального повреждения ЦНС у доношенных

- новорожденных на первом году жизни [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Львова Ольга Александровна .- Екатеринбург, 2004 .- 33с.
116. *Львова О.А.* Сравнительная характеристика клинического течения перинатального поражения ЦНС легкой и среднетяжелой формы тяжести / О.А.Львова, О.П.Ковтун // Вопросы современной педиатрии : сборник материалов науч. – практ. конф. педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» .- Москва, 2004 .- С.47.
117. *Макарова З.С.* Закономерности формирования состояния здоровья и реабилитация детей с неблагоприятным течением раннего онтогенеза [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 /Макарова З.С. .- М., 2001 .- 45с.
118. *Малашиха Ю.А.* Концепция иммунного барьера мозга / Ю.А.Малашиха, М.Г.Гелидзе // Журнал невропатологии и психиатрии .- 1998 .- №2 .- С.3-7.
119. *Малые мозговые дисфункции и нарушение памяти у детей дошкольного возраста* / Т.С.Кривоногова, Л.К.Черновская, Л.А.Матвеева [и др.] // Российский педиатрический журнал .- 2003 .- №3 .- С.11-13.
120. *Маммаев С.Н.* Апоптоз лимфоцитов крови у больных хроническим гепатитом / С.Н.Маммаев, А.О.Бугаев // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. : матер. седьмой Российской гастроэнтер. недели .- 2001 .- №5 .- С.83.
121. *Манчук Т.В.* Структурно-метаболические параметры иммунокомпетентных клеток у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Манчук Татьяна Валерьевна .- Красноярск, 1999 .- 15с.
122. *Мартынюк Н.Ю.* Особенности перинатального периода человека при острой и хронической гипоксии [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 03.00.13 / Мартынюк Наталья Юрьевна .- М., 2008 .- 17с.

123. *Марченко В.И.* Нейротрофические факторы: характеристика и предполагаемые области медицинского применения / В.И.Марченко // Иммунология .- 2005 .- Т.26, №6 .- С.338-341.
124. *Маянский Н.А.* Субклеточное перераспределение Вах и его слияние с митохондриями при спонтанном апоптозе нейтрофилов / Н.А.Маянский // Клеточная иммунология .- 2001 .- №6 .- С.29-32.
125. *Маянский Н.А.* Митохондрии нейтрофилов: особенности физиологии и значение в апоптозе / Н.А.Маянский // Иммунология .- 2004 .- Т.25, №5 .- С.307-312.
126. *Методология* изучения системного воспаления / Е.Ю.Гусев, Л.Н.Юрченко, В.А.Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление .- 2008 .- Т.7, №1 .- С.15-23.
127. *Митиш М.Д.* Отдаленные последствия перинатальных поражений мозга у детей [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Митиш Мария Дмитриевна .- М., 2004 .- 48с.
128. *Митохондриальные болезни (взгляд цитохимика)* : сборник статей / Под ред. Р.П.Нарциссова .- М., 1999 .- 51с.
129. *Михеева А.А.* Эффективность сухой иммерсии в комплексной терапии детей с перинатальной энцефалопатией [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Михеева Анна Анатольевна .- М., 2001 .- 24с.
130. *Метаболическая* коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде / О.Л.Чугунова, В.С.Сухоруков, И.А.Казанцева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2008 .- Т.53, №2 .- С.13-18.
131. *Морозов В.И.* Последствия перинатальных поражений нервной системы в детской хирургии [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.35 / Морозов Валерий Иванович .- Уфа, 2005 .- 45с.

132. *Морозов В.И.* Острые хирургические осложнения у новорожденных с тяжелыми перинатальными поражениями нервной системы / В.И.Морозов, А.А.Ахунзянов // Детская больница XXI века : материалы Всерос. науч.-практ. конф. Казань, 22-23 мая 2002 г. – Казань, 2002 .- С.225-227.
133. *Нагибина Н.С.* Факторы риска и гемодинамические нарушения при перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных / Н.С.Нагибина, Л.Г.Горбик, М.В.Нароган // Клиническая медицина .- 2001 .- №2 .- С.21-23.
134. *Нарциссов Р.П.* Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественного цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов / Р.П.Нарциссов // Арх. анат. – 1969 .- №5 .- С.85-91.
135. *Нарциссов Р.П.* Диагностическая и прогностическая ценность цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов / Р.П.Нарциссов // Вестник АМН СССР .- 1978 .- С.71-74.
136. *Нарциссов Р.П.* Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии / Р.П. Нарциссов // Педиатрия . – 1998 .- № 4 . – С. 101-105.
137. *Нароган М.В.* Течение и исходы нарушений церебральной гемодинамики у новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Нароган Марина Викторовна .- М., 2002 .- 24с.
138. *Недостаточность карнитина у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом* / В.В.Гармаева, Г.М.Дементьева, В.С.Сухоруков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2008 .- Т.53, №3 .- С.17-22.
139. *Нейроиммунологические показатели в периоде новорожденности* / О.В.Гончарова, А.Г.Муталов, М.И.Баканов [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей : материалы 2-го конгресса педиатров-инфекционистов России .- М., 2003 .- С.34-35.



140. *Неонатология* : учебное пособие для студентов высших учебных заведений / Н.Н.Володин, В.Н.Чернышов, Д.Н.Дегтярев [и др.] .- М.: Изд. Центр «Академия», 2005 .- 448с.
141. *Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы* / Е.В.Шниткова, Е.М.Бурцев, А.Е.Новиков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии .- 2000 .- №3 .- С.57-59.
142. *Никогосова О.В.* Иммунный и цитокиновый статус у детей с поражениями ЦНС, обусловленными инфекциями / О.В.Никогосова // Вопросы реабилитации. Медицинская иммунология .- 2005 .- Т.6, №4 .- С.425-432.
143. *Николаева Е.А.* Современная диагностика митохондриальных болезней у детей / Е.А.Николаева, В.С.Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2007 .- Т.52, №4 .- С.11-21.
144. *Николаева Е.А.* Недостаточность карнитина и ее коррекция у детей с генетически детерминированной патологией / Е.А.Николаева, А.Н.Семякина, Е.С.Воздвиженская // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2005 .- Т.50, №1 .- С.14-17.
145. *Никулин Л.А.* Некоторые иммунологические показатели у новорожденных детей с перинатальным поражением головного мозга / Л.А.Никулин, Д.А.Каюмова, Л.А.Левченко // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы I Всероссийского конгресса .- М., 2002 .- С.188.
146. *Новикова Л.Н.* Отоневрологические нарушения у детей с резидуальными явлениями перинатального поражения ЦНС и возможности их коррекции [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н.Новикова .- Екатеринбург, 2003 .- 19с.
147. *Ноговицина О.Р.* Клинико-патогенетическая и неврологическая характеристика синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у

- детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Ноговицина Ольга Римовна .- Новосибирск, 2004 .- 25с.
148. *Ноговицина О.Р.* Комплексное клинико-нейрофизиологическое изучение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью / О.Р.Ноговицина, Е.В.Левитина // Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Томск, 12-13 марта 2003 г. – С.141-142.
149. *Ноотропные* и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике / Н.П.Шабалов, А.А.Скоромец, А.П.Шумилина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии .- 2000 .- №2 .- С.30-34.
150. *Нураденова Г.Р.* Клинико-диагностическое значение цитокинов при некоторых воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС у новорожденных и детей первых месяцев жизни [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Г.Р.Нураденова .- Астрахань, 1999 .- 23с.
151. *Онтогенетические* аспекты формирования иммунодефицитного состояния под влиянием внутриутробной гипоксии у мышей / Д.В.Демина, И.А..Орловская, В.Ю.Матросова [и др.] // Иммунология .- 2004 .- Т.25, №3 .- С.165-168.
152. *О реабилитации* детей с перинатальными энцефалопатиями / С.П.Каплина, Н.Н.Ильина, А.М.Попова [и др.] // Российский педиатрический журнал .- 2001 .- №1 .- С.42.
153. *Основные* методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями : метод. указания №99/160 / Министерство здравоохранения РФ; сост. Л.З.Казанцева, Э.А.Юрьева, Е.А.Николаева [и др.] .- М., 2002 .- 24с.
154. *Основы* перинатологии : учебник / Н.П.Шабалов, Ю.В.Цвелев, Е.Ф.Кира [и др.] .- М.: МЕДпресс-информ, 2004 .- 640с.

155. *Особенности* иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии / Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева, Д.Н.Дегтярев [и др.] // Int. J. of Immunorehabilitation .- 1999 .- №11 .- С.82-91.
156. *Особенности* продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции / М.В.Дегтярева, Н.Н.Володин, К.К.Бахтиян [и др.] // Med. Immunol. – 2000 .- Vol.2, N 1 .- P.69-76.
157. *Особенности* развития детей раннего возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы / Е.А.Воробьева, О.М.Филькина, Н.В.Долотова [и др.] // Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» .- М., 2007 .- С.142.
158. *Особенности* энергетического обмена клетки и цитокинового статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В.Шматкова, Т.В.Бершова, Е.Н.Басаргина [и др.] // Педиатрия .- 2006 .- №2 .- С.17-21.
159. *Отдаленные* наблюдения детей с неонатальными судорогами / Н.Н.Володин, М.И.Медведев, Н.Д.Суворова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2002 .- Т.47, №2 .- С.13-17.
160. *Отражение* процессов адаптации новорожденных на митохондриальном уровне / Т.Д. Измайлова, Е.Ю.Кузнецова, С.В.Петричук [и др.] // Митохондрии в патологии : матер. Всероссийского рабочего совещания. Пущино . – 2001 . – С.40-42.
161. *Оценка* физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет : метод. рекомендации .- Екатеринбург, 2001 .- 83с.
162. *Павлова Н.Г* Значение функциональных и биохимических маркеров развития центральной нервной системы в антенатальном периоде для

- прогноза тяжести неврологических нарушений у новорожденных / Н.Г.Павлова, Б.А.Фоменко, Е.И.Русина // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 1999 .- №6 .- С.4-8.
163. *Пальчик А.Б.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов .- Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006 .- 256с.
164. *Пакет программ, встроенный в Майкрософт Оффис Excell.* Руководство пользователя. – 2003г.
165. *Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П.Чехонин, Д.В.Блинов, С.В.Лебедев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии .- 2004 .- №2 .- С.50-61.*
166. *Патрушев Л.И.* Экспрессия генов / Л.И.Патрушев .- М.: Наука, 2000 .- 527с.
167. *Петров В.И.* Применение препарата Элькар у новорожденных с малой массой тела при рождении, конъюгационной желтухой и транзиторными изменениями миокарда / В.И.Петров, М.Я.Ледяев, Т.Е.Заячникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2004 .- Т.49, №1 .- С.23-28.
168. *Петрухин А.С.* Неврология детского возраста / А.С.Петрухин .- М.: Медицина, 2004 .- 784с.
169. *Повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови в раннем постнатальном онтогенезе вызывает отдаленные нарушения гомеостатических и когнитивных функций / О.Е.Зубарева, Е.Б.Федотова, А.С.Симбирцев [и др.] // Российский иммунологический журнал .- 2008 .- Т.2 (11), № 2-3 .- С.154.*
170. *Поморцева А.Б.* Прогнозирование психомоторного развития у новорожденных с перинатальными постгипоксическими

- осложнениями [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Поморцева Ася Борисовна .- Краснодар, 2000 .- 23с.
171. *Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста* / Л.В.Симонова, Н.П.Котлукова, М.Е.Ерофеева [и др.] // Педиатрия .- 2001 .- №2 .- С.17-22.
172. *Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами* / Н.А.Соколова, М.В.Маслова, А.С.Маклакова // Успехи физиологических наук .- 2002 .- Т.33, №2 .- С.56-67.
173. *Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетальных и перинатальных поражений головного мозга* / Н.Н.Володин, М.А.Корнюшин, М.И.Медведев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2000 .- Т.45, №4 .- С.13-16.
174. *Принципы действия метаболитной терапии для лечения и профилактики энергодефицитных состояний* / В.М.Шищенко, С.В.Петричук, С.А.Поляков [и др.] // Педиатрическая фармакология .- 2003 .- Т.1, №3 .- С.74-76.
175. *Прямкова Ю.В. Фетальный иммунный ответ на протяжении 22-40 недели гестации* / Ю.В.Прямкова, Г.А.Самсыгина // Педиатрия .- 2007 .- Т.86, №1 .- С.7-14.
176. *Пшенникова М.Г. Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии* / М.Г.Пшенникова // Патол. физиол. и экспер. терап. – 2000 .- №2 .- С.24-31.
177. *Пшенникова М.Г. Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение)* / М.Г.Пшенникова // Патол. физиол. и экспер. терап. – 2000 .- №3 .- С.20-26.
178. *Раевский К.С. Окислительный стресс, апоптоз и повреждение мозга* / К.С.Раевский, В.Г.Башкатова // Нейрохимия .- 1996 .- Т.13 .- С.61-64.

179. *Ремизова Н.В.* Клинико-патогенетические аспекты формирования вентрикуломегалии у новорожденных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ремизова Н.В. .- Нижний Новгород, 2007 .- 23с.
180. *Робинсон М.В.* Апоптоз и цитокины / М.В.Робинсон, В.А.Труфакин // Успехи современной биологии .- 1999 .- Т.119 (4) .- С.359-367.
181. *Рогаткин С.О.* Перспективы использования нейроиммунологических методов диагностики при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных / С.О.Рогаткин, А.В.Хачатрян // Южно-Российский мед. журнал .- 1999 .- №2 .- С.45-51.
182. *Рогаткин С.О.* Перспективы иммунохимического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных / С.О.Рогаткин, Н.Н.Володин, О.И.Турина // Педиатрия .- 2001 .- №4 .- С.35-43.
183. *Роль интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли у новорожденных детей в норме и патологии* / М.В.Дегтярева, Д.Н.Дегтярев, Н.Н.Володин [и др.] // Педиатрия .- 1996 .- №1 .- С.93-97.
184. *Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей* / Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева, А.С.Симбирцев [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation .- 2000 .- Vol.2, N 1 .- С.176-184.
185. *Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии* / В.И.Скворцова, В.В.Шерстнев, М.А.Грудень [и др.] // Инсульт .- 2001 .- №1 .- С.46-54.
186. *Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича* / Е.Д.Белоусова, М.Ю.Никанорова, Е.С.Кешишян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2001 .- №5 .- С.26-32.



187. *Роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина 6 в патогенезе недостаточности кровообращения у детей с кардиомиопатиями / Т.В.Бершова, М.И.Баканов, И.В.Чибисов [и др.] // Педиатрия .- 2005 .- №2 .- С.8-12.*
188. *Романенко Е.С. Клинико-иммунологические особенности острого обструктивного бронхита и пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.С.Романенко .- М., 2003 .- 23с.*
189. *Савченко А.П. Прогноз перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Савченко Андрей Пантелеевич .- Воронеж, 2000 .- 19с.*
190. *Самсонова Е.Г. Роль иммунологических нарушений в патогенезе гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных первых дней жизни : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Самсонова Елена Геннадьевна .- Тверь, 2007 .- 126с.*
191. *Самсонова Т.В. Продукция нейропептидов у детей при перинатальных поражениях головного мозга и их отдаленных последствиях / Т.В.Самсонова // Вопросы современной педиатрии .- 2006 .- Т.5, №1 .- С.516.*
192. *Самсыгина Г.А. Гипоксические поражения центральной нервной системы у новорожденных детей: клиника, диагностика, лечение / Г.А.Самсыгина // Педиатрия .- 1996 .- №5 .- С.74-77.*
193. *Санникова Н.Е. Клинико-иммунологические и эндокринные взаимосвязи и реабилитация детей при лимфатико-гипопластическом диатезе [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Н.Е.Санникова .- Екатеринбург, 1993 .- 59с.*
194. *Саютина С.Б. Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия у доношенных новорожденных (факторы риска, особенности клинического течения, дифференцированное лечение)*

- [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Б.Саютина .- Иркутск, 2001 .- 24с.
195. *Селье Г.* Стресс без дистресса / Г.Селье .- М., 1979 .- 123с.
  196. *Сепиашвили Р.И.* Основы физиологии иммунной системы / Р.И.Сепиашвили .- М.: Медицина-Здоровье, 2003.
  197. *Сергиенко В.И.* Математическая статистика в клинических исследованиях /В.И.Сергиенко, И.Б.Бондарева .- М.: Гэстар-Медиа, 2006 .- 303с.
  198. *Серкина Е.В.* Иммунные механизмы формирования перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных : дис. ... канд. мед. наук :14.00.36 / Серкина Елена Вадимовна .- Иваново, 2008 .- 131с.
  199. *Сигова Ю.А.* Стандартизация подходов к тактике ведения детей различного срока гестации с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Сигова Юлия Александровна .- М., 2008 .- 27с.
  200. *Синчихин С.П.* Осложнения беременности и родов у юных женщин / С.П.Синчихин, О.Б.Мамиев, В.Ф.Коколина // Рос. вестн. акушера-гинеколога .- 2002 .- Т.2, №2 .- С.22-24.
  201. *Скворцов И.А.* Роль перивентрикулярной области мозга в генезе нарушений неврологического развития / И.А.Скворцов // Невропатология и психиатрия .- 2001 .- С.50-54.
  202. *Скворцова В.И.* Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В.И.Скворцова // Вестник РАМН .- 2003 .- №11 .- С.74-80.
  203. *Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей / О.В.Гончарова, М.И.Баканов, А.Г.Муталов [и др.] // Российский педиатрический журнал .- 2007 .- № 4 .- С.13-18.*

204. *Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни* / Л.И.Ильенко, Е.А.Зубарева, И.Н.Холодова [и др.] // Педиатрия .- 2003 .- №2 .- С.87-92.
205. *Содержание Т-лимфоцитов и уровни антител к тимогену у детей с поражением центральной нервной системы* / А.И.Аутеншлюс, А.Н.Шкунов, Е.С.Михайлова [и др.] // Иммунология .- 2003 .- Т.24. №4 .- С.231-233.
206. *Соколова М.Г.* Клинико-патогенетическая диагностика неврологических расстройств у подростков с резидуальным поражением ЦНС перинатального генеза [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Соколова Мария Георгиевна .- СПб., 2004 .- 21с.
207. *Соколова О.Г.* Перинатальные гипоксические поражения нервной системы у детей первого года жизни: клинико-диагностические аспекты [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Соколова Оксана Геннадьевна .- Нижний Новгород, 2006 .- 23с.
208. *Солобоева Ю.И.* Опыт наблюдения за детьми с перинатальным повреждением ЦНС на догоспитальном этапе и профилактика инвалидности [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Солобоева Юлия Ивановна .- Екатеринбург, 2000 .- 38с.
209. *Степанова Е.И.* Цитофотометрическое определение ДНК в лимфоцитах периферической крови новорожденных детей / Е.И.Степанова, Ю.С.Кочеткова, Г.Н.Пахряева // Педиатрия . – 1982 . - № 7 . – С.16-17.
210. *Сухоруков В.С.* Гетерогенность и клинико-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15; 14.00.09 / Сухоруков Владимир Сергеевич .- М., 1998 .- 393с.

211. *Сухоруков В.С.* Лечение и профилактика энергодефицитных состояний с применением препарата Элькар : пособие для врачей / В.С.Сухоруков .- М., 2008 .- 16с.
212. *Сухоруков В.С.* Нарушение клеточного энергообмена у детей / В.С.Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2002 .- Т.47, №5 .- С.44-50.
213. *Сухоруков В.С.* Нарушение клеточного энергообмена у детей / В.С.Сухоруков, Е.А.Николаева .- М.: Атес Медика Софт, 2004 .- 79с.
214. *Сухоруков В.С.* Лечение и профилактика энергодефицитных состояний с применением препарата Элькар : пособие для врачей / В.С.Сухоруков .- М., 2008 .- 16с.
215. *Тонкова-Ямпольская Р.В.* Состояние здоровья детей с учетом факторов ante- и постнатального риска / Р.В.Тонкова-Ямпольская // Российский педиатрический журнал .- 2002 .- №1 .- С.61-62.
216. *Тузанкина И.А.* Иммунологические механизмы нарушения противoinфекционной защиты у новорожденных и детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы / И.А.Тузанкина // Вестник Урал. мед. академ. науки .- 2003 .- №2 .- С.53-57.
217. *Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга* / В.И.Скворцова, В.В.Шерстнев, И.А.Константинова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии .- 2005 .- №3 .- С.48-51.
218. *Федорова Т.Н.* Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения [Текст] : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.00.09 / Т.Н.Федорова .- М., 2004 .- 42с.
219. *Феррокинетика и цитокины в раннем онтогенезе человека* / Т.В.Казюкова, А.А.Левина, А.И.Сергеева [и др.] // Педиатрия .- 2008 .- Т.87, №1 .- С.7-17.

220. *Физическое* развитие новорожденных с различными клиническими формами перинатального поражения центральной нервной системы / А.И.Пиянзин, А.В.Федоров, З.Ф.Акинина [и др.] // Российский педиатрический журнал .- 2008 .- № 1 .- С.14-16.
221. *Фоменко Б.А.* Особенности адаптации новорожденных с задержкой развития функций центральной нервной системы и состояние последа / Б.А.Фоменко, В.Н.Парусов // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2002 .- Т.47, №6 .-С.18-22.
222. *Фомин В.В.* Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: сборник научных статей / В.В.Фомин, А.И.Ольховиков, С.А.Царькова .- Екатеринбург : Изд-во УрГМА, 2003 .- 182с.
223. *Формализованные* подходы к оценке нервно-психического развития детей раннего возраста с перинатальной патологией / Н.Н.Володин, С.О.Рогаткин, В.М.Шкловский [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2003 .- Т.49, №6 .- С.38-42.
224. *Фрейдлин И.С.* Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С.Фрейдлин // Новости науки и техники. Серия «Медицина» Аллергия, астма и клиническая иммунология .- М.: ВИНТИ РАН, 2000 .- №8 .- С.73-80.
225. *Функциональная* активность клеток крови новорожденных / Г.П.Сухих, К.И.Мадалински, Л.В.Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология .- 1990 .- № 1 .- С.40-43.
226. *Фармакотерапия* в неврологии и психиатрии: пер. с англ./ Под ред. С.Д.Энна и Дж.Т.Койла .- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007 .- 800с.
227. *Флетчер Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер; пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998 .- 347с.

228. *Хаитов Р.М.* Физиология иммунной системы / Р.М.Хаитов .- М.: ВИНТИ РАН, 2001 .- 223с.
229. *Хан М.А.* Применение магнитотерапии в комплексном лечении детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы / М.А.Хан, С.М.Болтнева // Российский педиатрический журнал .- 2003 .- №3 .- С.7-10.
230. *Хохлов А.П.* Метаболическая терапия в клинике перинатальных поражений нервной системы и ДЦП / А.П.Хохлов, К.А.Семенова, А.Н.Доценко // Фармакотерапия в педиатрии : матер. научно-практической конф. педиатров России. Москва, 2003 .- С.18-23.
231. *Царегородцев А.Д.* Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии / А.Д.Царегородцев, В.С.Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2006 .- №1 .- С.3-9.
232. *Цитокины и преждевременные роды* / Н.Н.Володин, А.Г.Румянцев, Е.Б.Владимирская [и др.] // Педиатрия .- 2001 .- №4 .- С.72-77.
233. *Цитохимическая оценка адаптации новорожденных и детей грудного возраста с гипоксическим поражением ЦНС* / Т.Д.Измайлова, С.В.Петричук, В.А.Агейкин [и др.] // Педиатрия .- 2003 .- №5 .- С.23-26.
234. *Чехонин В.П.* Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П.Чехонин, С.В.Лебедев, Д.В.Блинов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии .- 2004 .- Т.3, №2 .- С.50-61.
235. *Шабалов Н.П.* Многолетний опыт применения кортексина в терапии отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий у детей / Н.П.Шабалов, Т.Н.Платонов // Человек и лекарство : тез. докл. X Российского национального конгресса .- М., 2003 .- С.559.



236. *Шабалов Н.П.* Асфиксия новорожденных / Н.П.Шабалов, В.А.Любименко .- М.: МЕДпресс-информ, 2003 .- 364с.
237. *Шантарина Е.В.* Роль оксида азота и системы антиоксидантной защиты в патогенезе и клинических проявлениях перинатальной энцефалопатии у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Шантарина Елена Викторовна .- Пермь, 2005 .- 182с.
238. *Шарыкин А.С.* Перинатальная кардиология. Руководство для педиатров, акушеров, неонатологов / А.С.Шарыкин .- М.: «Волшебный фонарь», 2007 .- 264с.
239. *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 .- Т.48, №2 .- С.43-48.
240. *Шишмакова М.Ю.* Структура кардиоваскулярных нарушений у детей раннего возраста с резидуальными последствиями перинатального поражения ЦНС / М.Ю.Шишмакова, С.Ю.Захарова // Вопросы современной педиатрии .- 2006 .- Т.5, прил.1 .- С.800.
241. *Шищенко В.М.* Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных и детей раннего возраста : дис. ... д-ра мед. наук / В.М.Шищенко .- М., 1988 .- 568с.
242. *Юсупова Э.С.* Диагностическое и прогностическое значение неоптерина и интерлейкина-6 при внутриутробных инфекциях у новорожденных и детей грудного возраста [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Юсупова Элеонора Сарсеновна .- Астрахань, 2006 .- 22с.
243. *Ярилин А.А.* Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов / А.А.Ярилин // Иммунология .- 2004 .- Т.25, №5 .- С.312-320.

244. *Ярцев М.Н.* Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей / М.Н.Ярцев, К.П.Яковлева // Иммунология .- 2005 .- Т.26, №1 .- С.36-45.
245. *Яцык Г.В.* Реабилитация детей с перинатальной патологией и её роль в обеспечении их отдаленного здоровья / Г.В.Яцык, Е.П.Бомбардинова // Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А.А.Баранова и Л.А.Щеплягиной .- М., 2000 .- С.508-514.
246. *Ader R.* Conditioning and immunity: An update / R.Ader, N.Cohen // Psychoneuroimmunology .- New York : Academic Press, 2001 .- P.3-34.
247. *A descriptive study of perinatal asphyxia and its sequelae* / M.T.Penela-Velez de Guevara, S.B.Gil-Lopez, M.J.Martin-Puerto [et al.] // Rev Neurol .- 2006 .- Vol.43, N 1 .- P.3-6.
248. *A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling* / F.K.Chan, H.J.Chun, L.Zheng [et al.] // Science .- 2000 .- Vol.288 .- P.2351-2354.
249. *Allan S.* Cytokines and acute neurodegeneration / S.Allan, N.Rothwell // Neurosci. – 2002 .- N 2 .- P.734-744.
250. *Aloe L.* Neurotrophic factors and brain damage in hypoxic-ischemic encephalopathy: a role of nerve growth factor? / L.Aloe, A.Iannitelli // Ann Ist Super Sanita .- 2001 .- Vol.37, N 4 .- P.573-580.
251. *Amniotic Fluid inflammatory cytokines (IL-6, IL-1p, TNF- $\alpha$ ), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy* / B.H.Yoon, J.K.Jun, R.Romero [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997 .- Vol.177, N 1 .- P.19-26.
252. *Antoniuk S.* High serum S 100-p levels from trauma patients without head injuries / S.Antoniuk, R.V.da-Silva // Rev. Neurol. – 2000 .- Vol.31, N 3 .- P.238-243.
253. *Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates* /

- M.K.Tauscher, D.Berg, M.Brockmann [et al.] // *Acta Medica (Hradec kralove)* . – 2002 .- Vol.45, N 3 .- P.111-113.
254. *Back S.A.* Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms / S.A.Back // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* .- 2006 .- Vol.12, N 2 .- P.129-140.
255. *Ballanyi K.* Neuromodulation of the Perinatal Respiratory Network / K.Ballanyi // *Current Neuropharmacology* .- 2004 .- Vol.2, N 2 .- P.221-243.
256. *Bauer H.C.* Neural induction of the blood-brain barrier: still an enigma / H.C.Bauer, H.Bauer // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2000 .- Vol.20, N 1 .- P.13-28.
257. *BDNF* stimulates migration of cerebellar granule cells / P.R.Borghesani, J.M.Peyrin, R.Klein [et al.] // *Development* .- 2002 .- Vol.129 .- P.1435-1442.
258. *Berger R.P.* Neuron-specific enolase and S-100B in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in infants and children / R.P.Berger, M.C.Pierce, R.Stephan // *Pediatrics* .- 2002 .- Vol.109 .- P.307.
259. *Bile Acids* Stimulate cFLIP Phosphorylation Enhancing TRAIL-mediated Apoptosis / H.Higuchi, J.R.Yoon, A.Grambihler [et al.] // *Biol. Chem.* – 2003 .- Vol.278 .- P.454-461.
260. *Blood* neuronal specific enolase in newborns with perinatal asphyxia / A.Verdu-Perez, M.P.Falero, A.Arroyos [et al.] // *Rev Neural* .- 2001 .- Vol.32 .- P.714-717.
261. *Bracci R.* The timing of neonatal brain damage / R.Bracci, S.Perrone, G.Buonocore // *Biol. Neonate* .- 2006 .- Vol.90, N 3 .- P.145-155.
262. *Brain – specific* proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M.Blennow, K.Savman, P.Lives [et al.] // *Acta Paediatr.* - 2001 .- N 90 .- P.1171-1175.

263. *Breast* feeding and cognitive development at age 1 and 5 years / N.K.Angelsen, T.Vik, G.Jacobsen [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2001 .- Vol.85, N 3 .- P.81-83.
264. *Carli G.* One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy / G.Carli, I.Reiger, N.Evans // J. Paediatr Child Health .- 2004 .- Vol.40, N 4 .- P.217-220.
265. *Cerebrolysin* alleviates perinatal CNS disorders through the autoimmune modulation and antioxidant protection / E.V. Serkina, O.A.Gromova, I.I.Torshin [et al.] // Zh. Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova .- 2008 .- Vol.108, N 11 .- P.62-66.
266. *Chen Y.* Astrocytes and brain injury / Y.Chen, R.A.Swanson // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2003 .- Vol.23, N 2 .- P.137-149.
267. *Clinical* value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia [see comments] / S.Da-Silva, N.Hennebert, R.Denis [et al.] // Acta Paediatr. – 2000 .- Vol.89, N 3 .- P.320-323.
268. *Connor T.J.* Depression stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders / T.J.Connor, B.E.Leonard // Life Science .- 1998 .- Vol.62, N 7 .- P.583-606.
269. *Cooper C.E.* In vivo measurements of mitochondrial function and cell death following hypoxic/ischaemic damage to the new-born brain / C.E.Cooper // Biochem. Soc. Symp. – 1999 .- Vol.66 .- P.123-140.
270. *Dechant G.* Neurotrophins / G.Dechant, H.Neumann // Adv. Exp. Med. Biol. – 2002 .- Vol.53 .- P.303-334.
271. *Diagnostic* value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis / G.Laborada, M.Rego, A.Jain [et al.] // Pediatrics .- 2004 .- Vol.113, N 1 .- P.7-14.
272. *Differential* regulation of Bax. Bcl-2 and Bcl-x proteins in focal ischemia in the rat / S.Isenmman, C.Stoll, M.Scholter [et al.] // Brain Pathol. – 1998 .- Vol.8 .- P.49-63.

273. *Diffusion-weighted* imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: association with neuromotor outcome at 18 months of age / P.L.Khong, C.Tse, I.Y.Wong [et al.] // J. Child Neurol. - 2004. - Vol.19, N 11. - 872-881.
274. Doyle L.W. Postnatal corticosteroids in preterm infants: systematic review of effects on mortality and motor function / L.W.Doyle, P.Davis // J. Paediatr. Child Health. - 2000. - N 36. - P.101-107.
275. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy / H.F.Dvorak // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol.20. - P.4368-4380.
276. Dziegielewska K.M. The ins and outs of brain – barrier mechanisms / K.M.Dziegielewska, N.R.Saunders // Trends Neurosci. - 2002. - Vol.25, N 2. - P.69-71.
277. Early cranial ultrasound changes as predictors of outcome during first year of life in term infants with perinatal asphyxia / N.Y.Boo, V.Chandran, M.A.Zulfigar [et al.] // J-Pediatr-Child-Health. - 2000. - Vol.36, N 4. - P.363-369.
278. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia / N.Nagidyman, W.Komen, H.Ko [et al.] // Pediatr Res. - 2001. - Vol.49. - P.383-390.
279. Early neurodegeneration after hypoxia-ischemia in neonatal rat is necrosis while delayed neuronal death is apoptosis / F.J.Northington, D.M.Ferriero, E.M.Graham [et al.] // Neurobiol. Dis. - 2001. - Vol.8, N 2. - P.207-219.
280. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile / B.E.Gonzalez, C.K.Mercado, L.Johnson [et al.] // Biol. Neonate. - 2003. - Vol.83, N 3. - P.166-170.
281. Effect of hypocapnia in the first three days of life on the subsequent development of periventricular leukomalacia in premature infants /

- S.L.Liao, S.H.Lai, Y.H.Chou [et al.] // *Acta. Paediatr. Taiwan* .- 2001 .- Vol.42, N 2 .- P.90-93.
282. *Electroencephalography* in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age / E.Biagioni, L.Bartalena, A.Boldrini [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2000 .- Vol.15, N 1 .- P.1-6.
283. *Elevated* S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry / D.Gazzolo, P.Vinesi, M.Bartocci [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1999 .- Vol.170, N 1 .- P.32-35.
284. *Endocrine* and cytokine responses to acute psychological stress in multiple sclerosis / C.Heesen, H.Schmidt, S.Gold [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* .- 2002 .- Jun .- Vol.16, N 3 .- P.282-287.
285. *Evaluation* of protein S100 serum concentration in healthy newborns and seven newborns with perinatal acidosis / J.Maschman, M.Erb, M.K.Heinemann [et al.] // *Acta Paediatr.* .- 2000 .- Vol.89 .- P.533-535.
286. *Evidens* for change of libeta-hydroxysteroid dehydrogenase activity during infancy and childhood / J.Dotsch, I.Hohenberger, M.Peter [et al.] // *Pediatr-Res.* .- 2000 .- Vol.48, N 5 .- P.697-700.
287. *Fellman V.* Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia / V.Fellman, K.O.Ravio // *Pediatr. Res.* – 1997 .- Vol.41, N 5 .- P.599-606.
288. *Fem R.* Ischemia: astrocytes show their sensitive side / R.Fem // *Progress in Brain Res.*.- 2001 .- Vol.132 .- P.405-411.
289. *Ferrara N.* Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications / N.Ferrara // *Semin Oncol.* – 2002 .- Vol.29 .- P.10-14.
290. *Fetal* germinal matrix and intraventricular hemorrhage associated with periventricular leukomalacia / K.Fukui, T.Morioka, T.Kawamura [et al.] // *No. To. Shinkei* .- 2002 .- Vol.54, N 7 .- P.609-614.



291. *Fetalna* hipoksia-etiologija i patofiziologija hipoksicnili ostecenja / D.Habek, B.Hodek, R.Herman [et al.] // Lijec-Vjesn .- 2000 .- Vol.122, N 3-4 .- P.82-89.
292. *FLICE-inhibitory* protein is a key regulator of germinal center B cell apoptosis / A.Hennino, M.Berard, P.H.Krammer [et al.] // J. Exp. Med. – 2001 .- Vol.193 .- P.447-458.
293. *Frontal* lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy: evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment / D.S.Albers, S.J.Augood, L.C.Park [et al.] // J. Neurochem .- 2000 .- Vol.74, N 2 .- P.81-878.
294. *Futrakul S.* Risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborn infants / S.Futrakul, P.Praisuwanna, P.Thaitumyanon // J. Med. Assoc Thai .- 2006 .- Vol.89, N 3 .- P.322-328.
295. *Glutamine* transport at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers / J.Xiang, S.R.Ennis, G.E.Abdelkarim [et al.] // Neurochem. Int. – 2003 .- Vol.43, N 4-5 .- P.279-288.
296. *Gonzalez de Dios J.* Risk factors predictive of neurological sequelae in term newborn infants with perinatal asphyxia / J.Gonzalez de Dios, M.Moya, J.Vioque // Rev Neurol .- 2001 .- Vol.32, N 3 .- P.210-216.
297. *Hagberg H.* Mitochondrial impairment in the developing brain after hypoxia-ischemia / H.Hagberg // J. Bioenerg Biomembr .- 2004 .- Vol.36, N 4 .- P.369-373.
298. *Hartman G.D.* Kinase insert domain-containing receptor kinase inhibitors as anti-angiogenic agents / G.D.Hartman, M.E.Fraley, M.T.Bilodeau // Expert Opin Investio Drugs .- 2002 .- Vol.11 .- P.737-745.
299. *Hatten M.E.* Central nervous system neuronal migration / M.E.Hatten // Ann. Rev. Neurosci .- 1999 .- N 22 .- P.511-539.
300. *Head* growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging / E.Mercuri, D.Ricci, F.M.Cowan [et al.] // Pediatrics .- 2000 .- Vol.106, N 2 (pt 1) .- P.235-243.

301. *Hei M.Y.* N-methyl-D-aspartate receptor-1 activation and neonatal brain injury / M.Y.Hei, S.J.Kuang // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* .- 2008 .- Vol.10, N 3 .- P.431-434.
302. *Heterogeneous Role of Caspase-8 in Fenretinide-Induced Apoptosis in Epithelial Ovarian Carcinoma Cell Lines* / K.R.Kalli, K.R.Devine, M.C.Cabot [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2003 .- Vol.64 .- P.1434-1443.
303. *High incidence of fatal cytokine-related disease among children with sequelae of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy* / M.Suzuki, F.Hayakawa, A.Okumura [et al.] // *No To Hattatsu* .- 2006 .- Vol.38, N 6 .- P.439-442.
304. *Huang E.J.* Neurotrophins: Roles in neuronal development and function / E.J.Huang, L.F.Reichardt // *J. Ann. Rev. of neuroscience* .- 2001 .- 24(468) .- P.667-736.
305. *Hupperts B.* Apoptosis in the Trophoblast – Role of Apoptosis in Placenta Morphogenesis / B.Hupperts, J.C.P. Kingdom // *J. Soc. Ginecol. Investig* . – 2004 . – Vol.11 . – P.353-362.
306. *Hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. Apropos of 26 cases* / C.Gire, C.Nicaise, M.Roussel [et al.] // *Neurophysiol. Clin.* – 2000 .- Vol.30, N 2 .- P.97-107.
307. *IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy* / H.Aly, M.T.Khashaba, M.El-Ayouty [et al.] // *Brain Dev* .- 2006 .- Vol.28, N 3 .- P.178-182.
308. *Impairment of mitochondrial respiration after cerebral hypoxia-ischemia in immature rats: relationship to activation of caspase-3 and neuronal injury* / M.Puka-Sundvall, C.Wallin, E.Gilland [et al.] // *Brain Res Dev* .- 2000 .- Vol.125, N 1-2 .- P.43-50.
309. *Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants* / A.Heep,

- D.Behrendt, P.Nitsch [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2003 .- Vol.41, N 10 .- P.1335-1339.
310. *Inder T.E.* Mechanisms of perinatal brain injury. Semin / T.E.Inder, J.J.Volpe // Neonatal. – 2000 .- Vol.5, N 1 .- P.3-16.
311. *Inhibition* of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity / Z.Zhu, K.Hattori, H.Zhang [et al.] // Leukemia .- 2003 .- Vol.17 .- P.604-611.
312. *Interleukin-1* and ischemic brain injury in the newborn: development of a small molecule inhibitor of IL-1 receptor / C.Quiniou, E.Kooli, J.S.Joyal [et al.] // Semin Perinatol. – 2008 .- Vol.32, N 5 .- P.325-333.
313. *Investigation* of the relationship between low Apgar scores and early neonatal thyroid function / E.Sak, M.Akin, Z.Akturk [et al.] // Pediatr-Int. – 2000 .- Vol.42, N 5 .- P.514-516.
314. *Jacinto S.J.* Predicting outcome in hypoxic-ichemic brain injury / S.J.Jacinto, M.Gieron-Korthals, J.A.Ferreira // Pediatr. Clin. North. Am. – 2001 .- Vol.48, N 3 .- P.60-647.
315. *Jensen F.E.* The role of glutamate receptor maturation in perinatal seizures and brain injury / F.E.Jensen // Int J. Dev Neurosci .- 2002 .- Vol.20, N 3-5 .- P.339-347.
316. *Johnston M.* Excitotoxicity in neonatal hypoxia / M.Johnston // Ment. Retr. Dev. Dis. Res. Rev .- 2001 .- N 7 .- P.229-234.
317. *Josko J.* The role of vascular endothelial growth factor in cerebral oedema formation / J.Josko, K.Knefel // Folia Neuropathol .- 2003 .- Vol.4, N 3 .- P.16-66.
318. *Kamme F.* Changes in gene expression during delayed neuronal death after cerebral ischemia in the rat : doctoral dissertation / F.Kamme // Wallenberg Neuroscience Center, Lund Univ. Hospital, May 1998.
319. *Kazimierzczak I.A.* Evaluation of congenital infection risk on the basis of cytokines IL-1 beta, IL-6 and TNF-alpha levels in blood serum and

- amniotic liquid in pregnant women and in umbilical blood of neonates / I.A.Kazimierczak, J.Korzeniewski, M.Grybos // *Acta Paediatr.* – 2003 .- Vol.92, N 2 .- P.243-245.
320. *Kecskes Z.* Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia / Z.Kecskes, G.Healy, A.Jensen // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005 .- Vol.20, N 3.
321. *Khaibullina A.A.* Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures / A.A.Khaibullina, J.M.Rosenstein, J.M.Krum // *Brain Res. Dev. Brain Res.* – 2004 .- Vol.148, N 1 .- P.59-68.
322. *Koenigsberger M.R.* Advances in neonatal neurology: 1950-2000 / M.R.Koenigsberger // *Rev. Neurol.* – 2000 .- Vol.31, N 3 .- P.202-211.
323. *Kolatat T.* Perinatal asfyxia: multivariate analysis of risk factors / T.Kolatat, N.Vanprapar, W.Thitadilok // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2000 .- Vol.83, N 9 .- P.1039-1044.
324. *Kretzschmar D.* Glia in development, function, and neurodegeneration of the adult incest brain / D.Kretzschmar, G.Pflugfelder // *Brain Res. Bulletin* .- 2002 .- Vol.57 .- P.121-131.
325. *Kronfol Z.* Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry / Z.Kronfol, D.G.Remick // *Amer. J. Psychiatry* .- 2000 .- May. – Vol.157, N 5 .- P.683-694.
326. *Lam N.Y.L.* Time Course of Early and Late Changes in Plasma DNA in Trauma Patients / N.Y.L. Lam, T.H. Rainer, L.Y.S. Chan // *Clin. Chem.* – 2003 .- Vol. 49, N 8 .- P.1286-1291.
327. *Leonard B.E.* Stress, depression, and the role of cytokines / B.E.Leonard, C.Song // *Exper. Med. Biol.* – 1999 .- Vol.461 .- P.251-265.
328. *Marret S.* Physiopathology of periventricular leukomalacia / S.Marret // *Revue Med. Bruxelles* .- 2003 .- Vol.24, N 5 .- P.416-419.

329. *Marro P.J.* The Etiology and Pharmacologic Approach to Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Newborn / P.J.Marro // *Neo Reviews* .- 2002 .- Vol.3, N 6 .- P.99-107.
330. *Martin L.J.* Neuronal cell death in nervous system development, decrease, and injury (Review) / L.J.Martin // *Int. J. Mol. Med.* – 2001 .- Vol.7, N 5 .- P.455-478.
331. *Miller A.H.* Neuroendocrine and immune system interactions in system interactions in stress and depression / A.H. Miller // *Psychiatr. Clin. North. Amer.* – 1998 .- Jun. – Vol.21, N 2 .- P.443-463.
332. *Natural Killer cell activity and delivery: possible influence of cortisol and anesthetic agents. A study on newborn cord blood* / D.De-Amici, A.Gasparoni, G.Chirico [et al.] // *Biol-Neonate* .- 1999 .- Vol.76, N 6 .- P.348-354.
333. *Neurobehavioural assessment of newborns* / S.K.Upadhyay, L.Rant, T.B.Singh [et al.] // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* – 2000 .- Vol.40, N 2 .- P.113-117.
334. *Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain* / M.V.Johnston, W.H.Trescher, A.Ishida [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2001 .- Vol.49, N 6 .- P.735-741.
335. *Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate* / H.Ichiba, T.Yokoi, H.Tamai [et al.] // *Pediatr Inf.* .- 2006 .- Vol.48, N 1 .- P.70-75.
336. *Neuron-specific enolase levels in cerebrospinal fluid neurologically healthy children* / A.Rodriguez-Nucer, E.Cid, J.Eims [et al.] // *Brain Dev* .- 1999 .- Vol.21 .- P.16-19.
337. *Neuroprotection in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Effective treatment and future perspectives* / A.Legido, I.Valencia, C.D.Katsetos [et al.] // *Medicina (B Aires)* .- 2007 .- Vol.67, N 6 .- P.543-555.

338. *Neuropsychological* and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy / N.Marlow, A.S.Rose, C.E.Rands [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2005 .- Vol.90, N 5 .- P.380-387.
339. *Neurotrophins* and development / M.G.Hava, L.Kashtuzki, M.Hallak [et al.] // FENS .- 2004 .- Vol.2.
340. *Niederhofer H.* Maternal stress during pregnancy, its objectivation by ultrasound observation of fetal intrauterine movements and childs temperamentat 6 months and 6 years of age: A pilot study / H.Niederhofer, A.Reiter // Psychol-Rep. – 2000 .- Vol.86, N 2 .- P.526-528.
341. *Nuclear* mechanisms of hypoxic cerebral injury in the newborn: the role of caspases / M.Delivoria-Papadopoulos, Q.M.Ashraf, J.Ara [et al.] // Semin Perinatol .- 2008 .- Vol.32, N 5 .- P.334-343.
342. *Oxidative* stress in newborn infants with and without asphyxia as measured by plasma antioxidants and free fatty acids / K.Hara, S.Yamashita, A.Fujisawa [et al.] // Biochem-Biophys-Res-Commun. – 1999 .- Vol.257, N1 .- P.244-248.
343. *Palmer C.* Neurobiology of perinatal asphyxia / C.Palmer // Penn. State Coll. Med. – 2001 .- N 1 .- P.1-18.
344. *Pardridge W.M.* Neurotrophic, neuroprotection and the blood-brain barrier / W.M.Pardridge // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2002 .- Vol.3, N 12 .- P.1753-1757.
345. *Pereira D.N.* Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels / D.N.Pereira, R.S.Procianoy // Acta Paediatr .- 2003 .- Vol.92, N 3 .- P.339-345.
346. *Perinatal* risk factors related to neurologic outcome of term newborns with asphyxia at birth: a prospective study / H.Asakura, H.Ichikawa, M.Nakabayashi [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res .- 2000 .- Vol.26, N 5 .- P.313-324.



347. *Perinatal* human hypoxia-ischemia vulnerability correlates with brain calcification / M.Rodriguez, C.Ursy, F.Bernal [et al.] // *Neurobiology of Diseases* .- 2001 .- N 8 .- P.59-68.
348. *Perlman J.M.* Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy / J.M.Perman // *Pediatrics* .- 2006 .- Vol.117, N 3 .- P.28-33.
349. *Petty M.* Elements of cerebral microvascular ischaemia / M.Petty, J.Wettstein // *Brain Res. Reviews*. – 2001 .- Vol.36 .- P.23-34.
350. *Philip E. Bidder.* Adaptive responses of vertebrate neurons to hypoxia / T.Bidder Philip, H.Donohoe Paul // *The Journal of Experimental Biology* .- 2002 .- Vol.205 .- P.3579-3586.
351. *Pluta R.* Blood-brain barrier dysfunction and amyloid precursor protein accumulation in micro vascular compartment following ischemia-reperfusion brain injury with 1-year survival / R.Pluta // *Acta Neurochir. Suppl* – 2003 .- Vol.86 .- P.117-122.
352. *Porcine* Endothelial Cells, Unlike Human Endothelial Cells, Can Be Killed by Human CTL Via Fas Ligand and Cannot Be Protected by Bcl-2 / L.Zheng, L.-H.Ben, J.S.Pober [et al.] // *J. Immunol.* – 2002 .- Vol.169 .- P.6850-6855.
353. *Possible* antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia / Y.Murata, A.Itakura, K.Matsuzawa [et al.] // *Brain and Development* .- 2005 .- Vol.27, N 1 .- P.17-21.
354. *Pretreatment* with low doses of erythropoietin ameliorates brain damage in periventricular leukomalacia by targeting late oligodendrocyte progenitors: a rat model / K.Mizuno, H.Hida, T.Masuda [et al.] // *Neonatology* .- 2008 .- Vol.94, N 4 .- P.255-266.
355. *Proton* magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging in isolated sulfite oxidase deficiency / F.Eichler, W.H.Tan, V.E.Shih [et al.] // *J. Child Neurol.* – 2006 .- Vol.21, N 9 .- P.801-805.

356. *Reference range for serum cortisol in well preterm infants* / M.Heckmann, S.A.Wudy, D.Haack [et al.] // Arch-Dis-Child-Fetal-Neonatal-Ed. – 1999 .- Vol.81, N 3 .- P.171-174.
357. *Reissland P. Increased cortisol levels in human umbilical cord blood inhibit interferon alpha production of neonates* / P.Reissland, K.P.Wandinger // Immunobiology .- 1999 .- Vol.2000, N 2 .- P.227-233.
358. *Resistance of Short Term Activated T Cells to CD95-Mediated Apoptosis Correlates with De Novo Protein Synthesis of c-FLIPshort* / I.Schmitz, H.Weyd, A.Krueger [et al.] // J. Immunol. – 2004 .- Vol.172 .- P.2194-2200.
359. *Robinson S. Neonatal loss of gamma-aminobutyric acid pathway expression after human perinatal brain injury* / S.Robinson, Q.Li, A.Dechant [et al.] // J. Neurosurg .- 2006 .- Vol.104, N 6 .- P.396-408.
360. *Role of cytokines (interleukin-1 beta, 6, 8, tumour necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis* / C.Santana Reyes, F.Garcia-Munoz, D.Reyes [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2003 .- Vol.33, N 4 .- P.352-358.
361. *Rubin L.L. The cell biology of the blood-brain barrier* / L.L.Rubin, J.M.Staddon // J. Ann. Rev. of neuroscience .- 1999 .- 22(401) .- P.11-28.
362. *Saylir C.F. Early predictors of school-age behavior problems and social skills in children with intraventricular hemorrhage (IVH) and/or extremely low birth weight (ELBW)* / C.F.Saylor, G.C.Boyce, C.Price // Child. Psychiatry Hum Dev. – 2003 .- Vol.33, N 3 .- P.175-192.
363. *S-100 protein content of umbilical cord blood in healthy newborns in relation to mode of delivery* / J.W.Wirde, A.E.Duyn, S.D.Geraerts [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2003 .- Vol.88, N 1 .- P.67-69.
364. *S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy* / K.Thorngren-Jerneck, C.Alling, A.Herbst [et al.] // Pediatr Res .- 2004 .- Vol.55, N 3 .- P.406-412.

365. *Schmitz L.* Regulation of death receptor-mediated apoptosis pathways / L.Schmitz, S.Kirchhoff, P.H.Krammer // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2000 .- Vol.32 .- P.1123-1136.
366. *Sen E.* Astrocytes and developmental white matter disorders / E.Sen, S.W.Levison // Ment Retard Dev Disabil Res Rev .- 2006 .- Vol.12, N 2 .- P.97-104.
367. *Serum* biomarkers after traumatic and hypoxemic brain injuries: insight into the biochemical response of the pediatric brain to inflicted brain injury / R.P.Berger, P.D.Adelson, R.Richichi [et al.] // Dev Neurosci .- 2006 .- Vol.28, N 4-5 .- P.327-335.
368. *Serum* carnitine levels in newborns with perinatal asphyxia and relation to neurologic prognosis / F.S.Ezgu, Y.Atalay, A.Hasanoglu [et al.] // Nutr Neurosci .- 2004 .- Vol.7, N5-6 .- P.351-356.
369. *Shevell M.J.* Neonatal neurologic prognostication: asphyxiated term newborn / M.J.Shevell, A.Majnemer, S.P.Miller // Pediatr. Neurol. – 1999 .- Vol.21, N 5 .- P.776-784.
370. *Silveira R.C.* Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / R.C.Silveira, R.S.Procianoy // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2003 .- Vol.88, N 6 .- p.501-504.
371. *Stress*, depression, and psychoneuroimmunology / J.Kaye, J.Moton, M.Bowcutt [et al.] // Neuroscience. Nurs .- 2000 .- Apr.- Vol.32, N 12 .- P.36-100.
372. *Stroke* due to mitochondrial disorders in Saudi children / M.A.Salih, A.G.Abdel-Gader, J.N.Zahraa [et al.] // Saudi Med. J. – 2006 .- Vol.27, N 1 .- P.81-90.
373. *Symptomatic* ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors / G.Gunther, R.Junker, R.Strater [et al.] // Stroke .- 2000 .- Vol.31, N 10 .- P.412-437.

374. *Taylor A.* Mode of delivery and subsequent stress response / A.Taylor, N.M.Fisk, V.Glover // *Lancet.* – 2000 .- Vol.355 .- P.120.
375. *Taylor D.L.* Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury / D.L.Taylor, A.D.Edwards, H.Mehmet // *Brain. Pathol.* – 1999 .- Vol.9, N 1 .- P.93-117.
376. *The Gene That Encodes the Herpes Simplex Virus Type 1 Latency-Associated Transcript Influences the Accumulation of Transcripts (Bcl-xL and Bcl-xS) That Encode Apoptotic Regulatory Proteins* / W.Peng, G.Henderson, G.C.Peng [et al.] // *J. Virol.* – 2003 .- Vol.77 .- P.10714-10718.
377. *The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort* / D.J.Harrington, C.W.Redman, M.Moulden [et al.] // *Am J. Obstet Gynecol.* – 2007 .- Vol.196, N 5 .- P.422-423.
378. *The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies* / J.A.Low, H.Pickersgill, H.Killen [et al.] // *Am-J-Obstet-Gynecol.* – 2001 .- Vol.184, N 4 .- P.724-730.
379. *The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants* / O.Baud, V.Zupan, T.Lacaze-Masmonteil [et al.] // *BJOG.* – 2000 .- Vol.107, N 7 .- P.877-884.
380. *The relationships between neonatal encephalopathy and cerebral palsy: a cohort study* / K.Evans, A.S.Rigby, P.Hamilton [et al.] // *J. of Obstetrics and Gynaecology.* – 2001 .- N 2 .- P.114-120.
381. *The effects of neonatal stress on brain development: implications for psychopathology* / Y.P.Graham, C.Heim, S.H.Goodman [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 1999 .- Vol.11, N 3 .- P.545-565.
382. *Thome U.H.* Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation / U.H.Thome, W.A.Carlo, F.Pohlandt // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005 .- N 90 .- P.F466-F473.

383. *Toh V.C.* Early predictors of adverse outcome in term infants with post-asphyxial hypoxic ischemic encephalopathy / V.C.Toh // J. Acta. Paediatr .- 2000 .- Vol.89, N 3 .- P.343-347.
384. *TRAIL* receptor-2 signals apoptosis through FADD and caspase 8 / J.L.Bodmer, N.Holler, S.Reynard [et al.] // Nat. Cell. Biol. – 2000 .- N 2 .- P.241-243.
385. *Transient* fibrebrain ischemia increases the blood-brain barrier permeability for albumin in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / C.S.Abraham, N.Harada, M.A.Deli [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2002 .- Vol.22, N 4 .- P.455-462.
386. *Tuaeva N.O.* The free-cell DNA in blood plasma of newborn babies with perinatal CNS damage / N.O. Tuaeva, V.G. Vinter, A.S. Belokhovostov // Clin. Chem . – 2005 . – Vol.51, N 10 . – 21p.
387. *Umbilical* cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia / C.Chiesa, G.Pellegrini, A.Panero [et al.] // Perinat. Med. – 2003 .- Vol.31, N 1 .- P.60-68.
388. *Vascular* retinal abnormalities in neonates of mothers who smoked during pregnancy / N.G.Beratis, A.Varvarigou, J.Katsibris [et al.] // J. Pediatr. – 2000 .- Vol.136, N 6 .- P.760-766.
389. *VEGF* (165) promotes survival of leukemic Hsp 90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition / S.Dias, S.V.Shmelkov, G.Lam [et al.] // Blood. – 2002 .- Vol.99 .- P.2532-2540.
390. *Volpe J.J.* Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant / J.J.Volpe // Pediatr. Res. – 2001 .- Vol.50, N 5 .- P.553-562.
391. *Volpe J.J.* Neurology of the Newborn / J.J.Volpe . - Philadelphia, PA : Saunders .- 2001.
392. *Volpe J.J.* Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant / J.J.Volpe // Pediatr. Res. – 2000 .- N 50 .- P.553-562.

393. *Vries L.S. de*. Role of cerebral function monitoring in the newborn / L.S.de Vries, L.Hellstrom-Westas // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 2005 .- N 90 .- F201-F207.
394. *Wang J*. Expression of T subsets and mIL-2R in peripheral blood of newborns with hypoxic ischemic encephalopathy / J.Wang, Q.Lu // World J. Pediatr. – 2008 .- Vol.4, N 2 .- P.140-144.
395. *Webster J.I*. Neuroendocrine regulation of immunity / J.I.Webster, L.Tonelli, E.M.Sternberg // Annu. Rev. Immunol. – 2002 .- Vol.20 .- P.125-163/
396. *Wound healing: the role of growth factors* / A.T.Grazul-Bilska, M.L.Johnson, J.J.Bilski [et al.] // Drugs Today (Bare) .- 2003 .- Vol.39, N 10 .- P.787-800.
397. *Znamenska T.K*. Peculiarity of cell energy metabolism in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy caused by asphyxia / T.K.Znamenska, V.I.Pokhylko, O.M.Kovalova // Lik. Sprava .- 2007 .- N 8 .- P.40-44.
398. *Zhang Wei X*. Role of adhesion molecules and chemokines in TNF-alpha-induced leukocyte recruitment / Wei.X.Zhang // Doctoral dissertation, Lund University, departments of surgery in Malmu, 2001.

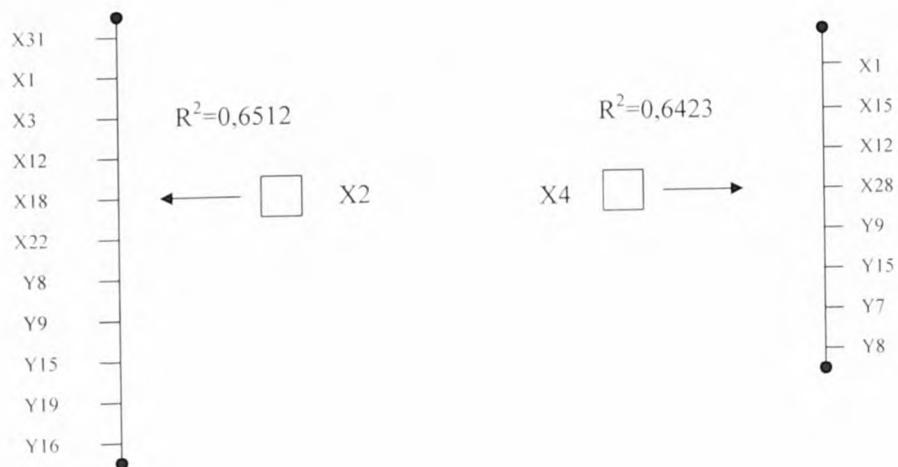
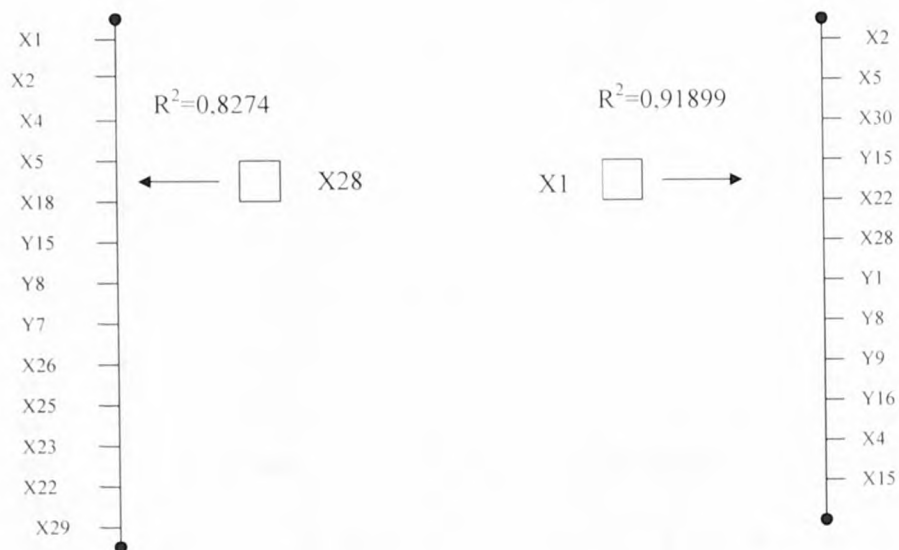


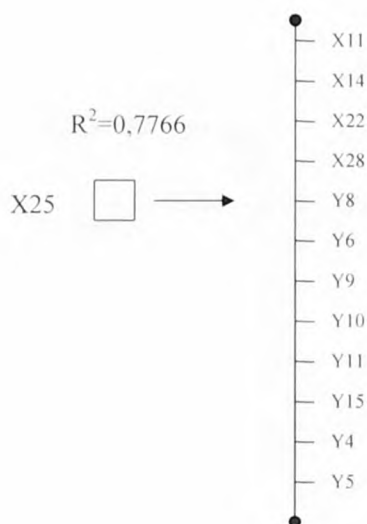
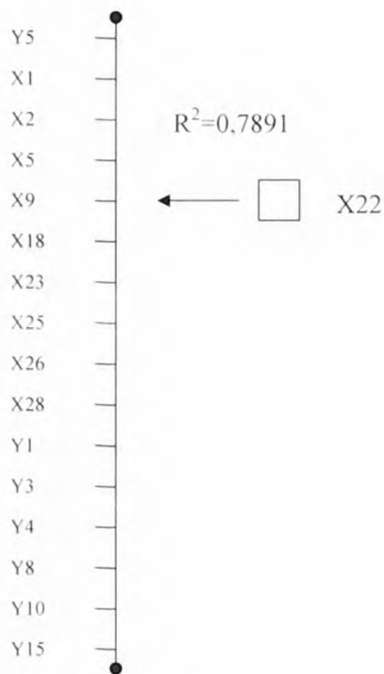
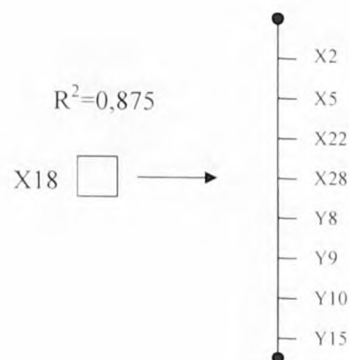
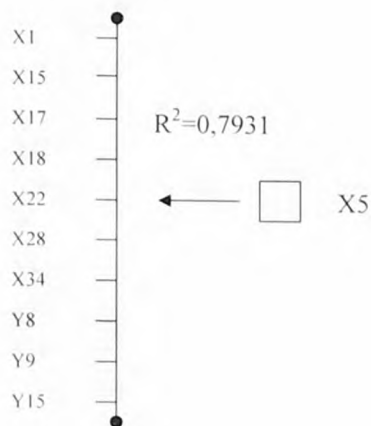
## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

- АГ - антиген
- АД – артериальное давление
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- АТ – антитело
- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
- АФК – активные формы кислорода
- ВВД – синдром вегетативно-висцеральных дисфункций
- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
- ВПР – врожденные пороки развития
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ГВ – гестационный возраст
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром
- ГДГ – глутаматдегидрогеназа
- $\alpha$ -ГФДГ – альфа глицерофосфатдегидрогеназа
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЭГ – доплерэнцефалография
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ЗПРМ – синдром задержки психомоторного развития
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИВТ – информационная радиоволновая терапия
- ИЛ – интерлейкин
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КТ – компьютерная томография
- КОС – кислотно-основное состояние
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДГ - малатдегидрогеназа  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НСБ – нейроспецифические белки  
НСГ – нейросонография  
НСЕ – нейронспецифическая енолаза  
ОЗПК – операция заменного переливания крови  
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция  
ПВО – перивентрикулярная область  
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы  
РЦОН – резидуальная церебральная органическая недостаточность  
САК – субарахноидальное кровоизлияние  
СДГ - сукцинатдегидрогеназа  
СМЖ – спинномозговая жидкость  
СПНРВ – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости  
СЭК – субэпендимальное кровоизлияние  
СДР – синдром дыхательных расстройств  
СТГ – соматотропный гормон  
ТТГ – тиреотропный гормон  
СДР – синдром дыхательных расстройств  
ЭМИ – электромагнитные излучения  
ЭЭГ – электроэнцефалография

# **ПРИЛОЖЕНИЕ 1. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ИССЛЕДУЕМЫХ ДАННЫХ В ГРУППАХ 2 И 3 В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**





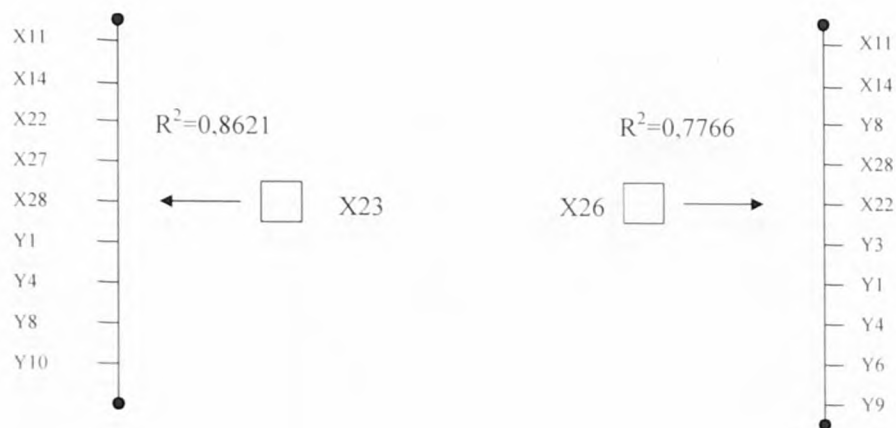
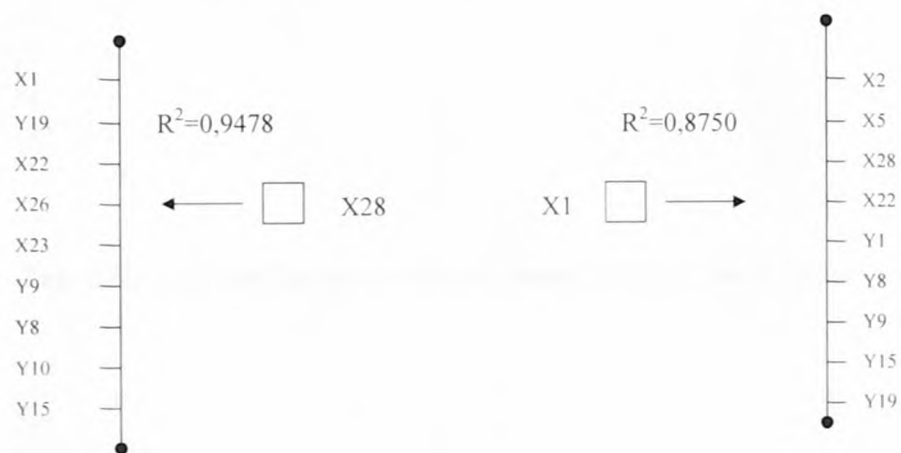


Рис. 1 Прикладной регрессионный анализ данных для 3 группы (5-7 дня)



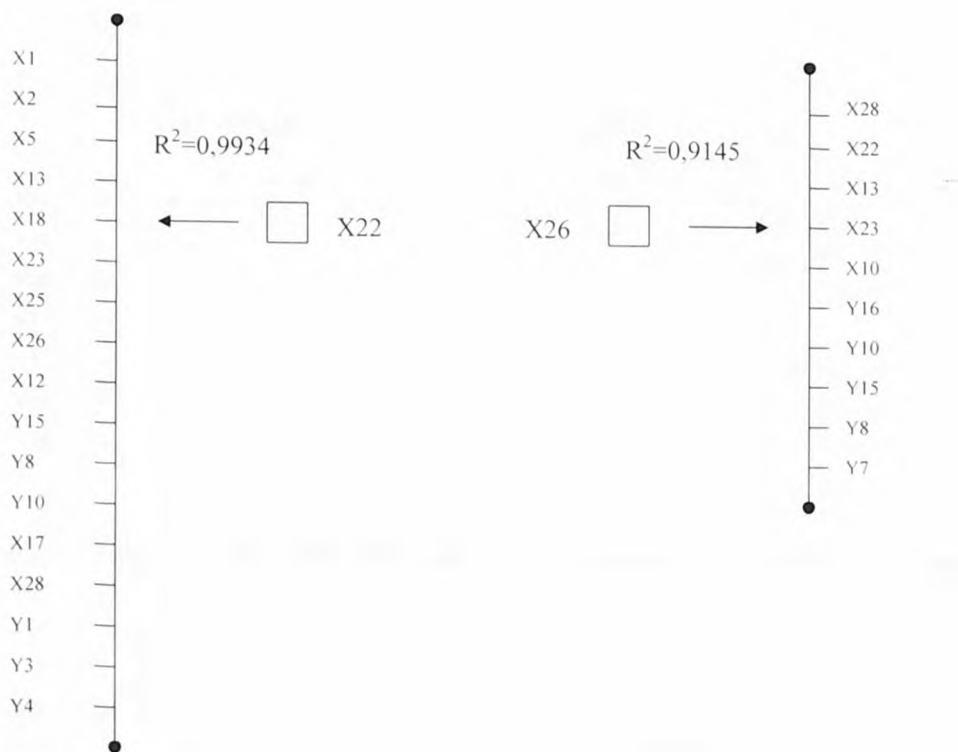
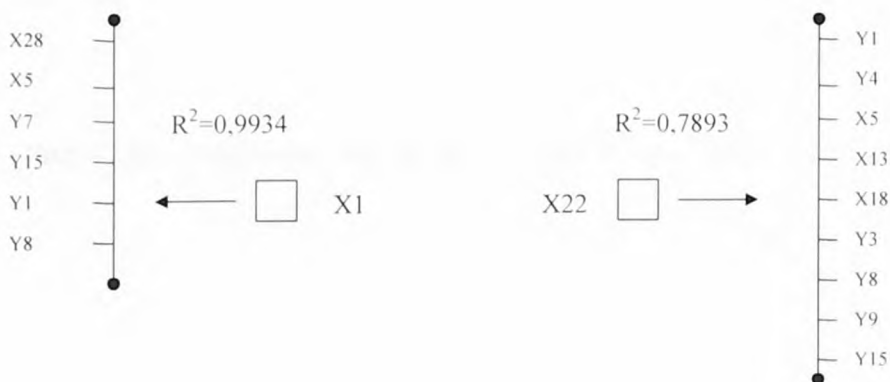


Рис. 2 Прикладной регрессионный анализ данных для 3 группы (1 мес.)





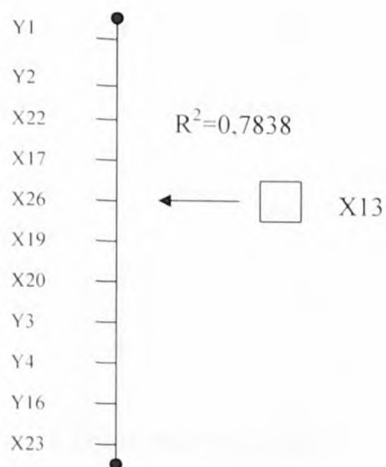


Рис. 3 Прикладной регрессионный анализ данных для 3 группы (3-6 мес.)



Рис. 4 Прикладной регрессионный анализ данных для 3 группы (1 год)

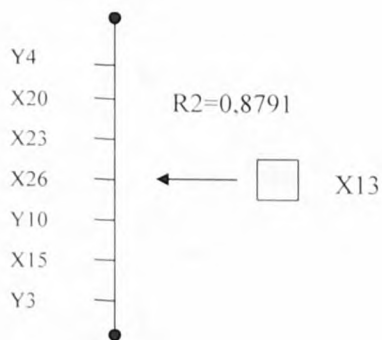


Рис. 5 Прикладной регрессионный анализ данных для 3 группы (1 год 6 мес.- 2 года)

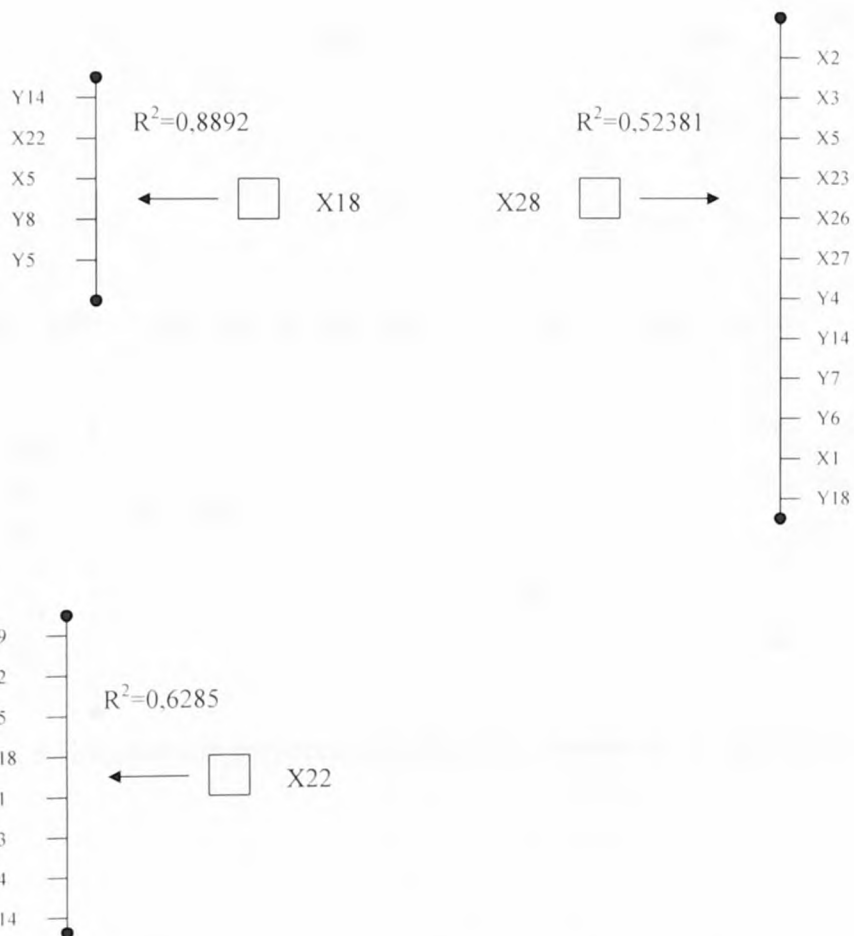


Рис. 6 Прикладной регрессионный анализ данных для 2 группы (1-3 дня)

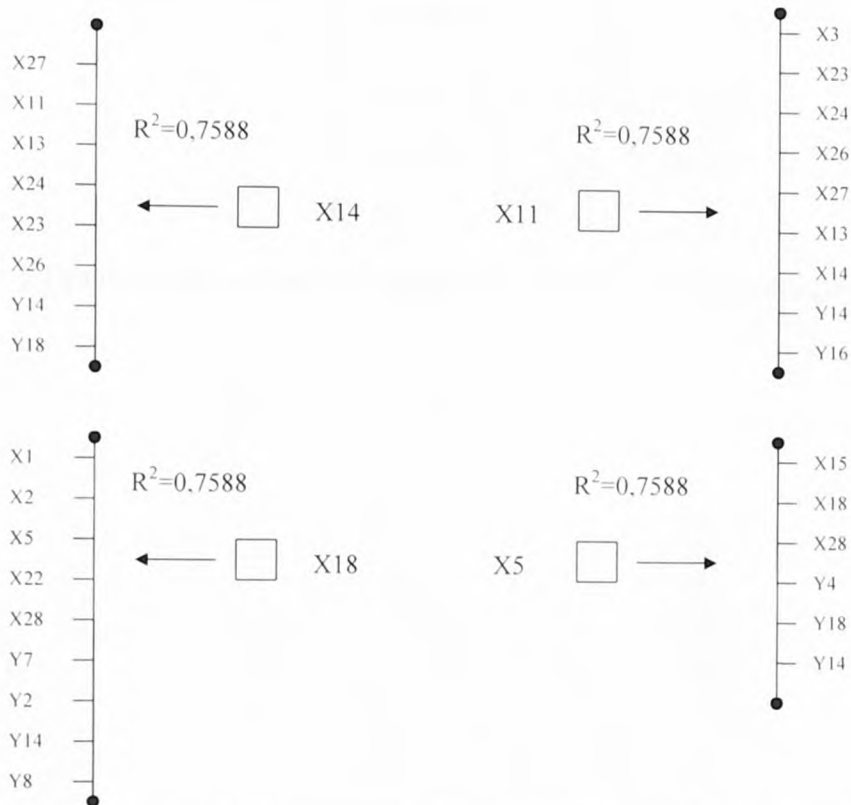


Рис. 7 Прикладной регрессионный анализ данных для 2 группы (5-7 дня)



Рис. 8 Прикладной регрессионный анализ данных для 2 группы (1 мес.)

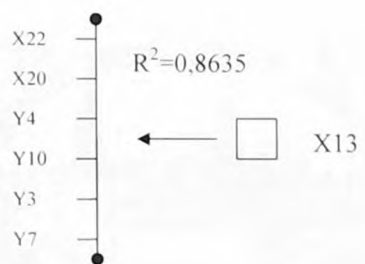


Рис. 9 Прикладной регрессионный анализ данных для 2 группы (3-6 мес.)

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2345363

**СПОСОБ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ  
ГИПОКСИЧЕСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО  
ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДОНОШЕННЫХ  
НОВорожденных ДЕТЕЙ**

Патентообладатель(ли): **Громада Наталья Евгеньевна (RU)**

Автор(ы): **Громада Наталья Евгеньевна (RU), Брохман  
Сергей Ефимович (RU), Панов Андрей Валерьевич (RU)**

Заявка № 2007134551

Приоритет изобретения **17 сентября 2007 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре  
изобретений Российской Федерации **27 января 2009 г.**

Срок действия патента истекает **17 сентября 2027 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной  
собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

**№ 2345364**

**СПОСОБ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ  
ГИПОКСИЧЕСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО  
ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДОНОШЕННЫХ  
НОВОРΟЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Патентообладатель(ли): **Громада Наталья Евгеньевна (RU)**

Автор(ы): **Громада Наталья Евгеньевна (RU), Брохман  
Сергей Ефимович (RU), Панов Андрей Валерьевич (RU)**

Заявка № **2007134610**

Приоритет изобретения **17 сентября 2007 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре  
изобретений Российской Федерации **27 января 2009 г.**

Срок действия патента истекает **17 сентября 2027 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной  
собственности, патентам и товарным знакам



**Б.П. Симонов**



Муниципальное учреждение

**Детская городская  
больница № 5**

ул. Онуфриева 32 корпус А  
Екатеринбург, 620149

тел.: (3432) 240-97-71

факс: (3432) 240-97-13



УТВЕРЖДАЮ:

Главный врач МУ ГКБ № 5

Андросова Л.А.

18.05.09 N \_\_\_\_\_

«18» 05.09 2009г.

**АКТ**

внедрения в практику МУ ГКБ № 5  
результатов диссертации Громады Н.Е. на тему: «Иммунологические и  
структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с  
гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы,  
прогнозирование исходов и оптимизация лечения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя главного врача по лечебной части МУ ГКБ № 5 Липатовой Нины Николаевны и членов: заведующей отделением патологии новорожденных МУ ГКБ № 5 Варламовой Елены Робертовны, заведующей неврологическим отделением для детей первого года жизни МУ ГКБ № 5 Рохлиной Беллы Игоревны, удостоверяем, что разработанный Громадой Натальей Евгеньевной метод применения препарата Элькар в сочетании с информационной радиоволновой терапией (ИВТ) в комплексном лечении гипоксического поражения ЦНС у детей внедрен в клиническую практику отделений патологии новорожденных и неврологического отделения с 2006 года.

В комплексном лечении детей, перенесших перинатальную гипоксию, применение метаболически активного энерготропного препарата Элькар (20% р-р L-карнитина) патогенетически обосновано. Функции Элькара связаны с метаболизмом глюкозы, аминокислот, с транспортом жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, в которой происходит процесс  $\beta$ -окисления с образованием АТФ.

В основе ИВТ лежит биологически обратная связь, реализованная во взаимодействии электромагнитных излучений в миллиметровом, инфракрасном и части видимого диапазонов волн, модулированных информационными сигналами инфранизких частот (0,03Гц), идентичных сигналам здоровых органов с биологическими структурами организма, с их информационными сигналами на молекулярном, клеточном, органном

уровнях. Уровень излучения не превышает 1 мкВт. Терапевтическое воздействие осуществляли аппаратами «Минитаг» и «Камертон».

Как показали результаты наблюдения, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ является наиболее оптимальным вариантом лечения у детей гипоксического поражения ЦНС.

Сравнительное динамическое сопоставление неврологического, соматического статуса, иммунологических показателей, ферментативного статуса лимфоцитов, количественного содержания ДНК в ядрах иммунокомпетентных клетках свидетельствует о преимущественном положительном влиянии применения препарата Элькар в сочетании с ИВТ в раннем и позднем восстановительном периодах ППЦНС гипоксического генеза с различной степенью тяжести. ИВТ и препарат Элькар влияют на метаболизм, компенсируют клеточную энергетику, предупреждают развитие вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности, модулируют цитокиновые реакции, блокируют процессы апоптоза, улучшают транспортные и ферментативные системы не только лимфоцита, но и нейрона. По материалам исследования доказано, что сочетание этих методов лечения максимально эффективно в нивелировании психоречевых расстройств, парасомний и коррекции моторной сферы.

Председатель  
заместитель главного врача  
по лечебной части



Липатова Н.Н.

Члены комиссии:

1. Заведующая отделением патологии  
новорожденных



Варламова Е.Р.

2. Заведующая неврологическим  
отделением для детей первого года жизни

Рохлина Б.И.

Подпись заместителя главного врача  
по лечебной части Липатовой Н.Н.,  
зав. отделением патологии новорожденных  
Варламовой Е.Р.,  
зав. неврологическим отделением для детей первого  
года жизни Рохлиной Б.И.

Заверяю:

Начальник кадров

Головачева Л.Я.

ГОРОДСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
МУНИЦИПАЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 14»

620039, г. Екатеринбург, ул. XXII Партсъезда 15а ИНН 6663020620 КПП  
667301001

e-mail:gkb14\_adm@mail.ru Приемная главного врача тел/факс 338-53-  
95, гл. бухгалтер 338-19-37



УТВЕРЖДАЮ:

Главный врач МУ ГKB № 14  
Кухаркин В.Н.

30 мая 2009 г.

АКТ

внедрения в практику МУ ГKB № 14  
результатов диссертации Громады Н.Е. на тему: «Иммунологические и  
структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с  
гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы,  
прогнозирование исходов и оптимизация лечения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя - заместителя главного врача по акушерству и гинекологии МУ ГKB № 14 Лебедевой Любови Михайловны и членов: заведующей отделением новорожденных МУ ГKB № 14 Кузнецовой Ларисы Семеновны, заведующей акушерским отделением МУ ГKB № 14 Подчиненовой Мариной Владимировной, удостоверяем, что разработанный Громадой Натальей Евгеньевной метод применения препарата Элькар в сочетании с информационной радиоволновой терапией (ИВТ) в комплексном лечении гипоксического поражения ЦНС у детей внедрен в клиническую практику отделения новорожденных и кабинета катamnестического наблюдения роддома с 2006 года.

В комплексном лечении детей, перенесших перинатальную гипоксию, применение метаболически активного энерготропного препарата Элькар (20% р-р L-карнитина) патогенетически обосновано. Функции Элькара связаны с метаболизмом глюкозы, аминокислот, с транспортом жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, в которой происходит процесс  $\beta$ -окисления с образованием АТФ.

В основе ИВТ лежит биологически обратная связь, реализованная во взаимодействии электромагнитных излучений в миллиметровом, инфракрасном и части видимого диапазонов волн, модулированных информационными сигналами инфранизких частот (0,03Гц), идентичных сигналам здоровых органов с биологическими структурами организма, с их

информационными сигналами на молекулярном, клеточном, органном уровнях. Уровень излучения не превышает 1 мкВт. Терапевтическое воздействие осуществляли аппаратами «Минитаг» и «Камертон».

Как показали результаты наблюдения, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ является наиболее оптимальным вариантом лечения у детей гипоксического поражения ЦНС.

Сравнительное динамическое сопоставление неврологического, соматического статуса, иммунологических показателей, ферментативного статуса лимфоцитов, количественного содержания ДНК в ядрах иммунокомпетентных клетках свидетельствует о преимущественном положительном влиянии применения препарата Элькар в сочетании с ИВТ в раннем и позднем восстановительном периодах ППЦНС гипоксического генеза с различной степенью тяжести. ИВТ и препарат Элькар влияют на метаболизм, компенсируют клеточную энергетику, предупреждают развитие вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности, модулируют цитокиновые реакции, блокируют процессы апоптоза, улучшают транспортные и ферментативные системы не только лимфоцита, но и нейрона. По материалам исследования доказано, что сочетание этих методов лечения максимально эффективно в нивелировании психоречевых расстройств, парасомний и коррекции моторной сферы.

Председатель  
заместитель главного врача  
по акушерству и гинекологии

Лебедева Л.М.

Члены комиссии:

1. Заведующая отделением новорожденных

Кузнецова Л.С.

2. Заведующая акушерским отделением

Подчиненова М.В.

Подпись заместителя главного врача  
По акушерству и гинекологии МУ ГKB № 14  
Лебедевой Л.М.,  
зав. отделением новорожденных  
Кузнецовой Л.С.,  
зав. акушерским отделением  
Подчиненовой М.В. заверяю:  
начальник кадрово-юридической службы  
МУ ГKB № 14



Шунайлова С.С.

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному  
развитию»  
(ГОУ ВПО УГМА Росздрава)

№ \_\_\_\_\_

Екатеринбург



СВЯЩАЮ:

ВПО УГМА

д.м.н., профессор

Кутепов С.М.

«22» \_\_\_\_\_ 2009 г.

### АКТ

внедрения в практику ГОУ ВПО УГМА Росздрава  
результатов диссертации Громада Н.Е. на тему: «Иммунологические и  
структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с  
гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы,  
прогнозирование исходов и оптимизация лечения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – проректора по учебной работе ГОУ ВПО УГМА Росздрава д.м.н., профессора Давыдовой Надежды Степановны и членов: проректора по науке УГМА, заведующей кафедрой педиатрии ФПК и ПП д.м.н., профессора Ковтун Ольги Петровны, доцента кафедры педиатрии ФПК и ПП к.м.н. Кузнецова Николая Николаевича, удостоверяем, что разработанный Громадой Натальей Евгеньевной метод кариометрии лимфоцитов: количественное определение ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови по оптической плотности для оценки степени гипоксии при перинатальном поражении ЦНС и прогноза заболевания у новорожденных используется в лекционном материале и при проведении практических занятий у врачей педиатров, неонатологов, неврологов на кафедре педиатрии ФПК и ПП с 1 сентября 2007 г.

Опытным путем установлено, что среднее количественное значение ДНК в ядрах лимфоцитов в неонатальном периоде констатирует степень тяжести гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных и имеет прогностическое значение.

Результаты исследования кариометрии лимфоцитов показали, что чем ниже показатели оптической плотности ядер лимфоцитов периферической крови новорожденных, тем тяжелее церебральные нарушения. Для легкой степени тяжести показатели кариометрии составляют 3000-3050



относительных единиц, для средней – 2088-2125, для тяжелой – 910-938. У новорожденных со средней и тяжелой степенью перинатальной гипоксии в первые трое суток определялось снижение количества ДНК в ядрах лимфоцитов в 2-3 раза, по сравнению с группой здоровых детей.

Снижение ДНК в ядрах лимфоцитов в условиях гипоксии, сопровождается нарушением трансформации пролимфоцитов в полноценные лимфоциты, которые участвуют в иммунных реакциях и процессах клеточного энергетического метаболизма центральной нервной системы.

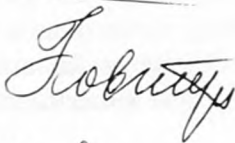
Определение количественного содержания ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови (кариометрия) по оптической плотности позволяет определить степень тяжести гипоксического поражения ЦНС, прогноз заболевания по стартовым показателям неонатального периода.

Председатель  
проректор по учебной работе  
ГОУ ВПО УГМА Росздрава  
д.м.н., профессор



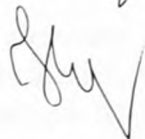
Давыдова Н.С.

Члены комиссии:  
проректор по науке  
ГОУ ВПО УГМА Росздрава  
д.м.н., профессор



Ковтун О.П.

доцент кафедры педиатрии ФПК и ПП  
УГМА, к.м.н.



Кузнецов Н.Н.

Подписи  
проректора по учебной работе  
профессора Давыдовой Н.С.,  
проректора по науке  
профессора Ковтун О.П.,  
доцента Кузнецова Н.Н.  
Заверяю

Начальник управления кадрами  
ГОУ ВПО УГМА Росздрава



Петренюк В.Д.



Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному  
развитию»  
(ГОУ ВПО УГМА Росздрава)

№ \_\_\_\_\_

Екатеринбург



ТВЕРЖДАЮ:

ГОУ ВПО УГМА

Росздрава, д.м.н., профессор

Кутепов С.М.

22 мая 2009 г.

**АКТ**

внедрения в практику ГОУ ВПО УГМА Росздрава результатов  
диссертации Громада Н.Е. на тему «Иммунологические и структурно-  
метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим  
перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование  
исходов и оптимизация лечения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – проректора по учебной работе ГОУ ВПО УГМА Росздрава д.м.н., профессора Давыдовой Надежды Степановны и членов: проректора по науке УГМА, заведующей кафедрой педиатрии ФПК и ПП, д.м.н., профессора Ковтун Ольги Петровны, доцента кафедры педиатрии ФПК и ПП, к.м.н. Кузнецова Николая Николаевича, удостоверяем, что разработанный Громадой Натальей Евгеньевной метод применения препарата Элькар в сочетании с информационной радиоволновой терапией (ИВТ) в комплексном лечении гипоксического поражения ЦНС у новорожденных используется в лекционном материале и при проведении практических занятий у врачей педиатров, неонатологов, неврологов на кафедре педиатрии ФПК и ПП с 1 сентября 2007 г.

В комплексном лечении детей, перенесших перинатальную гипоксию, применение метаболически активного энерготропного препарата Элькар (20% р-р L-карнитина) патогенетически обосновано. Функции Элькара связаны с метаболизмом глюкозы, аминокислот, с транспортом жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, в которой происходит процесс  $\beta$ -окисления с образованием АТФ.

В основе ИВТ лежит биологически обратная связь, реализованная во взаимодействии электромагнитных излучений в миллиметровом, инфракрасном и части видимого диапазонов волн, модулированных информационными сигналами инфранизких частот (0,03Гц), идентичных сигналам здоровых органов с биологическими структурами организма, с их информационными сигналами на молекулярном, клеточном, органном уровнях. Уровень излучения не превышает 1 мкВт. Терапевтическое воздействие осуществляли аппаратами «Минитаг» и «Камертон».

Как показали результаты наблюдения, применение препарата Элькар в сочетании с ИВТ является наиболее оптимальным вариантом лечения у детей гипоксического поражения ЦНС.

Сравнительное динамическое сопоставление неврологического, соматического статуса, иммунологических показателей, ферментативного статуса лимфоцитов, количественного содержания ДНК в ядрах иммунокомпетентных клетках свидетельствует о преимущественном положительном влиянии применения препарата Элькар в сочетании с ИВТ в раннем и позднем восстановительном периодах ППЦНС гипоксического генеза с различной степенью тяжести. ИВТ и препарат Элькар влияют на метаболизм, компенсируют клеточную энергетику, предупреждают развитие вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности, модулируют цитокиновые реакции, блокируют процессы апоптоза, улучшают транспортные и ферментативные системы не только лимфоцита, но и нейрона. По материалам исследования доказано, что сочетание этих методов лечения максимально эффективно в коррекции психоречевых расстройств, сомнологических нарушений и моторной сферы.

Председатель

Проректор по учебной работе УГМА  
д.м.н., профессор

Давыдова Н.С.

Члены комиссии:

Проректор по науке УГМА  
д.м.н., профессор

Ковтун О.П.

Доцент кафедры педиатрии ФПК и ПП  
УГМА, к.м.н.

Кузнецов Н.Н.

Подписи проректора по учебной работе  
Профессора Давыдовой Н.С.,

Проректора по науке  
профессора Ковтун О.П.,  
доцента Кузнецова Н.Н. заверяю.  
Начальник управления кадрами  
ГОУ ВПО УГМА Росздрава



Петренюк В.Д.