

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

**И. В. ЖЕВНЕРОНОК**

# **ПЕРИНАТАЛЬНАЯ НЕВРОЛОГИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Допущено Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия для слушателей  
системы дополнительного образования взрослых  
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2023

УДК 616.8-053.32(075.9)

ББК 57.336.12я78

Ж45

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зам. директора по педиатрии Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» Е. А. Улезко; каф. нервных и нейрохирургических болезней Гомельского государственного медицинского университета

**Жевнеронок, И. В.**

Перинатальная неврология у недоношенных детей : учебное пособие / Ж45 И. В. Жевнеронок. – Минск : БГМУ, 2023. – 148 с.

ISBN 978-985-21-1457-8.

Освещены вопросы этиопатогенеза, клинических проявлений и диагностики перинатальной патологии центральной нервной системы у недоношенных детей. Приведены диагностические критерии и дано описание клинических проявлений неонатальной энцефалопатии и энцефалопатии недоношенных, изложены принципы посиндромной медикаментозной терапии, описаны подходы к формулировке диагноза и прогнозированию неблагоприятных неврологических исходов развития и медицинской реабилитации.

Предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы переподготовки по специальности «Неврология» (дисциплина «Частная неврология и вопросы нейрохирургии»), повышения квалификации врачей-детских неврологов, врачей-неврологов, врачей-неонатологов, врачей-педиатров и врачей общей практики.

УДК 616.8-053.32(075.9)

ББК 57.336.12я78

---

Учебное издание

**Жевнеронок Ирина Владимировна**

## **ПЕРИНАТАЛЬНАЯ НЕВРОЛОГИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Учебное пособие

Ответственный за выпуск Л. В. Шалькевич

Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 28.12.23. Формат 60×84/16. Бумага офсетная.

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 8,6. Уч.-изд. л. 7,72. Тираж 201 экз. Заказ 700.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,

распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

**ISBN 978-985-21-1457-8**

© Жевнеронок И. В., 2023

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2023

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Абс. — абсолютные значения  
аЭЭГ — амплитудно-интегрированная электроэнцефалография  
АП — абилитационный потенциал  
АПН — абилитационный потенциал недоношенных  
АПРН — абилитационный прогноз для недоношенных  
БНН — без неврологических нарушений  
ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ВУИ — внутриутробная инфекция  
ВЧК — внутрочерепные кровоизлияния  
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота  
ГВИ — герпетические вирусные инфекции  
ГИЭ — гипоксически-ишемическая энцефалопатия  
ДИ — доверительные интервалы  
ДПБВ — диффузное повреждение белого вещества  
ДЦП — детский церебральный паралич  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
КК — коллатеральное кровообращение  
МА — медицинская реабилитация  
МКБ — Международная классификация болезней  
МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НГИ — неонатальный геморрагический инсульт  
НН — неврологические нарушения  
НСГ — нейросонографический метод нейровизуализации  
НЭ — неонатальная энцефалопатия  
ОВ/С — острые волны, спайки  
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
ПВК — перивентрикулярное кровоизлияние

ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция  
ПИ — перинатальный инсульт  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
Р — медицинская реабилитация  
РП — реабилитационный прогноз  
РПТ — реабилитационный потенциал  
РФ — речевая функция  
СНН — с неврологическими нарушениями  
СЭК — субэпендимальное кровоизлияние  
ТГ — терапевтическая гипотермия  
ЦНС — центральная нервная система  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение  
ЭПО — эритропозтин  
ЭЭГ — электроэнцефалограмма, электроэнцефалографический (-ое, -ая)  
AUC — площадь под ROC-кривой  
CYP1A1 — цитохром P-450 1A1  
GSTT1 — глутатион-S-трансферазы тета 1  
IR — индекс резистентности  
Me — медиана  
N — количество пациентов  
P — уровень значимости  
TNF — фактор некроза опухолей  
OR — отношение шансов

## ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды — это неоднородное состояние, имеющее множество основных причин и факторов риска. Ежегодно в результате преждевременных родов умирают около 1 миллиона младенцев, и даже если они выживают, у многих остаются серьезные последствия. Преждевременные роды являются основной причиной смертности детей в возрасте до 5 лет, составляя около 35 % неонатальных смертей, в последние годы во всем мире значительно увеличивается число недоношенных детей.

Ведение недоношенных детей имеет множество аспектов, включая дородовой и послеродовой уход, распределение ограниченных ресурсов здравоохранения, качество медицинской помощи и долгосрочные результаты для здоровья. В последние годы широкое внимание привлекло не только улучшение выживаемости недоношенных детей, но и качество жизни недоношенных детей. Предлагается концепция «отсутствия серьезных осложнений», означающая, что недоношенные дети выживают без каких-либо из следующих серьезных заболеваний, включая тяжелую черепно-мозговую травму (внутрижелудочковое кровоизлияние III–IV степени), кистозную перивентрикулярную лейкомаляцию, бронхолегочную дисплазию, некротизирующий энтероколит, тяжелую ретинопатию недоношенных, сепсис с ранним или поздним началом и т. д.

Достижения в перинатальной помощи привели к увеличению выживаемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении, а также к увеличению числа детей, рожденных на грани жизнеспособности. Младенцы, рожденные на грани жизнеспособности, подвергаются риску ранней неонатальной заболеваемости и долгосрочных неблагоприятных последствий для развития нервной системы. При отсутствии эффективных мер по предотвращению преждевременных родов выживаемость младенцев, рожденных в биологических пределах жизнеспособности, зависит от развития перинатальной помощи.

Для достижения оказания эффективной медицинской помощи недоношенным детям необходимо обучение новым методам диагностики и медицинской абилитации в соответствии с современным отечественным и мировым уровнем. В пособии изложены сведения об основных неврологических заболеваниях у недоношенных детей в неонатальном периоде, представлена необходимость медицинской абилитации для уменьшения неблагоприятных последствий в неврологическом развитии.

# ГЛАВА 1

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕДОНОШЕННОСТИ

### 1.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ НЕДОНОШЕННОСТИ

Государственная система охраны материнства и детства, перспективы её развития являются стратегически важными направлениями в Республике Беларусь, что отражается как в поддержке научных исследований, например подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021–2025 гг., так и развитием новых направлений в практическом здравоохранении. Необходимо отметить, что важность профилактики социально-значимых заболеваний, медицинской реабилитации и абилитации пациентов с заболеваниями, имеющими высокий риск неблагоприятных последствий и инвалидности, нашла своё отражение в Законе Республики Беларусь № 94-З от 11 декабря 2020 г. «О Здравоохранении», в котором отдельно приводятся определения медицинской абилитации, медицинской реабилитации и медицинской профилактики. В центре пристального внимания исследователей и государственной системы охраны материнства и детства являются недоношенные дети. Данный факт обусловлен высоким риском перинатальной заболеваемости, врожденных пороков развития, фетопатий, ранней гибели и обуславливает нарушение здоровья детей в последующие годы. Поэтому считаем, что для недоношенных детей медицинская абилитация должна выходить на лидирующие позиции при оказании медицинской помощи, начиная с неонатального периода, когда возможно направленно повлиять на формирование, развитие и поддержание функций органов или систем организма ребенка, а также его возможностей и способностей.

Медико-социальные проблемы недоношенных детей неразрывно связаны с экономическими, однако данные по экономическим потерям, включающие прямые и косвенные затраты на лечение недоношенных новорожденных, их последующее лечение, медицинскую абилитацию и реабилитацию, выплатам пособий по инвалидности, обеспечению техническими средствами и другим

статьям расходов, в открытых источниках и зарубежных статьях не приводятся. По данным И. М. Лысенко и соавт., стоимость лекарственных средств, потраченных на одного недоношенного новорожденного с критически низкой массой тела, в 2008 году составила 905 318 белорусских рублей, а длительность лечения в стационаре после рождения была в диапазоне от 49 дней до 112 койко-дней. В связи с таким длительным этапом выхаживания и стационарного лечения возникает вопрос о совершенствовании и оптимизации программ медицинской реабилитации, которые могли бы улучшить показатели развития детей, рожденных недоношенными, а также обосновании времени её начала проведения.

Наиболее важным периодом для реабилитации недоношенных детей являются первые недели, месяцы жизни, поскольку первые 6 месяцев после рождения — это пик роста и развития мозга, когда пластичность нервной системы наиболее высокая. Исследования показывают, что мозг обладает сильной способностью адаптироваться и реорганизовываться в структуре и функциях, а кроме того, и легко подвергаться влиянию окружающей среды.

Бесспорно, оказание медицинской помощи недоношенному ребенку является важной задачей, в то же время считаем, что родители, члены семьи являются ключевыми лицами, которые могут влиять на развитие ребенка за счет ежедневного взаимодействия с ребенком во время ухода, занятий гимнастикой, играми и др. В последние годы всё больше отмечается переход от медико-ориентированного ухода, при котором родители чаще выполняли вспомогательную роль, а врачи и медицинский персонал обеспечивали преимущественную часть ухода, на ориентированный подход семьи, при котором члены семьи играют важную роль в развитии ребенка. В ряде стран внедряется семейный интегрированный уход — форма ухода, при которой родители предоставляют своим детям все кроме самой передовой медицинской помощи.

Снижение детской инвалидности может быть реализовано за счет её профилактики и совершенствования медицинской реабилитации на этапах, когда еще клинически отчетливо не сформирован неврологический дефицит у ребенка.

## 1.2. НЕДОНОШЕННОСТЬ: КЛАССИФИКАЦИЯ

Недоношенность является одной из основных причиной детской смертности, особенно среди детей, родившиеся в сроке гестации до 26 недель. Коэффициент неонатальной смертности за 2017 г., согласно данным ООН, составил: в Республике Беларусь — 1,5, в Российской Федерации — 3,3, в Норвегии — 1,5, в Финляндии — 1,8, в Великобритании — 2,6, в Японии — 0,9, в США — 3,6.

Согласно Европейским результатам исследования в 2006–2008 гг., уровень выживаемости младенцев, родившихся в период беременности от 22 до 31 недели, находился в диапазоне от 77 % до 91 %; для детей, рожденных в возрасте от 24 до 28 недель беременности, — 83 % (исследование Национального института неонатальных исследований здоровья и развития человеческого потенциала им. Юниса Кеннеди Шрайвера (NICHD NRN) в 2008–2012 гг.); среди недоношенных детей 24 и 29 неделями гестации и весом менее 1500 г диапазон выживаемости составил от 78 % до 93 % (Международная сеть по оценке результатов новорожденных iNeo в период между 2007 и 2013 годами).

Данные по исходам в развитии нервной системы, выходу на инвалидность, зрительным и речевым нарушениям у недоношенных детей в разных странах имеют общую тенденцию. Примерно 36–48 % крайне недоношенных детей в будущем не имеют инвалидности. Показатели выхода на инвалидность уменьшаются при увеличении срока гестации: при рождении в 22 недели она развивается у 60 % детей; в 23 недели — у 51 %; в 24 недели — у 34 %; в 25 недель — у 27 %; а в сроке 26 недель — у 17 %. Когнитивные нарушения имеют около 6,3 % недоношенных детей в будущем, речевые нарушения — 6,6–9,4 %. ДЦП наблюдается у 7 %, а слепота и глухота — у 1 % глубоко недоношенных детей.

Ребенок, рожденный живым до завершения 37 недели беременности, ВОЗ определяется как недоношенный. В мире ежегодно рождается порядка 15 миллионов недоношенных детей, что представляет собой серьезные социальные последствия. Частота преждевременных родов остается в мире примерно на одинаковом уровне с тенденцией к увеличению из года в год, что означает возможное увеличение преждевременно рожденных детей в структуре всех рожденных.



Необходим единый подход в интерпретации терминов, применяемых в отношении преждевременно рожденных детей, ряд из которых включает:

- недоношенный ребенок — ребенок, родившийся в сроке гестации менее 37 полных недель (до 260 дня);

- постнатальный возраст — фактический (календарный) возраст, т. е. число недель, месяцев после рождения ребенка;

- гестационный возраст при рождении — число полных недель беременности матери на момент рождения ребенка;

- постконцептуальный возраст — общий возраст недоношенного ребенка в неделях, который рассчитывается как сумма гестационного возраста при рождении и постнатального возраста;

- неонатальный период недоношенных новорожденных — период до 44 недели постконцептуального возраста недоношенного ребенка;

- скорректированный возраст — возраст с поправкой на срок недоношенности, определяемый путем вычитания из постнатального возраста (в неделях) количество недель, недостающих до 40 недель, используется во всех случаях при оценке неврологического развития недоношенных детей в первые 2 года жизни.

Существуют различные классификации для недоношенных новорожденных, в частности по гестационному возрасту, согласно которому выделяют:

- менее 28 недель — крайне недоношенные;

- от 28 до < 32 недель — очень недоношенные;

- от 32 до < 34 недель — умеренно недоношенные;

- от 34 до 37 недель — поздние недоношенные.

Ежегодно во всем мире недоношенными рождаются около 15 миллионов детей. У этих младенцев наблюдается значительное уменьшение объема кортикального серого вещества, проявляющееся нарушениями нервного развития от умеренной до тяжелой степени в возрасте 1 года. У них продолжают наблюдаться нарушения роста коры даже в детстве и подростковом возрасте. У недоношенных детей часто развиваются осложнения, включая внутрижелудочковое кровоизлияние, гипоксию, ишемию и сепсис, которые влияют на рост и развитие коры головного мозга. Эти неонатальные расстройства могут влиять на нейрогенез, вызывая дисбаланс между возбуждающими глутаматергическими и тормозными ГАМКергическими

нейронами. Дисбаланс возбуждения и торможения в нейронных микросхемах связан с эпилепсией, аутизмом, нарушениями развития нервной системы и психическими заболеваниями, которые чаще встречаются у недоношенных, чем у доношенных детей. Нейрогенез регулируется во времени, и на него могут повлиять преждевременные роды. Кислород является ключевым регулятором нейрогенеза. Концентрация кислорода в мозговом кровообращении у плода (внутриутробно) составляет 25–30 мм рт. ст., вскоре после преждевременных родов повышается до 50–60 мм рт. ст. Все больше данных указывает на то, что гипоксия усиливает пролиферацию предшественников нейронов *in vitro*. Таким образом, отмена физиологической гипоксии при преждевременных родах может подавлять дифференцировку нейронов. Гипоксия активирует индуцируемый гипоксией фактор (HIF)-1 $\alpha$ , который регулирует эритропоэтин (ЭПО), фактор роста эндотелия сосудов, активность WNT/ $\beta$ -катенина и несколько сигнальных путей. Эти факторы оказывают прямое влияние на нейрогенез. Преждевременные роды приводят к отмене физиологической гипоксии, существующей внутриутробно. Однако это также лишает недоношенного новорожденного плацентарных гормонов и факторов роста, а также материнских питательных веществ и гормонов, что может повлиять на нейрогенез и рост мозга. Хотя плацента является местом избирательного транспорта материнских питательных веществ, факторов роста и гормонов, она также является основным источником нейротропных факторов, таких как 5-гидрокситриптамин, которые влияют на пролиферацию нейронов и рост аксонов. Кроме того, отсутствие естественного рождения может привести к неудачной индукции митохондриального разобщающего белка или других молекул, которые могут оказать существенное влияние на нейрогенез.

Глубокая уязвимость развивающегося мозга к кумулятивным поражениям воспалительными, гипоксически-ишемическими и метаболическими процессами в перинатальном периоде является основным компонентом повреждения головного мозга у недоношенных. Инфекции, как врожденные, так и ятрогенные, являются частым осложнением у недоношенных детей. Риск развития серьезной, опасной для жизни инфекции кровотока увеличивается с уменьшением массы тела при рождении и гестационного возраста.

Серьезные неврологические, когнитивные и поведенческие проблемы являются частыми последствиями серьезных поражений центральной нервной системы у недоношенных, таких как внутрижелудочковое кровоизлияние тяжелой степени с постгеморрагической дилатацией желудочков, перинатальный инсульт или кистозная перивентрикулярная лейкомаляция.

Преждевременные роды являются причиной более одного миллиона неонатальных смертей в год. Информация об исходах у детей, родившихся недоношенными, но выживших в раннем неонатальном периоде, очень скудна. Преждевременные роды считаются основным фактором, определяющим как непосредственную, так и отдаленную заболеваемость, и связаны с задержкой роста и развития. Чтобы иметь возможность определить относительный вклад преждевременных родов в бремя болезней у детей в возрасте до 3 лет и предоставить информацию для планирования медицинских вмешательств, направленных на решение этой задачи, необходимо новое понимание оценки и исходов у недоношенных детей.

Выявление факторов риска и осуществление мер по предотвращению преждевременных родов и улучшению исходов для недоношенных детей имеют решающее значение.

## ГЛАВА 2

# ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

### 2.1. РАЗВИТИЕ ВНУТРИУТРОБНОЕ

Развитие нервной системы начинается с формирования нервной трубки на пятой неделе внутриутробного развития. Вскоре после закрытия нервной трубки определенные её зоны возле желудочков мозга начинают генерировать нейроны. Большинство нейронов головного мозга формируется между 5 и 28 неделями в зародышевых листках около желудочков.

Из места своего происхождения (в зародышевых листках) нейроны мигрируют радиально или тангенциально к своим местам назначения.

Место назначения многих корковых нейронов находится в более поверхностной корковой пластинке. Процесс миграции достигает пика между 20 и 26 неделями, с небольшим пространственно-временным градиентом, подразумевающим, что миграционный пик наступает в затылочных областях немного раньше, чем во фронтальных областях.

Во время миграции нейроны начинают дифференцироваться, т. е. образуют аксоны, дендриты, синапсы с контактами и рецепторами, внутриклеточный аппарат и сложные нейрональные мембраны. Первые поколения нейронов не достигают корковой пластинки, они останавливаются в корковой субпластинке. Корковая субпластинка — это временная структура между кортикальной пластинкой и будущим белым веществом мозга. Это горячая точка развития мозга во время жизни плода и это главный участок нейрональной дифференцировки и синаптогенеза, и он получает первые растущие корковые афференты (например, таламокортикальные афференты).

В середине беременности субпластинка является основным местом синаптической активности в головном мозге, антенатально на 28–34 неделе она становится толстой, примерно в 4–7 раз толще корковой пластинки, при этом наибольший относительный размер приходится на лобные и теменные области.

Начиная с 25–26 недели, субпластинка начинает постепенно сокращаться, так как её нейроны отмирают из-за запрограммиро-

ванной гибели клеток. На этой фазе сформированные позже нейроны проходят через уменьшающуюся субпластинку и начинают заселять кортикальную пластинку. Эти изменения в развитии включают перемещение таламокортикальных эфферентов, которые теперь растут к своим конечным целям в корковой пластинке.

Расширение корковой пластинки связано с увеличением коры головного мозга и началом гирификации. Во второй половине беременности объем коры головного мозга увеличивается примерно в 20 раз. Это увеличение совпадает с уменьшением кортикальной субпластинки. Это означает, что кора головного мозга в третьем триместре беременности и в раннем послеродовом периоде определяется сосуществованием двух отдельных, но взаимосвязанных корковых цепей — временных цепей субпластинки и развивающихся постоянных цепей в корковой пластинке. Ситуация с двойными цепями завершается примерно через 3 месяца после родов.

Развитие мозга также включает образование глиальных клеток. В конечном итоге мозг взрослого человека содержит примерно 85 миллиардов глиальных клеток и примерно такое же количество нейронов.

Глиальные клетки образуются особенно активно во второй половине беременности между 28 и 40 неделями антенатально. Специфическая подгруппа глиальных клеток, олигодендроциты, отвечают за миелинизацию аксонов, процесс активного образования олигодендроцитов сопровождается особенно быстрой миелинизацией. Интенсивная миелинизация продолжается в течение первых 6 месяцев после родов. Затем скорость миелинизации значительно снижается и завершается в возрасте около 40 лет.

Развитие мозга не однонаправленный процесс и включает не только процессы генерации и синтеза, но регрессивные явления. Уже упоминался процесс гибели нейронов. Исследования на животных показывают, что около половины созданных нейронов отмирают в результате апоптоза. Также регрессивные процессы включают устранение избыточных аксонов и синапсов. В человеческом организме этот процесс лучше всего описан для мозолистого тела и кортикоспинального пути, например укорочение и втягивание мозолистых аксонов происходит особенно в третьем триместре беременности и в первые два месяца после родов. Удаление аксонов в кортикоспинальном тракте начинается в третьем триместре бере-

менности и продолжается в течение первых двух постнатальных лет. Данный процесс трансформирует кортикоспинальный тракт из изначально двусторонней системы в преимущественно контралатеральную проекцию. Устранение синапсов в головном мозге начинается в середине беременности, тем не менее, элиминация корковых синапсов особенно заметна в период между наступлением половой зрелости и ранней взрослой жизнью.

С раннего возраста медиаторы и рецепторы являются частью нервной ткани. Уже на 8–10 неделе внутриутробного развития в коре головного мозга обнаруживаются катехоламины, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и возбуждающие аминокислоты, включая глутамат. В развитии нейротрансмиссивных систем особой фазой является перинатальный период. В течение этого окна норадренергические  $\alpha_2$ -рецепторы в белом веществе и во многих ядрах ствола мозга временно сверхэкспрессируются, а обмен дофамина относительно высок. Развитие глутаматергических N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов в головном мозге характеризуется временной сверхэкспрессией. Эта избыточная экспрессия происходит дважды — сначала на ранних сроках беременности (между 13 и 21 неделями гестации) и второй раз в доношенном возрасте. Два дополнительных изменения происходят в достаточно коротком периоде. В третьем триместре ГАМК превращается из возбуждающей функции, которая характерна для ГАМК в первые два триместра, на тормозящую функцию, которая типична для всей остальной жизни. Кроме того, серотонинергическая иннервация коры быстро изменяется после доношенного возраста: серотонинергические волокна проникают во все корковые слои, но в следующие несколько недель они быстро уменьшаются в плотности.

Развитие мозжечка, в котором находится около 80 % нейронов взрослого мозга, включает процессы аналогичные описанным выше. Клетки в мозжечке происходят из двух пролиферативных зон: желудочковой зоны, которая формирует глубокие ядра мозжечка и клетки Пуркинье и второй зоны — внешнего гранулярного слоя, исходящего из ромбовидной зоны. Клеточная пролиферация начинается на 11 неделе, а во внешнем гранулярном слое — на 15 неделе гестации. Внешний зернистый слой — это временная структура, которая генерирует гранулярные клетки, самые многочисленные клетки мозга. В период между 28 и 34 неделями этот слой наиболее

толстый. Далее из внешнего зернистого слоя гранулярные клетки мигрируют к месту своего происхождения, чаще всего к внутреннему зернистому слою. Последний слой особенно растет между серединой беременности и 3 месяцами после родов. Внешний гранулярный слой быстро уменьшается в размере между 2–3 месяцами после родов, но в среднем сохраняется до конца первого постнатального года, прежде чем полностью исчезнет переходный внешний гранулярный слой.

Таким образом, в течение внутриутробной жизни и в первые два года жизни после рождения мозг демонстрирует сильную развивающуюся активность. Пик активности развития приходится на вторую половину беременности и в первые три месяца после родов, но при этом активность развития остается высокой в течение первого года после родов. Высокая активность в развитии подразумевает высокую нейропластичность, что позволяет предположить, что особенно в первый год жизни у ребенка есть большие возможности для раннего вмешательства с целью улучшения результатов развития ребенка. Интересно, что развитие мозга предполагает наличие временных структур. Это означает, что поведение на ранних стадиях преимущественно опосредуется другими схемами (которые включают временные структуры), чем поведение в более позднем возрасте, когда функция переходных структур перешла к постоянным схемам.

Исследования показывают, что раннее выявление нарушений развития существенно улучшается, когда временные структуры молодого мозга замещаются постоянными цепями. Один переход наступает через 2–4 месяца, когда кортикальная пластинка первичной моторной и сенсорной коры растворяется — отсюда улучшается прогнозирование ДЦП с умственной отсталостью или без нее, начиная с этого возраста. Второй переход происходит примерно через 12 месяцев, когда кортикальная пластинка префронтальной и теменно-височной коры и внешний зернистый слой в мозжечке исчезают. После этого перехода возможно прогнозирование.

Преждевременное рождение оказывает неблагоприятное воздействие на ребенка, например, недоношенные дети демонстрируют заметное снижение роста и сложности корковых и подкорковых структур серого вещества при эквивалентности доношенных детей по сравнению со здоровыми доношенными детьми, которые сохраняются во взрослой жизни.

## 2.2. ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Перинатальные поражения головного мозга у детей представляют собой многообразную группу нарушений нервной системы, включающую:

- травматические повреждения;
- гипоксически-ишемические повреждения;
- инфекционные поражения мозга и/или его оболочек;
- врожденные аномалии развития мозга;
- дисметаболические поражения ЦНС.

В структуре заболеваемости и смертности у детей неонатального периода и раннего возраста гипоксически-ишемические поражения мозга являются наиболее частой причиной. У недоношенных детей характер повреждения головного мозга обусловлен:

- морфофункциональной незрелостью;
- особенностями цереброваскулярной ауторегуляции и склонностью к её быстрому нарушению;
- снижением активности антиоксидантных систем и метаболических процессов;
- значительным энергетическим дефицитом;
- низким уровнем пластических процессов.

Гипоксия приводит как к гипоксемии, так и к ишемии мозга, что лежит в основе формирования гипоксически-ишемического повреждения. Острая тяжелая асфиксия в основном вызывает изменения в стволовых структурах, менее выраженная длительная асфиксия — диффузные корковые изменения.

Уровень распространения преждевременных родов в различных странах колеблется от 5 до 18 %.

В последние годы в развитых странах наблюдается рост частоты преждевременных родов, который можно объяснить двумя основными причинами: активное использование досрочного родоразрешения по медицинским показаниям и широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий, сопряженных с риском невынашивания беременности, в том числе многоплодной.

Причинами преждевременных родов являются различные факторы риска, которые условно можно разделить на модифицируемые (факторы, на влияние которые можно оказать воздействие) и немодифицируемые. К модифицируемым факторам относят инфекцион-



ные заболевания матери, с возможностью санирования очагов инфекции на этапе планирования беременности, некоторые хронические соматические заболевания (сердечно-сосудистые, эндокринные и др.), вредные привычки и зависимости, такие как курение и употребление алкоголя. Инфекционный фактор, связанный с преждевременными родами, включает в себя внутриутробные инфекции, инфекции нижних отделов половых путей и системные инфекции матери. Внутриматочная инфекция является причиной до 50 % случаев преждевременных родов в сроке гестации менее 28 недель. Многоплодная беременность (двойня, тройня и т. д.) в 10 раз повышает риск преждевременных родов по сравнению с одноплодной. Случаи многоплодной беременности встречаются в естественных условиях, однако значительный вклад в рост числа случаев многоплодной беременности приходится на увеличение материнского возраста и увеличение доступности методов искусственного оплодотворения. Сосудистые поражения плаценты отмечаются в 34 % преждевременных родах, а преждевременный разрыв околоплодных оболочек является причиной 25–40 % преждевременных родов. Цервикальная недостаточность связана с широким спектром неблагоприятных исходов беременности, в том числе невынашивания. Риск преждевременных родов возрастает в 2,5 раза при наличии в анамнезе у матери предыдущего преждевременного родоразрешения. Курение является важным фактором риска, так при исследовании курящих беременных было выявлено, что среди них чаще встречается полиморфизм генов цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) и глутатион-S-трансферазы тета 1 (GSTT1), которые повышают риск низкой массы тела при рождении и преждевременных родов. Так же было обнаружено, что полиморфизм генов для различных воспалительных цитокинов (например, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины-1, -6, -10 и их рецепторы и антагонисты) связан с повышенным риском преждевременных родов. Немодифицируемые факторы включают в себя возраст беременной, расовую принадлежность, социально-экономическое положение, наличие партнера в семье, производственные факторы труда.

Перинатальные поражения головного мозга у детей, к которым относятся:

- внутрижелудочковые кровоизлияния;
- перивентрикулярная лейкомаляция;

– являются ведущими причинами формирования неврологического дефицита и инвалидизирующих расстройств.

Вопросы диагностики, лечения и профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных новорожденных на сегодняшний день не теряют свою актуальность. ВЖК является основным осложнением недоношенности, у доношенных новорожденных они развиваются только в 3–5 % случаев. Причины ВЖК очень разнообразны, и реализоваться они могут на протяжении пренатального, перинатального и постнатального периодов. Выделяют три основных патогенетических механизма развития ВЖК:

- нарушение мозгового кровотока;
- незрелость герминативного матрикса сосудистой системы;
- нарушение коагуляции.

ВЖК инициируется в перивентрикулярном зародышевом (герминативном) матриксе, который расположен под желудочковой эпендимой и представляет собой сосудистую совокупность глиальных и нейрональных клеток-предшественников. Эта перивентрикулярная область избирательно уязвима для кровотечений у недоношенных детей преимущественно в первые 48–72 часа постнатальной жизни. Морфология кровеносных сосудов в зародышевом матриксе новорожденного отличается от таковой в других областях головного мозга и коры, главным образом, из-за повышенной метаболической потребности, необходимой для быстрого оборота клеток-предшественников в этой области. Кровеносные сосуды, питающие зародышевый матрикс, имеют более высокую плотность и площадь, чем в других корковых областях, морфологически более круглые по сравнению с сосудами коры, имеют особенности строения стенки, в связи с этим более уязвимы. Когда кровотечение в зародышевом матриксе становится значительным, эпендима разрушается и заполняет кровью желудочки головного мозга. Таким образом, ВЖК представляет собой прогрессирование кровоизлияния в зародышевом матриксе. Большинство ВЖК протекает бессимптомно и диагноз выставляется на основании результатов нейросонографии. У некоторых детей клиническая картина ВЖК проявляется незначительным нарушением уровня сознания, дыхания, работы глазодвигательных нервов и мышц, изменением мышечного тонуса и спонтанной двигательной активности. Гораздо реже наблюдается катастрофическое ухудшение состояния ребенка, сопровождающее-

ся ступором, комой, генерализованными тоническими приступами, развитием парезов.

На сегодняшний день наиболее часто применяется классификация ВЖК с выделением 4 степеней, которую впервые предложили специалисты нейровизуализационных методов исследования. На основании результатов компьютерной томографии L. A. Papile и соавт. выделили 4 степени кровоизлияний: 1-я — субэпендимальное кровоизлияние (СЭК); 2-я — ВЖК в результате прорыва СЭК без расширения желудочков; 3-я — ВЖК с расширением желудочков; 4-я — ВЖК с паренхиматозным кровоизлиянием.

M. J. Levene, L. De Crespigny и соавт. на основании данных ультразвукового исследования головного мозга новорожденных модифицировали эту классификацию, оставив 4 степени поражения: 1-я — локализованное СЭК на уровне герминативного матрикса меньше 10 мм в наибольшем размере (одно- или двустороннее); 2-я — кровоизлияние больше 10 мм в наибольшем размере, но без расширения бокового желудочка выше антральной части; 3-я — визуализация тромба или тромбов в просвете желудочка с его расширением выше антральной части или на всем протяжении; 4-я — комбинация ВЖК с паренхиматозным.

А. Б. Пальчик и соавт. в соответствии с МКБ-10 выделяют только 3 степени ВЖК: 1-я — СЭК, 2-я — СЭК с распространением в желудочки, 3-я — СЭК с распространением в желудочки и ткань мозга.

В качестве синонимов СЭК часто используется термины «кровоизлияние в зародышевый матрикс» и «кровоизлияние в герминативный матрикс». Справедливо замечание некоторых авторов, что к истинным ВЖК относятся только гемorragии 2-й и 3-й степени, а приведенные классификации не учитывают кровоизлияний из сосудистых сплетений боковых желудочков мозга.

Согласно результатам когортного исследования EPIPAGE 2, проведенного Национальным центром научных исследований г. Гренобль, Франция и опубликованного в 2017 г., общая частота ВЖК по степеням составила: ВЖК 4-й степени — 3,8 %, ВЖК 3-й степени — 3,3 %, ВЖК 2-й степени — 12,1 % и ВЖК 1-й степени — 17,0 %. В исследование были включены 3495 недоношенных детей, родившихся во Франции в течение 2011 г. между 22–31 неделями беременности. В апреле 2019 г. в Китайском журнале педиатрии опубликованы результаты обследования 8835 детей, поступивших

в больницу с мая 2015 г. по апрель 2018 г. с гестационным возрастом менее 34 недель. В ходе исследования были получены следующие результаты: среди 8835 детей частота ВЖК 4-й степени составила 7,4 % (650 случаев), а частота ВЖК 4-й степени у детей с очень низкой массой тела при рождении — 13,5 % и частота у детей гестационного возраста  $\leq 28$  недель составила 13,1 %. Результаты работы продемонстрировали зависимость ВЖК 4-й степени от массы тела с частотой встречаемости у недоношенных детей с массой тела при рождении  $< 750$  г — 21,1 %, 750–999 г — 12,4 %, 1000–1249 г — 8,3 % и 1250–1499 г — 5,2 %. Также была показана зависимость ВЖК от гестационного возраста: при гестации менее 26 недель частота ВЖК 4-й степени составила 25,2 %, 26–28 недель — 12,1 %, 29–31 недель — 5,2 %, 32–33 недель — 2,8 %. Было установлено, что основными факторами, влияющими на формирование ВЖК 4-й степени, являются:

- очень низкая и сверхнизкая масса тела при рождении;
- низкий гестационный возраст;
- неоперативное родоразрешение,
- 3 и менее баллов по шкале Апгар на 5 минуте;
- инвазивная механическая вентиляция легких в первую неделю после рождения;
- использование вазоактивных препаратов в течение недели у детей с очень низкой и сверхнизкой массой тела при рождении.

Первичная диагностика ВЖК заключается в использовании транскраниального ультразвукового скрининга у всех новорожденных детей с гестационным возрастом менее 30 недель. Рекомендации по ведению недоношенных, разработанные Американской академией неврологов, предполагает, что первое УЗИ должно проводиться в период от 7 до 14 дней жизни, а повторное УЗИ — в возрасте от 36 до 40 недель постконцептуального возраста.

Одним из основных осложнений внутрижелудочкового кровоизлияния является формирование постгеморрагической гидроцефалии в результате нарушения реабсорбции спинномозговой жидкости или окклюзии отверстия Монро. Постгеморрагическая гидроцефалия должна быть заподозрена у каждого недоношенного ребенка с ВЖК, который имеет быстро увеличивающуюся окружность головы. ВЖК также может привести к перивентрикулярному повреждению белого вещества.

Активный интерес исследователей к ВЖК тяжелой степени обусловлен значимыми структурными нарушениями в головном мозге, однако в структуре всех ВЖК наиболее часто встречаются кровоизлияния 1-й и 2-й степени, которые повреждают изолированно герминативный матрикс. Отношение к таким кровоизлияниям со стороны неонатологов и неврологов часто носит поверхностный характер, без опасения отдаленных неблагоприятных исходов. Мы провели исследование с целью оценить и сопоставить данные нейросонографии у недоношенных новорожденных 33–36 недель гестации с ВЖК 1-й и 2-й степени на 3-й и 4-й неделе постнатальной жизни с их неврологическим и речевым статусом в возрасте 1 год 6 месяцев. Было выполнено когортное ретроспективно-проспективное исследование случай-контроль, с включением недоношенных детей 33–36 недель гестации, с диагностированным ВЖК 1-й и 2-й степени по результатам нейросонографии на 3-й и 4-й неделе постнатальной жизни. По истечению срока наблюдения (1,5 года) результаты обследования сопоставлены с клиническими данными неврологического, речевого статуса детей. Результаты исследования показали, что в изучаемой группе детей преобладала распространенность ВЖК 2-й степени — 61,2 %, ВЖК 1-й степени отмечено лишь в 38,7 %. Признаки перивентрикулярного отека по результатам НСГ (на 3-й неделе) диагностированы в 77,5 % случаев. Несмотря на минимальные размеры кровоизлияния по результатам обследования, на 4-й неделе верифицирована кистозная перивентрикулярная лейкомаляция в 22,4 % случаях. Для сравнительной оценки выполнена стратификация по степени ВЖК и сформировано 2 группы: 1-я группа — с ВЖК 1-й степени и 2-я группа — с ВЖК 2-й степени. Сравнительная оценка в группах по неврологическому статусу детей в возрасте 1,5 лет показала, что при ВЖК 1-й степени нарушения и отставание в моторном развитии отмечены в 21,1 %, по сравнению с группой с ВЖК 2-й степени — 56,6 %,  $p$  Кохрейна–Мантель–Ханцеля = 0,0327, при этом преобладали нарушения в формировании динамической координации. По результатам комплексной оценки речевой функции (при участии специалиста логопеда) задержка речевого развития в общей когорте отмечалась почти у каждого второго ребенка — 46,9 %, однако сравнение групп показало, что статистически значимо чаще задержка речевого развития встречалась при ВЖК 1-й степени — в 78,9 %, по сравнению

с ВЖК 2-й степени — в 43,3 %, р Кохрейна–Мантель–Ханцеля = 0,033. В ходе исследования установлено, что при ВЖК 2-й степени чаще отмечается отставание в моторном развитии преимущественно за счет процессов становления динамической координации, а при ВЖК I степени — в раннем детском возрасте часто отмечается задержка речевого развития.

Таким образом, при курации недоношенных детей необходимо целенаправленно учитывать, что минимальные по степени ВЖК в неонатальном периоде, могут вызывать онтогенетические нарушения с клиническими проявлениями замедления формирования динамической координации, а также значимо влиять на становление речевой функции в раннем детском возрасте, за счет повреждения зоны герминативного матрикса, обеспечивающей поставку клеток-предшественников глии, необходимых для последующих процессов миелинизации в постнатальном периоде.

### **2.3. ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ**

Перинатальный инсульт является важной причиной заболеваемости и смертности в педиатрии. Хотя не существует единого мнения относительно определения перинатального инсульта, в последнем научном заявлении Американской кардиологической ассоциации о лечении инсульта у новорожденных он определяется как возникающий в период от 28 недель беременности до 28 дней после родов. После гипоксически-ишемической энцефалопатии и внутрижелудочковых кровоизлияний инсульт (частота которого оценивается от 1 на 1100 до 1 на 5000 живорождений) является третьим наиболее распространенным неврологическим повреждением новорожденных. Помимо непосредственных опасных для жизни симптомов энцефалопатии и судорог, долгосрочные последствия могут варьироваться от минимальных симптомов до пожизненных неврологических нарушений со значительными когнитивными и функциональными двигательными нарушениями. Перинатальный ишемический инсульт является наиболее частой причиной гемиплегического церебрального паралича у доношенных детей и наиболее частым подтипом перинатального инсульта.

Перинатальный инсульт (ПИ) — группа гетерогенных состояний, характеризующихся фокальным нарушением кровотока голов-

ного мозга вследствие артериального или венозного тромбоза/эмболии сосудов головного мозга в период начиная с 20-й недели гестации до 28-го дня постнатально, подтвержденный результатами нейровизуализационных исследований.

В классификации МКБ-10 неонатальный ишемический инсульт (НИИ) представлен в рубрике P91 — Другие нарушения церебрального статуса новорожденных (ишемия мозга, перивентрикулярные кисты у новорожденных и др.).

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) встречаются в любом возрасте, однако их частота значительно различается в педиатрической популяции и взрослой. Среди новорожденных ОНМК развивается у 1 из 4000 живых доношенных. Последние годы внимание к проблеме перинатальных инсультов значительно повысилась из-за высокой доли последующего неврологического дефицита и инвалидности, а также из-за совершенствующейся высокотехнологичной помощи на этапах выхаживания недоношенных детей, обеспечивающих выживание детей с глубокой недоношенностью и критически низкой массой при рождении.

В эпидемиологических исследованиях отмечена зависимость частоты инсульта от гестационного возраста — 28,6 случая на 100 тыс. родившихся до 31-й недели гестационного возраста и 24,7 случая — после 31-й недели. По данным литературы, заболеваемость инсультом среди детей до 1 года в США составляет 7,8 на 100 тыс., во Франции — около 13 на 100 тыс., у детей старшего возраста 2–3 на 100 тыс. в год. Перинатальный ишемический инсульт (ПИИ) встречается с частотой 1 : 4000–5000 новорожденных, тогда как частота перинатального геморрагического инсульта (ПГИ) составляет 1 : 16000–17000 живорожденных.

По данным литературы, летальность при геморрагических и ишемических инсультах у детей составляет до 28 %, общая смертность — 0,6 случаев на 100 тыс. детей в год.

В настоящее время в диагностике, лечении и профилактики инсультов у взрослых достигнуты значительные успехи, в то время как для детей, в том числе новорожденных, тактика лечения и последующая курация остается не до конца решенной.

Этиология перинатального инсульта является многофакторной, что затрудняет постановку диагноза, ограничивает профилактические методы. В то время как инсульт у взрослых диагностируется

достаточно быстро, перинатальный инсульт часто неспецифичен в первые дни жизни, проявляясь судорогами, нарушением сознания и/или трудностями при кормлении.

*Дефиниции.* Согласно определению ВОЗ, инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и других нарушений) и/или общемозговой (изменения сознания, головная боль, рвота) неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти в более короткий промежуток времени. Между терминами инсульт и инфаркт существует разница, так, клинически протекающий процесс церебральной ишемии или нетравматического кровоизлияния трактуется как инсульт, а морфологически подтвержденный инсульт (например, при МРТ/РКТ головного мозга) — используется в диагнозе термин инфаркт головного мозга.

Термин «перинатальный инсульт» является международно признанным, и согласно определению National Institute of Neurological Disorders and Stroke, ПИ — это группа гетерогенных по происхождению инсультов, возникших в срок от 20 недели гестации до 1 месяца постнатальной жизни.

Также в практике используется классификация со сроками и возрастом начала более поздним:

- Внутритробный (пренатальный) — до 28 недели гестации;
- Перинатальный — с 28 недели гестации по 28 день жизни:
  - антенатальный — с 28 недели гестации до родов;
  - неонатальный — с рождения по 28 день жизни;
- Детский инсульт — старше 28 дня жизни до 18 лет.

По характеру сосудистого процесса и патоморфологического очага в церебральных структурах инсульт (инфаркт) подразделяют:

- на геморрагический;
- ишемический;
- смешанный.

Ишемический инсульт характеризуется фокальным нарушением кровотока головного мозга вследствие артериального или венозного тромбоза (или эмболии) сосудов. Включает следующие подтипы: тромботический (тромбоэмболический), гемодинамический, лакунарный (глубинный мелкоочаговый инфаркт мозга).



Геморрагический инсульт у новорожденных чаще всего ассоциирован с низкой массой тела при рождении, стремительными родами, разрывами артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций.

По времени диагностики и типу сосудистого поражения:

- неонатальный артериальный ишемический инсульт (АИС);
- неонатальный артериальный геморрагический инсульт (НС);
- неонатальный церебральный синус-тромбоз (СSVТ);
- предполагаемый артериальный ишемический инсульт АИС;
- предполагаемый перивентрикулярный венозный инфаркт (PVI).

В научной деятельности применяется классификация артериального ишемического инсульта детского возраста CASCADE (2012).

Классификация острого артериального ишемического инсульта у детей (период до 1 месяца с появления симптомов).

Инсульт вследствие артериопатии мелких сосудов мозга — выявление мультифокальных сужений артерий мелкого калибра (при проведении ангиографии, МРТ, МР-ангиографии, электронной микроскопии при биопсии и наличии заболеваний с поражением мелких артерий мозга (при менингите или системной красной волчанке).

Инсульт вследствие унилатеральной очаговой церебральной артериопатии детства — в переднем бассейне кровоснабжения с коллатеральными при болезни мойя-мойя, первичном ангиите или без коллатералей при постветряночной артериопатии, ангиите с поражением крупных сосудов, а в заднем бассейне кровоснабжения в виде стеноза базилярной артерии, а также при врожденной аномалии.

Инсульт вследствие билатеральной церебральной артериопатии детства — билатеральный стеноз или нарушение хода крупных интракраниальных артерий с коллатеральными или без них в бассейне внутренней сонной, передней мозговой, средней мозговой, задней мозговой артерий, а также при врожденной аномалии.

Инсульт вследствие аорто-цервикальной артериопатии — при выявлении одного из трех признаков: двойного просвета, баллотирования интимы или псевдоаневризмы, при усилении сигнала от стенки артерии, травме, сегментарном стенозе вертебральной артерии на уровне 2 шейного позвонка, артериите Такаясу (аномалия аорты или крупных ее ветвей).

Инсульт вследствие другой установленной или неустановленной этиологии.

Кардиоэмболический инсульт — при наличии кардиогенного источника (врожденный порок сердца, эндокардит, аритмия, малые аномалии сердца).

Мультифакторный инсульт.

Артериальный ишемический инсульт принято делить на острый и перенесенный, но по классификации CASCADE введено понятие хронического артериального ишемического инсульта. Таким образом, через месяц после перенесенного острого ишемического инсульта может быть четыре варианта:

- прогрессирующая артериопатия;
- стабильная артериопатия;
- обратимая артериопатия;
- неопределенная артериопатия.

Этиопатогенез. Спектр болезней и синдромов, сопряженных с риском развития ишемического или геморрагического инсульта в детском возрасте, разнообразен и существенно отличается в разные возрастные периоды.

Болезни сердца (врожденные и приобретенные) являются одним из наиболее значимых факторов риска инсульта, на них приходится 20–30 % ишемических инсультов детского возраста. Клинически «немые» ишемические очаги в мозговой ткани зафиксированы у 20–40 % новорожденных с пороками сердца в дооперационном и у 10–34 % в послеоперационном периоде. Описаны случаи парадоксальной эмболии в сосуды головного мозга у детей на фоне дефекта межпредсердной перегородки, а также при артериовенозных мальформациях сосудов легких, нейрокожных синдромах.

Гиперкоагуляционные состояния (тромбофилия) являются одними из частых причин ишемического инсульта у детей. Генетически детерминированная тромбофилия (группа наследуемых дефектов гемостаза) требует особого лечебного подхода и профилактики. Существует мнение, что степень риска при носительстве тромбогенных мутаций и полиморфизмов у детей различается в зависимости от возраста. В последнее десятилетие описано большое количество тромбофильных однонуклеотидных замен, наиболее клинически значимыми считают носительство полиморфизмов в генах проакцелерина, протромбина, ингибитора активатора плазминогена и фибриногена. В настоящее время доказано протромботическое действие

у новорожденных генотипов F5: 1691 G > A и AA (мутация Лейден), а также F2: 20210 G > A и AA.

Имеется большое количество работ, подтверждающих связь гипергомоцистеинемии и мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Гомоцистеин выступает в качестве протромботического фактора за счет активации XII и V факторов свертывания, подавления экспрессии тромбомодулина, усиления экспрессии тканевого фактора. Кроме того, повышение уровня гомоцистеина в крови приводит к поражению сосудистой стенки, оказывает нейротоксическое действие, а также способствует возникновению резистентности к активированному протеину С. Ген фермента MTHFR обеспечивает метаболизм гомоцистеина с участием фолиевой кислоты. Наибольшее практическое значение имеет однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 677 гена, приводящая к замене аминокислотного остатка аланина на валин в каталитическом центре фермента MTHFR. У индивидуумов, гомозиготных по данному аллелю, отмечается снижение активности фермента на 60–70 %, у гетерозиготных — на 35 %.

Пациенты с генетически детерминированными прокоагулянтными и протромботическими мутациями могут быть отнесены к группе высокого риска рецидива ИИ и сосудистых нарушений другой локализации (кардиальных, тромбозов сосудистого русла кишечника, конечностей, почек и др.).

Инфекционный процесс, на фоне которого происходит острая церебральная катастрофа, достаточно часто встречается у новорожденных (до 17,6 % всех причин). Риск повторного инсульта у детей с ранее выявленным иммунодефицитом возрастает в 20,9 раза и напрямую коррелирует с уровнем лейкоцитов в остром периоде болезни. Имеются данные о связи хронической инфекции и иммунодефицитных состояний с развитием повторных случаев церебрального инфаркта у детей, как и у взрослых.

В независимости от причины, вызвавшей инсульт, в основе патогенеза развития всех видов ОНМК лежит гипоксия — недостаточность кислорода в мозговой ткани. Головной мозг является чрезвычайно чувствительным к снижению содержания кислорода. В случаях острого нарушения мозгового кровообращения формируется острая гипоксия с развитием ацидоза, парезом микроциркуляции, развивается при снижении  $pO_2$  капиллярной крови менее 30 мм рт. ст. и рН

менее 7,3. В развитии ОНМК помимо острой гипоксии возникает и острая ишемия — патологическое состояние, при котором нарушено движение крови в сосудистом русле, резко снижена доставка к мозговой ткани  $O_2$ , глюкозы, пептидов, липидов и минеральных веществ.

Значительная роль при ИИ также отводится коллатеральному кровообращению (КК). В детском возрасте, богатая сеть анастомозов между артериями, осуществляющими кровообращение мозга (между передними, средними и задними мозговыми артериями, между каротидным и вертебро-базиллярным бассейном, через систему сосудов Виллизиева круга), обуславливает широкие возможности перераспределения крови между различными областями и некоторую компенсацию сниженного кровотока. Однако, скорость включения КК является важным условием для осуществления эффективного мозгового кровотока и зависит прежде всего от темпа окклюзии просвета сосуда. Так, при быстрой окклюзии сосуда (например, при эмболии) наблюдается, как правило, очаговая симптоматика; наоборот, при медленном закрытии просвета артерии и, соответственно, относительно хорошим окольным кровообращением клиническая симптоматика может иметь преходящий характер. Запоздывание включения КК дополнительно играет роль в образовании очага ишемии.

Церебральная ишемия является пусковым механизмом энергетического дефицита в зоне пенумбры, который запускает каскадные этапы биохимических реакций:

- 1 — снижение мозгового кровотока;
- 2 — глутаматная «эксайтоксичность» (высвобождение возбуждающих аминокислот — глутамата и аспартата);
- 3 — внутриклеточное накопление кальция;
- 4 — активация внутриклеточных ферментов;
- 5 — повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса;
- 6 — экспрессия генов раннего реагирования;
- 7 — отдаленные последствия ишемии (локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждение ГЭБ);
- 8 — апоптоз нейронов.

Данные каскадные биохимические этапы развиваются во времени в определенной последовательности с итоговым формированием стойкого морфологического дефекта — инфаркта мозга.

Ишемические процессы в ткани мозга провоцируют формирование отека мозга. Одним из факторов «запускающим» развитие отека, является проникновение воды в нейроны из межклеточного пространства, обусловленное нарушением мембранной проницаемости. Набухание клеток вызывает интрацеллюлярный отек, затем к нему присоединяется экстрацеллюлярный (вазогенный) отек из-за нарушения ГЭБ и накопления в поврежденной зоне недоокисленных продуктов, образующихся в условиях анаэробного гликолиза. В результате отека увеличивается объём мозга и возрастает внутричерепное давление, что может привести к развитию дислокационного синдрома.

**Перинатальный ишемический инсульт.** Ишемический инсульт у новорожденных чаще всего возникает в результате окклюзии средней мозговой артерии (более чем в 50 % случаев кортикальных инсультов), реже — инсульты в бассейне внутренней сонной артерии, передней и задней мозговой артерии, передней ворсинчатой артерии. Так же возможно поражение нескольких артерий при воспалительных заболеваниях нервной системы с вовлечением сосудистой системы, при неонатальной воздушной эмболии, тромбофлебиты, артериопатии, при распаде крупного тромба на несколько мелких.

По данным Т. J. Bernard, M. J. Manco-Johnson, W. Lo (2012), выделяют следующие факторы риска перинатального артериального ишемического инсульта:

- генетически-метаболические факторы (митохондриальная цитопатия);

- воспаление (идиопатическое (первичный васкулит ЦНС), системные аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка);

- генетически обусловленная васкулопатия (синдром PHACES, синдром Milliams, трисомия 21, нейрофиброматоз, синдром Alagille, серповидно-клеточная анемия);

- инфекции (ветряная оспа, менингит, васкулопатия, вызванная ВИЧ);

- гематологические/тромботические факторы (гемоглобинопатия, антифосфолипидный синдром, врожденный дефицит коагуляционных регуляторных белков (протеина С, протеина S, антитромбина III), мутации фактора V Лейден и протромбина, гипергомоцистеинемия);

немия, анемия, состояния, сопровождающиеся потерей белка (энтеропатия, гепатопатия, нефропатия));

– интоксикация (L-аспаргиназа, лекарственная зависимость, лучевая терапия);

– пролонгированный вазоспазм (обратимые вазоспастические синдромы).

**Неонатальный церебральный синус-тромбоз.** Частота неонатального церебрального синус-тромбоза колеблется от 2,6 до 12 на 100 000 новорожденных в год. Наиболее распространенными участками синус тромбоза является верхний сагиттальный синус (57 %), поперечные / боковые синусы (один или оба) (75 %) и затылочный (46 %).

Согласно данным de G. Veber et al. (CPISR, 2012 г.), выделяют следующие факторы риска церебрального венозного тромбоза:

– инфекции (отит, мастоидит, синусит, менингит, общее инфекционное заболевание);

– генетические протромботические состояния (дефицит протеинов С и S, антитромбина III, мутация фактора V Лейден и гена протромбина, гомоцистеинемия, вследствие мутации генов фолатного цикла);

– воспалительные заболевания;

– приобретенные протромботические состояния (антифосфолипидный синдром, нефротический синдром);

– болезни крови (полицитемия, тромбоцитемия, лейкемия, анемия, в т. ч. ночная пароксизмальная гемоглобинурия);

– прием лекарственных препаратов (L-аспаргиназа, оральные контрацептивы);

– травматические факторы (травма головы, повреждения синусов или яремных вен, катетеризация яремной вены, нейрохирургические вмешательства, люмбальная пункция);

– другие (дегидратация, гипоксия/асфиксия, злокачественные новообразования).

**Клинические проявления неонатальных инсультов** в подавляющем большинстве наблюдений сложны в диагностике. Новорожденные даже с обширными инфарктами в одном сосудистом бассейне вначале могут выглядеть как здоровые (от 1 до 3 суток). Чаще в первые 4 дня развиваются повторные фокальные или генерализованные судороги, появляются признаки гемипареза.

По результатам исследований Л. В. Ушаковой с соавт. (2017) среди неврологических проявлений у новорожденных с перинатальным инсультом, в остром периоде были отмечены:

- гемипарез — 68,75 %;
- судорожный синдром — 43,75 %;
- судорожный синдром со статусным течением — 18,75 %;
- синдром угнетения ЦНС — 56,25 %;
- отсутствие клинических проявлений — 18,75 %.

Таким образом, почти у каждого второго ребенка в остром периоде или при манифестации церебральной катастрофы развивался судорожный синдром.

**Эпилепсия после перинатального инсульта.** Последствия перинатального артериального ишемического инсульта разнообразны. В одной из работ был проведен метаанализ и систематический обзор публикаций, посвященных этой теме, в т. ч. с исследованием пациентов с перинатальным или неонатальным (< 28 дней жизни) артериальным ишемическим инсультом и последующим развитием эпилепсии. Результаты 10 исследований (метаанализ) выявили суммарную частоту возникновения эпилепсии у пациентов с данной патологией в 27,2 % случаев (диапазон от 6 % до 41,4 %).

В настоящее время определена распространенность и течение эпилепсии у детей с перинатальным инсультом.

Ключевые моменты:

- риск развития эпилепсии после перинатального инсульта зависит от сосудистого подтипа;
- самый высокий риск развития эпилепсии имеют дети с неонатальным артериальным ишемическим инсультом;
- повреждения, локализованные в коре, таламусе и/или височной доле наиболее сильно сопряжены с развитием эпилепсии.

Результаты исследований демонстрируют, что эпилепсия развивалась у детей в течение первого года жизни в 24 % случаях, в течение первых 5 лет — у 62 %, в течение первых 10 лет — в 86 % случаях. Однако имеются данные о диагностике эпилепсии после десяти лет жизни (около 14 %), что приводит к выводу о необходимости тщательного долгосрочного наблюдения пациентов с анамнезом перинатального инсульта.

Исследования у детей с неонатальным артериальным ишемическим инсультом показали, что в этой группе пациенты:

- имеют наибольшую распространенность эпилепсии (71 %);
- наиболее благоприятное и легкое течение эпилепсии;
- неонатальные судороги встречаются в 50 % случаев;
- корковое поражение по данным нейровизуализации наблюдается в 100 % случаев, а левосторонняя локализация поражения — в 93 %;
- средний возраст при наступлении неонатальных судорог — 2 дня.

В группе детей с геморрагическим инсультом отмечено:

- неонатальные судороги встречаются у 40 % пациентов;
- средний возраст наступления неонатальных судорог — 13 дней;
- в катанезе развитие эпилепсии наблюдается у 20 % перенесших геморрагический инсульт.

Особенности при формировании эпилепсии у детей с церебральным венозным синус-тромбозом:

- эпилепсия развивается у 19–40 % детей;
- при кровоизлияниях в таламус эпилепсия наблюдается у 67 % детей;
- эпилептический статус в фазу медленного сна (ESES) формируется в 33 % случаев.

Также выявлено, что почти у каждого второго ребенка развивается эпилепсия в группе детей с предполагаемым неонатальным артериальным ишемическим инсультом (в 50 % случаев).

У детей с предполагаемым перивентрикулярным венозным инфарктом установлена самая низкая частота распространенности эпилепсии — 6 %. Однако пациенты из этой группы имеют тенденцию к развитию более тяжелой и фармакорезистентной эпилепсии, а также более высокий риск формирования ESES — эпилептического статуса в фазу медленного сна (эпилептическая активность с частотой 1,5–3,5 Гц и занимающая не менее 85 % медленного сна).

Вероятность повторного инсульта в популяции больных составляет около 20 %, при этом у детей с одним фактором риска она находится в пределах 8 %, при сочетании > 2 факторов неуклонно нарастает и достигает до 42 %. При сочетании низкой массы тела при рождении с генетически детерминированной тромбофилией ве-



роятность повторного нарушения мозгового кровообращения увеличивается в 3,26 раза.

**Неонатальный геморрагический инсульт.** Распространенность неонатального геморрагического инсульта (НГИ) составляет примерно 1 случай на 6300 живорожденных (L. Cole et al., 2017). Классификация НГИ является сложной задачей, из-за отсутствия устойчивой терминологии, так как до сих пор обсуждается вопрос, что относить к данной группе заболеваний. Согласно Национального института здравоохранения пациент с перинатальным внутримозговым кровоизлиянием — это «новорожденный с энцефалопатией, судорогами, измененным психическим состоянием и/или неврологическим дефицитом в течение первых 28 дней жизни с подтверждением очагового сбора крови в паренхиме головного мозга» путем нейровизуализации или вскрытия. При этом указывается, что НГИ отличается от внутричерепного кровоизлияния у недоношенных детей, где часто встречаются кровоизлияния в зародышевой матрице, т. е. дополнительно оговаривается, что НГИ имеет другую природу. Этиология примерно одинаково распределяется между идиопатической, вторичной и геморрагической трансформацией первичных ишемических повреждений. НГИ инсульт имеет две формы: первичное кровоизлияние в результате сосудистых аномалий или геморрагического диатеза и вторичное кровоизлияние на фоне артериального или венозного ишемического инфаркта. Различие между этими двумя формами может быть затруднено, особенно если нейровизуализация головного мозга задерживается и проводится в поздние сроки.

**Клинические проявления НГИ** во многом зависят от локализации и объема кровоизлияния. Симптомы могут включать судороги, эпизоды апноэ, а также носить неспецифический характер: респираторный дистресс, повышение температуры, низкую прибавку массы тела, угнетение рефлекса сосания и др.

В ряде случаев причину НГИ у доношенных и недоношенных детей выяснить не удастся. Недавние исследования (J. C. Bruno et al., 2014) показали, что частыми факторами риска развития НГИ у данной группы пациентов является тяжелые ВПС и дистресс плода. Кроме того, во многих случаях механизмом НГИ является геморрагическая трансформация артериального или венозного инсульта более чем в 50 % случаев. Катамнез пациентов с НГИ

показывает, что примерно у половины детей в последующем имеется стойкий неврологический дефицит. Также отмечено, что незначительно в популяции детей с НГИ преобладают мальчики (62 %).

Ранее широко обсуждалась теория, что кровоизлияние при НГИ происходит вследствие слабости в стенке артерии, которая разрывается из-за большого скачка кровяного давления, происходящего при переходе новорожденного к внematочной жизни, однако результаты одной из недавних работ (L. Cole et al., 2017) показали, что эта гипотеза несостоятельна. В настоящее время исследования проводятся по поиску генетических нарушений, которые могут привести к ПГИ.

**Перивентрикулярный геморрагический инфаркт** — это геморрагическое размягчение перивентрикулярных и центральных зон белого вещества вокруг боковых желудочков головного мозга. Он может быть одно- и двусторонним, может сочетаться с субэпендимальными, внутрижелудочковыми и внутримозговыми кровоизлияниями и с ПВЛ. Односторонние ПГИ чаще всего являются осложнением субэпендимального кровоизлияния. ПГИ встречается преимущественно у недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 24–35 нед. ПГИ возникает в результате нарушения оттока крови в системе внутренних мозговых вен. Причиной нарушения венозного оттока могут быть патология легких, сердечная недостаточность, сдавление головки плода во время родов, патология вен и синусов, внутрисосудистая коагуляция крови. Морфологически ПГИ представляет собой обширный участок распадающейся ткани с гематомами. УЗИ выявляет неоднородный очаг повышенной эхогенности с одной или с двух сторон, распространяющийся на периферические отделы мозга.

**Парасагитальные мозговые повреждения (инфаркты водораздела)** характеризуются поражением коры и подлежащего белого вещества в верхнемедиальных отделах поверхности полушарий. При УЗИ обнаруживаются двусторонние парасагитально расположенные симметричные участки повышенной эхогенности, которые являются зонами некроза коры и субкортикального белого вещества в пограничных зонах между ветвями передних, средних и задних мозговых артерий с последующим расширением межполушарной щели в области поражения.

При УЗИ ишемические инсульты в полушариях становятся видны на 3-и сутки после возникновения их клинических проявлений в виде зон повышенной эхогенности без четких контуров. В течение последующих дней (4–6) после развития ИИ ультразвуковая доплерография выявляет расширенные сосуды и признаки гиперперфузии в зоне инфаркта.

**Венозные геморрагические инфаркты в кортикально-субкортикальных** отделах полушарий мозга и в области базальных ганглиев, возникают при тромбозе верхнего сагиттального и прямого синусов. Синус-тромбоз может развиваться у новорожденных на фоне тяжелой травмы и асфиксии в родах, дегидратации, генерализованной инфекции, длительной легочной гипертензии, а также при врожденных протромботических нарушениях. Кроме этого, следует отметить, что высокая частота появления синус-тромбоза и, как следствие, развития геморрагического инфаркта мозга возникает у новорожденных при катетеризации подключичных и внутренних яремных вен. У детей с геморрагическим инсультом УЗИ помимо неоднородного гиперэхогенного очага в веществе мозга может выявить тромбоз верхнего сагиттального синуса и доплерографические признаки нарушения венозного оттока. Позднее в зоне инфаркта могут сформироваться кистозные полости, гидроцефалия, атрофия участков мозга. Небольшие очаги ишемических инфарктов полушарий в отдаленном периоде могут сравняться по эхогенности с неповрежденной тканью мозга, без видимых при УЗИ остаточных изменений.

Ишемические инфаркты базальных ганглиев и зрительных бугров с одинаковой частотой встречаются у доношенных и недоношенных новорожденных, развиваются, как правило, после острой асфиксии. Эхография выявляет зоны повышенной эхогенности в зрительных буграх. Процесс часто двусторонний и симметричный. В отдаленные сроки, после ишемических поражений таламусов, в них определяются участки кальцификации или кистозные образования.

**Этапы диагностики.** Диагноз инсульта ставится в три этапа:

- 1) дифференцируют инсульт от других острых церебральных состояний;
- 2) устанавливают характер самого инсульта — ишемический или геморрагический;

3) уточняются возможные механизмы развития, бассейн пораженного сосуда и с учетом обследования (физикального, лабораторного, инструментального, генетического) определяется прогноз и тактика в плане вторичной профилактики.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ). В целом РКТ мозга является международным стандартом при постановке диагноза инфаркта. Точность диагностики кровоизлияний при РКТ достигает практически до 100 %. При отсутствии данных, свидетельствующих об ОНМК ишемического характера, диагноз инфаркта мозга можно поставить с большой точностью даже без наличия каких-либо изменений плотности вещества головного мозга на томограммах, что часто наблюдается в первые часы после развития инсульта. Примерно в 80 % случаев РКТ мозга обнаруживает зону пониженной плотности, клинически соответствующую инфаркту мозга, в течение первых же суток после начала заболевания. Однако следует учитывать, что в первые 12–72 часа изменений характерных для ИИ можно не зафиксировать. РКТ именно в детском возрасте целесообразно использовать в случаях невозможности проведения магнитно-резонансной томографии головы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) признана «золотым стандартом» диагностики ишемического инсульта у детей в силу высокой чувствительности и специфичности. Чувствительность МРТ в отношении выявления ишемических очагов колеблется от 73 % (при использовании в первые 3 часа от дебюта симптомов инсульта) до 100 % через 12 часов. Использование диффузно-взвешенного режима обязательно, поскольку позволяет выявлять ишемию и инфаркт на самых ранних сроках. МРТ более чувствительна, чем РКТ, в первые часы инфаркта мозга и почти всегда выявляет изменения вещества мозга, не видимые при обычной РКТ, а также изменения в стволе головного мозга. Режим ангиографии используется для выявления аномалий крупных сосудов (позвоночных, основной, внутренней сонной артерии и первых сегментов передней, средней и задней мозговой). Контрастное усиление необходимо проводить при подозрении на воспалительный характер артериопатии. В случаях отсутствия патологии артерий после контрастного усиления и в режиме МР-ангиографии, подозрении на аномалии артерий среднего калибра показана стандартная ангиография.

Оценка динамики ишемического очага с помощью нейровизуализации проводится не менее 3 раз: в остром периоде, через 3–4 месяца и через 6 месяцев.

При подозрении на экстракраниальную артериальную диссекцию используется цервикальная МР-ангиография, ультразвуковая доплерография сосудов шеи (в эмбологенном режиме).

Для исключения патологии сердца (полостей и клапанного аппарата) необходимо проводить эхокардиографию, для идентификации пароксизмальных нарушений сердечного ритма необходима электрокардиография.

Электроэнцефалография проводится при эпилептических приступах в остром периоде инсульта, а также в динамике для исключения формирования эпилептического очага.

Предложен следующий алгоритм диагностики неонатального артериального ИИ:

– НСГ с доплерографией: первые 5 дней — ежедневно, далее — 1 раз в 5–7 дней.

– экстренная МРТ: МР-спектроскопия, DWI (диффузно-взвешенное изображение) + ИКД DTI (диффузно-тензорное изображение), GRE (режим градиентного эхо), T1, T2, МР-АГ, Flair-режим — повторное МРТ через 14 дней с момента постановки диагноза. Режимы T1, T2, DWI + ИКД, DTI Flair-режим.

**Необходимый перечень лабораторного обследования.** В остром/острейшем периоде инсульта (первые 48 часов) необходимо выполнить (S. Ciccone et al., 2011):

– общий клинический анализ крови (для верификации анемии, тромбоцитоза/тромбоцитопении, показателей воспаления);

– гемостазиограмма: АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III протеин С, протеин S, волчаночный антикоагулянт, РФМК и D-димеры и др. показатели для идентификации гиперкоагуляции;

– развернутый биохимический анализ крови с включением уровня гомоцистеина (+ по возможности витамина 12 и фолиевой кислоты);

– уровень железа в сыворотке крови;

– глюкоза крови;

– при подозрении на отравление симпатомиметиками провести лекарственный скрининг мочи.

При показаниях, при сохраняющейся неясности причины инсульта обследование может быть дополнено;

- анализ ликвора (клеточный состав, белок, глюкоза, лактат), при дифференциальной диагностике и нейроинфекцией необходимо провести ПЦР на ВПГ, ЦМВ, ЭВИ и др. предполагаемые возбудители;

- скрининг на метаболические расстройства для исключения острых метаболических энцефалопатий, которые могут давать инсультоподобную симптоматику;

- электрофорез гемоглобина для исключения гемоглобинопатии;

- ревматоидный фактор, С-реактивный белок, волчаночный антикоагулянт профиль комплемента при подозрении на системные заболевания;

- повторная гемостазиограмма;

- скрининг на антифосфолипидный синдром;

- обследование на ВИЧ, нейроборрелиоз и др. инфекции

- скрининг на болезнь Фабри — мальчики в возрасте старше 12 лет;

- генетический скрининг на врожденную тромбофилию (полиморфизмы гена протромбина, фибриногена, гена проакцелерина (мутация Лейдена), рецепторов тромбоцитов, системы фибринолиза, полиморфизмы генов, ответственных за обмен гомоцистеина — MTHFR:C677T, MTHFR: A1298C, MTRR; A66G, MTR A2756G.

Влияние на исходы ПИ оказывают: характер поражения, локализация поражения, объем и распространенность поражения, степень зрелости мозговых структур к моменту действия повреждающего фактора, врожденная способность мозга к восстановлению (пластичность), пол ребенка, проводимая терапия.

Новорожденным, у которых инсульт развился вследствие дефицита факторов свертывания, требуется заместительная терапия соответствующими факторами. Пациентам с витамин К-зависимыми нарушениями коагуляции следует назначать витамин К. Витамин К в более высоких дозах можно назначать детям, у которых дефицит факторов свертывания обусловлен препаратами, которые принимала мать. Пациентам с гидроцефалией вследствие ВМК проводят вентрикулярное дренирование, а затем, если водянка сохраняется, ликворощунтирующую операцию. У новорожденных необходимо лечить дегидратацию и анемию. С целью снижения выраженности неврологической дисфункции у детей, перенесших перинатальный

инсульт, следует применять реабилитацию и физиотерапию. Пациентам с мутантной метилентетрагидрофолатредуктазой с целью нормализации уровня гомоцистеина следует назначать фолат и витамины группы В. С целью снижения резко повышенного внутричерепного давления необходимо удалять внутримозговые гематомы, но не ясно, приводит ли это к улучшению исходов. Антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) можно применять у некоторых новорожденных при наличии тяжело протекающих тромбофилических состояний, множественной церебральной или системной эмболии или клинических признаков ТЦВС, несмотря на проводимую поддерживающую терапию. Применение тромболитических препаратов у новорожденных не рекомендуется до тех пор, пока не будет получено больше данных об их эффективности и безопасности в этой группе пациентов.

#### **2.4. ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ЛЕЙКОМАЛЯЦИЯ**

В 1962 г. В. Q. Banker и J. C. Larrooch впервые ввели термин «перивентрикулярная лейкомаляция». Они описали большое количество недоношенных новорожденных с поражениями белого вещества головного мозга, состоящими из коагуляционного некроза, астроцитарной пролиферации и активации микроглии. Тщательный анализ историй этих случаев показал, что в анамнезе у всех произошел аноксический эпизод. Также отмечено, что области поврежденного белого вещества локализованы в пограничных сосудистых зонах, что поддерживало гипотезу о том, что недостаток или избыток кислорода способствовали развитию наблюдаемого повреждения. Альтернативная гипотеза была разработана в 1973 г. Leviton and Gilles, при которой основным этиологическим фактором в формировании повреждения белого вещества головного мозга считалась инфекция (при аутопсии граммотрицательная бактериемия связана с перинатальной теэнцефалической лейкоэнцефалопатией). Последующие эпидемиологические исследования подтвердили связь повреждения белого вещества с инфекцией / воспалением.

Важным этапом в развитии диагностики ПВЛ становится появление краниальной ультрасонографии в конце 1970-х гг., которая позволила выявлять кровоизлияния и аномалии головного мозга,

а также кистозное поражение белого вещества. Наибольший риск развития ПВЛ соответствует периоду, когда предшественники олигодендроцитов преобладают в белом веществе головного мозга, размножаются и дифференцируются вплоть до активного синтеза миелиновых оболочек (23–32 недели гестации). В то время как зрелые олигодендроциты относительно устойчивы к таким состояниям, как гипоксия-ишемия, дифференцирующие олигодендроциты чувствительны к различным воздействиям, включая гипоксию, ишемию, реактивные формы кислорода и воспалительные медиаторы. Итогом повреждения олигодендроглиальной клетки-предшественника становится хроническое нарушение процессов миелинизации.

Большинство тяжелых неврологических нарушений, такие как ДЦП и когнитивный дефицит, связаны с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) и внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Существует большое расхождение в описании распространенности лейкомаляции среди недоношенных детей. Испанские исследователи выполнили систематический обзор публикаций и проанализировали данные о частоте встречаемости ПВЛ у недоношенных новорожденных за 20 лет, результаты которого показали, что у детей, рожденных со сроком гестации до 28 недель ПВЛ формируется в 39,6 % случаев; с 29 по 32 недели — в 27,4 %; с 33 до 37 недели — в 7,3 %.

В ряде исследований было установлено, что по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 50 до 80 % недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела имеют признаки диффузного поражения белого вещества.

ПВЛ одна из форм повреждения белого вещества в незрелом мозге у недоношенных детей, считается, что начальным ведущим звеном в механизмах её формирования являются нарушения церебральной гемодинамики. У доношенного ребенка интенсивность мозгового кровотока относительно независима от системного артериального давления и даже при значительном его колебании ауторегуляция стабилизирует церебральную перфузию. Формирование этого механизма происходит на последних неделях третьего триместра беременности, соответственно у недоношенных, такой вариант ауторегуляции ещё не совершенен, и при патологии неонатального периода, сопровождающейся падением артериального давления (асфиксия, шок, сепсис и др.), возникает гипоперфузия в пограничной зоне, ко-



торая приводит к гипоксии-ишемии и высвобождению возбуждающего нейротрансмиттера глутамата во внеклеточное пространство. Чрезмерная активация ионотропных рецепторов глутамата, присутствующих в демиелинизирующих олигодендроцитах, вызывает гибель этих клеток с последующим поражением белого вещества. Таким образом, основной клеточной мишенью в развитии ПВЛ является олигодендроглиальная клетка-предшественник, из которой в дальнейшем развивается олигодендроглия. В норме, клетки субвентрикулярной зоны мигрируют из зародышевых зон, чтобы заселить развивающиеся белое и серое вещество, где они дифференцируются и созревают в миелин-образующую олигодендроглию. Эти клетки чрезвычайно уязвимы к воздействию свободных радикалов, образующихся в большом количестве в условиях ишемии-реперфузии, при этом уязвимость олигодендроглиальной клетки напрямую зависит от этапа созревания, определяющего сочетание антиоксидантной защиты и активного приобретения железа во время дифференцировки олигодендроцитов. При локальном увеличении концентрации железа, возникшего вследствие внутрижелудочкового кровоизлияния, повышаются вероятности развития ПВЛ. Далее итогом повреждения олигодендроглиальной клетки-предшественника становится хроническое нарушение процессов миелинизации.

Значительный объем экспериментальных данных свидетельствует о том, что эксайтотоксичность глутамата, вызванная гипоксией-ишемией и/или инфекцией/воспалением, играет ключевую роль в патогенезе ПВЛ. Нарушение функции возбуждающего переносчика аминокислот 2 (EAAT2) и связанное с этим нарушение поглощения глутамата может привести к неврологическим расстройствам. В головном мозге нейрональные и глиальные переносчики возбуждающих аминокислот (EAAT) играют ключевую роль в поддержании внеклеточного глутамата ниже нейротоксического уровня. Активность преимущественно астроглиального высокоаффинного транспортера глутамата EAAT2 ответственна за поглощение 90 % общего глутамата. Кроме того, EAAT2 участвует в развитии церебральной ишемии. Таким образом, нерегулируемая активность EAAT2 может способствовать повреждению белого вещества.

**Участие цитокинов в патофизиологии перинатального повреждения головного мозга и патогенезе ПВЛ** подтверждается эпидемиологическими и клиническими данными. Ряд цитокинов имеют

чрезвычайно важную роль для нормального антенатального развития головного мозга. В неблагоприятных условиях как астроглия, так и микроглия вырабатывают оксид азота и возбуждающие аминокислоты, происходит стимуляция цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ), что является причиной развития нейротоксического эффекта. IL-1 $\beta$  считается ключевым медиатором при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  стимулируют выработку других цитокинов, эндотелиальных адгезивных молекул и оксид азота в центральной нервной системе. Напротив, противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10 (IL-10), могут играть нейропротекторную роль в ЦНС. IL-10 ингибирует продукцию IL-1 $\beta$  и эндотоксин-индуцированного цитокина глиальными клетками.

Патогенез ишемических поражений головного мозга обусловлен участием воспалительного каскада, вызванного притоком полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов, и активацией микроглии, для которой необходимы экспрессия специфических адгезивных молекул, хемотаксических факторов и провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, особенно TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, могут вызывать поражение головного мозга несколькими путями: прямой нейротоксичностью, ингибированием дифференциации предшественников олигодендроцитов и стимуляцией апоптоза олигодендроцитов с последующей вакуолярной дегенерацией миелина. Цитокины обладают вазомоторными и вазоокклюзивными свойствами, и их токсичность может быть обусловлена изменениями в транспорте глутамата, усиливающими окислительный стресс. И наоборот, противовоспалительный цитокин IL-10 ингибирует эти эффекты, косвенно ограничивая синтез провоспалительных цитокинов.

Основной клеточной мишенью в развитии ПВЛ является олигодендроглиальная клетка-предшественник, из которой в дальнейшем развивается олигодендроглия, схема стадий развития олигодендроглиальной линии представлена на рис. 2.1. Олигодендроциты (OL) проходят через хорошо охарактеризованную линию развития, которая может быть идентифицирована через клеточные поверхностные антигены, распознаваемые моноклональными антителами A2B5, O4 и O1, а также антителами против основного белка миелина.

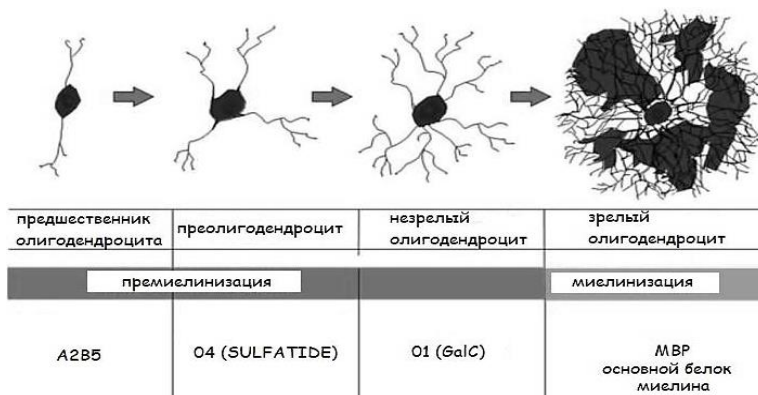


Рис. 2.1. Четыре стадии развития олигодендроглиальной линии. A2B5 идентифицирует предшественников OL, O4 идентифицирует Pre-OL, O1 идентифицирует незрелые OL и MBP идентифицирует зрелые OL. Преобладающей формой белого вещества головного мозга у недоношенного новорожденного является O4-позитивный пре-олигодендроцит

Клетки субвентрикулярной зоны мигрируют из зародышевых зон, чтобы заселить развивающиеся белое и серое вещество, где они дифференцируются и созревают в миелин-образующую олигодендроглию. Последние нейробиологические исследования показывают, что эти клетки чрезвычайно уязвимы к воздействию свободных радикалов, образующихся в большом количестве в механизме ишемии-реперфузии. Уязвимость олигодендроглиальной клетки напрямую зависит от этапа созревания, характеризующегося сочетанием недостаточной антиокислительной защиты и активного приобретения железа во время дифференцировки олигодендроцитов. В результате образуются смертельные виды реактивного кислорода, приводящие к апоптотической гибели олигодендроцитов. Таким образом, повышенная вероятность развития ПВЛ возникает при локальном увеличении концентрации железа, возникшего вследствие внутрижелудочкового кровоизлияния.

ПВЛ развивается с образованием перивентрикулярных некротических очагов и последующим кистообразованием. В зависимости от размера некротических очагов выделяют:

– макроскопический тип ПВЛ, при котором сначала определяется зона некроза более 1 мм, на месте которого в течение нескольких недель формируется киста (кистозный тип ПВЛ),

– микроскопический тип — с некрозом 1 мм и менее с последующим развитием глиальных рубцов (некистозный ПВЛ).

В настоящее время некистозную форму ПВЛ относят к диффузным аномалиям белого вещества головного мозга, к которой также причисляют нейронально-аксональное повреждение и диффузное повреждение белого вещества. По результатам МРТ головного мозга к основным показателям, которые характеризуют диффузные аномалии белого вещества относят:

– отсутствие кистозных изменений в белом веществе (или размер кист не должен превышать 1 мм);

– изменение сигнала от белого вещества, задней ножки внутренней капсулы или радиальной лучистости с задержкой миелинизации;

– истончение мозолистого тела;

– расширение боковых желудочков и/или потеря белого вещества;

– может наблюдаться двустороннее и симметричное уменьшение объема мозжечка за счет двусторонней перекрестной транссинаптической дегенерации.

За последнее десятилетие результаты исследований показали, что среди новорожденных с очень низкой массой при рождении кистозные формы ПВЛ встречаются не более чем в 3 % случаев, тогда как некистозные поражения белого вещества определяются у этих детей в подавляющем большинстве — у 79 %.

Повреждение белого вещества на этапе раннего онтогенеза в перивентрикулярной зоне может приводить к значительным нарушениям в развитии ребенка.

Субвентрикулярная зона содержит самый большой пул делящихся нейрональных предшественников или стволовых клеток в головном мозге. Исследования на различных экспериментальных моделях показали, что субвентрикулярная зона реагирует на инсульты в мозге взрослого человека увеличением продукции новых клеток-предшественников, мигрирующих в зоны повреждения. Этот механизм включается при ряде нейродегенеративных процессах, эпилепсии, рассеянном склерозе, сопровождается гиперпродукцией цитокинов, повышением поступления белков в субвентрикулярную зону, способствуя, в итоге, увеличению числа зрелых нейронов.

Повреждение белого вещества в перивентрикулярных областях у недоношенных детей может быть различным по распространенности, с вовлечением в процесс восходящих, нисходящих, комиссуральных и ассоциированных путей головного мозга, клинически проявляясь развитием спастического пареза (преимущественно в нижних конечностях) и нарушению зрительных функций.

Гистопатологические исследования показывают, что потеря нейронов и глиоз у глубоко недоношенных новорожденных развиваются в 40–60 % случаев в таламусе, и в 30 % — в мозжечке. Некроз белого вещества из-за потери терминальных аксонов приводит к аномальным изменениям в сером веществе, при этом изменения касаются в основном V кортикального слоя, в котором отмечается снижение плотности пирамидных нейронов.

ПВЛ долгое время считалась нейропатологическим субстратом только двигательных нарушений в виде детского церебрального паралича у выживших недоношенных детей. Развитие когнитивных нарушений у этих детей считалось не столь значимым, поскольку олигодендроциты не определяют когнитивный дефицит, однако согласно данным работы С. R. Pierson и соавт. при исследовании глубоко недоношенных новорожденных (с весом при рождении менее 1500 г) у 20–50 % детей в последующем были нарушения познавательных функций и обучения, тогда как детский церебральный паралич только у 10 % из них. Результаты работ по изучению роли МРТ головного мозга недоношенных детей в определении вероятности возникновения последующего когнитивного дефицита не однозначны. Мы предполагаем, что даже минимальное повреждение перивентрикулярной зоны в неонатальном периоде у недоношенных детей необходимо рассматривать как значимый фактор в прогнозе отсроченных отдаленных последствий, клинически проявляющих себя на более позднем этапе формирования речи, а не в период предшествующего ему становления больших моторных функций. По результатам нашего проспективного исследования недоношенных новорожденных с перивентрикулярными кровоизлияниями 1–2 степени в неонатальном периоде и со сроком гестации 33–36 недель, при комплексной оценке речевой функции через 1,5 года было установлено, что задержка речевого развития в общей когорте отмечалась почти у каждого второго ребенка — 46,9 %.

Несмотря на большое количество работ по изучению факторов риска повреждения белого вещества головного мозга и, в частности, перивентрикулярной зоны у недоношенных детей, механизм формирования ПВЛ ещё требует изучения. Недоношенные дети, перенесшие реанимацию и интенсивную терапию в раннем неонатальном периоде, в первый год жизни имеют отставание в физическом развитии, задержку психомоторного и речевого развития, а также высокую предрасположенность к развитию анемического синдрома, аллергических заболеваний, патологии органов дыхания, желудочно-кишечного тракта. Имеются данные о значительной роли гипероксии в возникновении очагов ПВЛ у детей с респираторной поддержкой в неонатальном периоде за счет повышения рН крови с последующим рефлекторным спазмом стенок прекапилляров. Подчеркивается неблагоприятное значение резких перепадов газового состава крови, особенно изменения гипоксемии на гипероксию, что может происходить при проведении оксигенотерапии без должного контроля уровня кислорода и углекислоты в крови ребенка, находящегося на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Достоверными факторами риска развития внутричерепных кровоизлияний у недоношенных и ПВЛ являются низкая оценка состояния новорожденного по шкале Апгар (менее 4 баллов) и потребность в длительной (больше 7 суток) ИВЛ, которая чаще обусловлена тяжелым респираторным дистресс-синдромом. В этой связи, одной из стратегий уменьшения длительности пребывания на ИВЛ является раннее введение сурфактанта.

На сегодняшний день для диагностики ПВЛ наиболее часто используется нейросонографический метод нейровизуализации (НСГ). Перивентрикулярную лейкомаляцию чаще всего диагностируют в отделении интенсивной терапии новорожденных с помощью НСГ, которое демонстрирует повышенную эхогенность перивентрикулярного белого вещества с кистозными изменениями или без них. Иногда ПВЛ можно обнаружить с помощью УЗИ при рождении или даже внутриутробно; однако кистозные аномалии часто не становятся видимыми при УЗИ в течение 1 недели или дольше после рождения. Перивентрикулярную лейкомаляцию можно практически исключить при нормальных результатах постнатального краниального ультразвукового исследования, проводимого через 1 неделю и 1 месяц после рождения. У недоношенных детей, у ко-

торых повторное УЗИ показывает только повышенную перивентрикулярную эхогенность без кист, менее чем у 5 % впоследствии разовьется явный церебральный паралич, хотя у значительно большего числа детей будут выявлены признаки когнитивной дисфункции. Заболеваемость церебральным параличом, иногда осложняющимся рефрактерными сложными парциальными припадками, значительно выше у младенцев с кистозными поражениями, определяемыми ультразвуковым исследованием.

Точность метода НСГ в диагностике кистозной ПВЛ составляет 86–89 %. Формирование кистозной ПВЛ проходит через несколько стадий, которые условно выделяют во времени с возможностью их верификации при проведении НСГ. В первые недели отмечается значительное повышение эхогенности в перивентрикулярных зонах, кисты не визуализируются, этот период относят к ранней или докистозной стадии ПВЛ. С момента появления мелких кист в перивентрикулярных областях, которые заметны преимущественно после 20-го дня, начинается стадия кистозной дегенерации, при этом визуальное количество кист может увеличиваться в течение короткого времени. В последующем мелкие перивентрикулярные кисты могут спадаться, в ряде случаев сливаться с желудочковой системой и перестают определяться по НСГ и при обычной МРТ, представляя собой позднюю или нейросонографически бессимптомную стадию ПВЛ. В основе нейросонографической картины и перечисленных этапов лежит динамический процесс перивентрикулярной лейкомаляции с формированием мелких очагов некроза, резорбции поврежденных участков и формирования очага глиоза или кисты.

В настоящее время в зависимости от периодов проведения УЗИ перивентрикулярной лейкомаляции ее обычно делят на четыре уровня (Neonatal Group of Pediatric Branch, 2007):

Степень I: двустороннее перивентрикулярное эхо-транзитное усиление белого вещества, длительность более недели. Это обратимое заболевание с идеальным прогнозом. При диагностике этой степени перивентрикулярной лейкомаляции следует обращать внимание на отличие эхо-сигналов белого вещества от эхо-сигналов нормальных недоношенных детей. В целом эхо первых грубое и неравномерное, а эхо вторых тонкое и однородное без явной границы.

Степень II: повышенная эхогенность вокруг желудочков постепенно превращается в локальную небольшую кисту. Расположе-

ние и протяженность кист являются ключом к прогнозированию прогноза. Кисты, расположенные вокруг центральной борозды, могут привести к двустороннему спастическому церебральному параличу, тогда как кисты, расположенные в лобной доле, обычно не связаны с церебральным параличом.

Степень III: множественные кисты лба и затылочного белого вещества.

Степень IV: множественные подкорковые кисты, формирующиеся в глубокой гиперэхогенной зоне белого вещества вокруг желудочка.

Перивентрикулярная лейкомаляция возникает у детей со временем образования кисты 4 недели после рождения. Когда МРТ используется в этот срок, она обычно показывает, что поражения нет. Поэтому при диагностике перивентрикулярной лейкомаляции необходимо постоянно использовать УЗИ головного мозга для отслеживания и наблюдения за изменениями кист в течение 4–6 недель после рождения

Клиническая картина ПВЛ напрямую зависит от распространенности кистозной дегенерации, зоны поражения и размеров кист. Клинические симптомы и неврологические нарушения при ПВЛ в период новорожденности полиморфны и неспецифичны. Они отражают не только сформированную или формирующуюся ПВЛ, но и метаболические и гемодинамические расстройства, недостаточность других систем организма, приведших к данной патологии. Со стороны двигательной сферы может отмечаться мышечная дистония, мышечная слабость в ногах при относительно высоком тонусе в верхних конечностях в сочетании с поздним созреванием рефлексов (в частности, сосательного). Также имеются данные, что у недоношенных детей с ПВЛ значительно чаще развивается эпилепсия. Результаты проспективного исследования 556 детей с впервые развившимся судорожным приступом показали, что преждевременные роды и недоношенность в 10 раз чаще были у детей с эпилепсией ( $n = 447$ ), чем в группе детей с однократным приступом ( $n = 109$ ): 9,4 % (42/447) и 0,9 % (1/109),  $p = 0,003$ . Легочная вентиляция проводилась в раннем неонатальном периоде в 10 раз чаще в группе с эпилепсией, чем при единственном судорожном приступе: 29,5 % (132/447) и 1,8 % (2/109) соответственно,  $p < 0,001$ .



По данным японских исследователей, у 30 % детей, рожденных преждевременно в сроке гестации менее 34 недели и имеющих ПВЛ, в дальнейшем развилась эпилепсия. В возрасте после года у них отмечались стойкие двигательные нарушения: 36 % детей имели спастическую диплегию, 48 % — тетрапарез, самостоятельно передвигаться к 3 годам могли порядка 40 % детей, а 52 % к этому возрасту самостоятельно не ходили.

Таким образом, установлено, что, распространенность ПВЛ в первые месяцы жизни выше ранее указанной в результатах ретроспективных исследований, что связано с нейросонографическими особенностями визуализации церебральных нарушений у новорожденных детей в различные возрастные периоды: возможности НСГ в первую и вторую неделю постнатальной жизни еще минимальны для выявления кистозной ПВЛ, а при аналогичном исследовании в 6–9 месяцев зоны кистозной трансформации уже не видны, поскольку по мере прогрессирования атрофических процессов в перивентрикулярных областях головного мозга они могут сливаться с желудочковой системой. Это определяет необходимость проведения нейросонографического исследования не менее двух раз в течение первого месяца постнатальной жизни независимо от срока гестации недоношенного ребенка и степени тяжести его состояния.

Перивентрикулярные или внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных детей необходимо рассматривать как значимый фактор в прогнозе отсроченных отдаленных последствий, клинически проявляющих себя на более поздних этапах развития, включая период становления речи.

## **2.5. РОЛЬ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Внутриутробная инфекция (ВУИ) является одной из основных причин преждевременных родов, кроме того, инфекционный фактор может приводить к повреждению белого вещества головного мозга и играть роль в формировании энцефалопатии у недоношенных новорожденных. Результаты исследований показывают, что в ряде случаев после ВУИ у недоношенных детей имеются серьезные неврологические нарушения, включая детский церебральный паралич, когнитивные нарушения, эпилепсию. Энцефалопатия недоношенных также приводит к серьезным неврологическим последствиям в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Инфекционные заболевания у недоношенных новорожденных детей могут вызывать микроорганизмы различных видов, среди которых одно из первых мест занимают герпесвирусы, являющиеся основной причиной тяжелой инвалидности и высокой смертности среди детей данной группы. Даже при бессимптомных формах инфекции у части детей в ближайший год и в более поздние сроки регистрируется поражения ЦНС, слуха, зрения, отмечается появление детского церебрального паралича, отставание в умственном развитии.

Микроорганизмы, ассоциированные с инфекциями новорожденных, могут передаваться внутриутробно (антенатальное заражение), в процессе родов (интранатальное инфицирование) или при грудном вскармливании (постнатальное заражение). В антенатальном периоде плод может быть инфицирован трансплацентарно (гематогенно, вертикально), посредством нисходящей (через маточные трубы) или восходящей (трансамниональной) инфекции, при этом нарушение целостности оболочек плодного пузыря и длительный безводный период (более 12 часов) значительно повышают вероятность заражения. При этом в отношении плода исход инфицирования предопределяется его гестационным возрастом на момент инфицирования матери (чем меньше возраст, тем более выражены клинические особенности).

Заражение плода происходит в результате первичной, рецидивирующей инфекции или реактивации латентной инфекции у матери. Первичная инфекция во время беременности представляет более серьезную угрозу для плода, нежели рецидивирующая или вторичная.

Однако, по мнению S. V. Varinov с соавт., женщины с хроническими инфекциями представляют собой группу с особенно высоким риском развития внутриутробной инфекции при беременности. Эти риски дополнительно увеличиваются у женщин, у которых во время беременности развивается реактивация хронических инфекций, и коррелируют с частотой, продолжительностью и активностью реактивации, поскольку это приводит к хроническому иммунному стрессу. Широкий спектр микробных токсинов, выделяемых микроорганизмами, вызывает активацию иммунной системы и выработку провоспалительных цитокинов — IL-1, TNF и IL-6. Непрерывная стимуляция иммунной системы антигенами патогенов вызывает иммунное истощение и запускает порочный круг сохранения и реактивации микроорганизмов. Избыточная активация им-

мунной системы и синтез провоспалительных цитокинов во время беременности может способствовать таким осложнениям, как нарушение функции плаценты, нарушение внутриутробного развития и преждевременные роды (рис. 2.2).

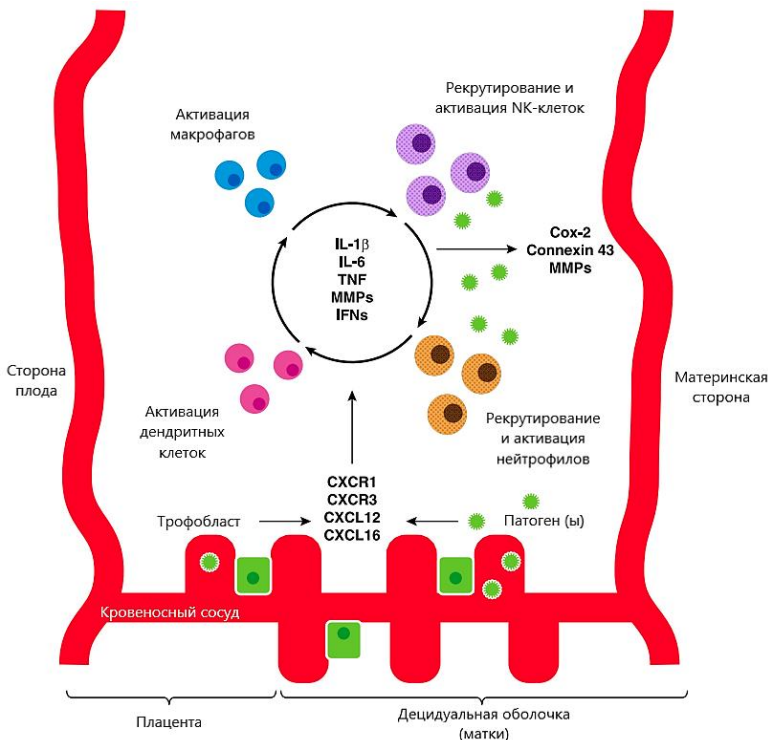


Рис. 2.2. Взаимодействие между инфекционным агентом, клетками врожденного иммунитета и иммунными медиаторами на стыке матери и плода

Клетки врожденной иммунной системы и клетки трофобласта на границе раздела матери и плода экспрессируют множество рецепторов, включая TLRs, и, взаимодействуя с патогенами, продуцируют широкий спектр хемокинов и провоспалительных цитокинов. В свою очередь, такая среда приводит к привлечению и активации клеток врожденного иммунитета, усилению воспаления и индукции преждевременных родов.

По данным литературных источников, внутриутробное инфицирование плода, при котором не выявляется признаков инфекции

онной болезни развивается у 66,6 % детей, а у 27,6 % новорожденных — внутриутробные инфекции. Наиболее значимыми факторами риска реализации внутриутробной инфекции, способствующими рождению недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, являются отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, медицинские аборт в анамнезе женщины (85,2 %), воспалительные заболевания репродуктивной системы (42,2 %), экстрагенитальная патология (57 %).

**Герпесвирусы.** Заболевания, обусловленные вирусами семейства *Herpesviridae*, называются герпесвирусными инфекциями, которые характеризуются поражением кожи и слизистых оболочек, нервной системы, глаз, внутренних органов, мочеполовой системы. После внедрения вирусы герпеса сохраняются в организме человека пожизненно в виде латентной инфекции и могут реактивироваться под влиянием ослабляющих организм факторов с образованием новых вирусов, вызывая клинически выраженные формы, с формированием вторичной иммунологической недостаточности.

В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов, выделенных от человека:

– вирусы простого герпеса 1-го типа (*Herpes simplex virus type 1*, HSV-1);

– вирусы простого герпеса 2-го типа (*Herpes simplex virus type 2*, HSV-2);

– вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster virus type 3*, VZV);

– вирус Эпштейна–Барр (*Epsteina–Barr virus type 4*, EBV);

– цитомегаловирус (*Cytomegalovirus type 5*, CMV);

– вирусы герпеса человека 6-го типа (*Human herpesvirus type 6*, HHV-6);

– вирусы герпеса человека 7-го (*Human herpesvirus type 7*);

– вирусы герпеса человека 8-го типа (*Human herpesvirus type 8*, HHV-8).

Семейство герпесвирусов подразделяют на три подсемейства —  $\alpha$  (HSV-1, HSV-2, VZV),  $\beta$  (CMV, HHV-6, 7),  $\gamma$  (EBV, HHV-8).

Семейство герпесвирусов имеет ряд общих свойств, которые отличают их от других вирусов патогенных для человека:

1. Высокая распространенность — известно, что вирусами герпеса поражено практически 95–98 % населения земного шара.

2. Пантропизм — поражают различные органы и системы человеческого организма: нервная система, кожа и слизистые оболочки, глаза, внутренние органы, мочеполовая система.

3. Различные механизмы передачи от человека к человеку:

– горизонтальный путь — аэрозольным, контактным, половым и парентеральными путями передачи, а также от матери к плоду или новорожденному;

– вертикальный путь — трансплацентарно, интранатально или в постнатальный период;

– через грудное молоко — лактационный механизм передачи;

4. Способность к латентному (скрытому) состоянию и реактивации, т. е. возобновление его полноценной репродукции.

5. Оппортунистические свойства — клинические проявления инфекции развиваются только в условиях иммунодефицита, вызванного различными неблагоприятными факторами (переохлаждение, хронический стресс, хирургические вмешательства и т. д.); у иммунокомпетентных людей наблюдается бессимптомная форма инфекции.

6. Иммуносупрессивное действие — попадая в организм, осуществляют супрессию (угнетение) иммунитета хозяина, т. к. только в условиях иммунодефицита они могут обеспечивать свою эффективную репродукцию (один из основных механизмов — поражение иммунокомпетентных клеток).

7. Способность формировать полиорганные поражения.

8. Канцерогенный эффект — вирусы герпеса, вмешиваясь в структуру ДНК человека, могут выступать в роли мутагенов, в том числе и канцерогенов. Например, EBV является этиологическим фактором лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы.

Установлено неблагоприятное влияние герпесвирусов на течение беременности и родов, вызывающих патологию плода и новорожденных. При беременности в связи с дисбалансом в иммунной системе, сопровождающимся физиологическим угнетением клеточного иммунитета, возможна диссеминация вируса как восходящим, так и гематогенным путем с поражением плаценты и инфицированием плода.

Общим свойством герпесвирусов, особенно  $\alpha$ -подгруппы, является частое поражение различных отделов нервной системы, т. е. данная группа вирусов нейротропна. Они сохраняются на протяже-

нии многих лет в латентном состоянии в нервных ганглиях, а в период активации именно аксоны нервных клеток являются основными путями распространения герпетической инфекции. Вирус герпеса способен поражать центральные и периферические отделы нервной системы, при этом поражение центральной нервной системы может быть единственным признаком герпетической инфекции или являться осложнением диссеминированных форм заболевания с поражением кожи и внутренних органов (легкие, почки, печень и др.).

**Вирус простого герпеса (HSV-1, HSV-2).** Герпетическая инфекция рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. Новорожденный может заразиться герпетической инфекцией внутриутробно, во время родов или постнатально, в 75–80 % случаев инфицирование происходит во время родов, вследствие чего развиваются тяжелые неонатальные и постнатальные заболевания новорожденных. Вследствие пассивной передачи от матери к новорожденному антител к HSV-1,2 зависит исход неонатальной герпетической инфекции, поскольку это позволяет сформировать у ребенка пассивный естественный иммунитет против данного вируса.

Герпетическая инфекция имеет широкий диапазон клинических проявлений: от незначительного локального повреждения до тяжелого некротизирующего энцефалита или распространенных системных поражений. Вирус имеет способность к латентному и персистирующему течению.

Инфекции новорожденных, вызванные послеродовой передачей HSV-1,2, подразделяются на 3 группы:

- диссеминированный HSV, который проявляется как тяжелая полиорганная дисфункция и имеет высокий риск смерти;
- HSV-энцефалит, который вызывает неврологические заболевания у большинства выживших;
- болезнь HSV, локализованная на коже, глазах и/или слизистой, которая приводит к значительной заболеваемости и может прогрессировать до энцефалита или диссеминированного заболевания.

В США летальность составляет 31 % при диссеминированной форме и 6 % при поражениях ЦНС, в то время как отдаленные неврологические последствия у выживших лиц встречаются в 17 % и 70 % соответственно.

Неврологические осложнения герпетической инфекции являются грозными и трудноизлечимыми. Согласно клинической классификации, вирусы простого герпеса вызывают следующие поражения нервной системы: менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, ганглионеврит, радикуломиелит, неврит, ганглионит, полирадикулит.

Большинство неонатальных инфекций HSV-1,2 связано с передачей вируса от матери к новорожденному во время родов. К высоким факторам риска относят первичную инфекцию матери незадолго до родов, длительный разрыв околоплодных оболочек, использование скальповых электродов (электроэнцефалография) и инвазивные акушерские процедуры. Раннее выявление беременных женщин из группы риска и своевременное лечение инфицированных младенцев имеют решающее значение для снижения заболеваемости неонатальным HSV-1,2. Тем не менее, 70 % всех младенцев, рождаются от матерей, не имеющих в анамнезе инфекции, что затрудняет диагностику неонатальной инфекции HSV-1,2.

**Вирус Эпштейн–Барра (EBV).** Вирус Эпштейн–Барра характеризуется тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых он длительно персистирует и может трансформировать их, вызывая формирование злокачественных опухолей — лимфомы, саркомы. Его свойства отличаются от других герпесвирусов, известных своей «внутриклеточной» агрессивностью, поскольку он инфицирует клетки иммунной системы, лишая их возможности выполнять их специфические функции, для него в меньшей степени характерно цитопатическое действие. Подобное свойство вируса может вызвать в организме неуправляемые дегенеративные изменения, обуславливая прогрессирование недостаточности функций иммунной системы.

В ряде научных публикаций утверждается, что EBV-инфекция связана с различными патологическими состояниями во время беременности, включая депрессию, преэклампсию и мертворождение.

EBV может приводить к внутриутробному инфицированию плода с неблагоприятными исходами беременности и влиять на состояние здоровья детей, обуславливая развитие у новорожденных некротического гепатита, менингоэнцефалита, пневмонии, тяжелых пороков развития; при этом смертность может достигать 30 %.

EBV отвечает за развитие таких заболеваний, как инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, носоглоточная карцинома,

лимфома Ходжкина. По данным К. Friese, внутриутробное инфицирование EBV приводило к поражению ЦНС у новорожденных, энцефалиту и отеку головного мозга, врожденным порокам развития.

**Вирусы герпеса человека 6-го типа (HHV-6).** Человеческий герпесвирус 6 — это  $\beta$ -герпесвирус, который ассоциирован с цитомегаловирусом человека. HHV-6 существует в виде двух связанных вариантов, HHV-6A и HHV-6B. HHV-6A этиологически не связан с какими-либо специфическими заболеваниями; HHV-6B является возбудителем розеола — детской болезни, характеризующейся высокой температурой и легкой кожной сыпью, иногда осложняющейся судорогами или энцефалитом.

По данным D. A. Clark считается, что большинство младенцев заражаются HHV-6 через слюну бессимптомных носителей. Врожденная инфекция HHV-6 встречается примерно у 1 % новорожденных. В проспективном исследовании, в котором изучалась частота и характеристики хромосомной интеграции HHV-6 (сiHHV-6), 86 % младенцев с врожденными инфекциями были в основном от сiHHV-6, в то время как оставшиеся 14 % были вторичными по отношению к трансплацентарным инфекциям и не унаследовали сiHHV-6. Значение этого вируса, а также его потенциальная ассоциация с неврологическими заболеваниями и способность к реактивации остаются неясными в неонатальном периоде.

После первичного попадания в организм, HHV-6 способен длительно находиться в латентном состоянии и вызывать генерализованную инфекцию при снижении иммунной реактивности организма. Младенцы и дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет приобретают первичную инфекцию HHV-6 в результате потери защитных материнских антител, при этом серопревалентность HHV-6 более 80 % у детей старше 2 лет. Существует широкий спектр клинических проявлений инфекции HHV-6: бессимптомное течение заболевания; неонатальный гепатит; синдром, подобный инфекционному мононуклеозу; гемофагоцитарный синдром или вирусный миокардит в популяции лиц с нарушением иммунитета. Отмечено, что первичная инфекция HHV-6 ассоциирована с неврологическими заболеваниями, включая менингит и энцефалит, которые могут привести к долгосрочным неврологическим последствиям.

Роль патологических процессов в ЦНС, вызванного вирусом HHV-6, остаётся областью продолжающихся исследований, осо-



бенно с учетом диапазона его проявлений от фебрильных неонатальных судорог (HHV-6B) до менингита, энцефалита и демиелинизирующих расстройств. В настоящее время путь проникновения HHV-6 в ЦНС неизвестен, несмотря на его ассоциацию с широким спектром неврологических заболеваний.

До сих пор неясно, какую роль врожденные инфекции HHV-6 играют в перинатальном и неонатальном периоде, особенно когда речь идет о развитии нервной системы, что требует проведения научных исследований. Тяжелой врожденной инфекцией HHV-6 не наблюдается, в отличие от врожденного CMV, который часто встречается у женщин, у которых регистрируется первичная инфекция на ранних сроках беременности. Расширение использования в практическом здравоохранении метода ПЦР-РВ для обнаружения данных вирусов в популяции новорожденных может привести к лучшему пониманию его эпидемиологической роли и особенностей его естественной циркуляции в человеческой популяции.

М. Т. Caserta и соавт. в 2014 г. провели исследование, целью которого была оценка влияния врожденной инфекции HHV-6 на интеллектуальное и психомоторное развитие детей первого года жизни. Наблюдались 299 детей с периода новорожденности до 2,5 лет. Было установлено, что врожденная инфекция HHV-6 не оказывает влияния на интеллектуальное развитие и может вызывать негрубую задержку психомоторных навыков.

**Цитомегаловирус (CMV).** Цитомегаловирусная инфекция относится к числу наиболее распространенных вирусных заболеваний и является классическим примером хронического инфекционного процесса, обусловленного пожизненной персистенцией вируса в организме.

Первичная CMV-инфекция во время беременности встречается достаточно редко — 1–2 % случаев, тем не менее она наиболее опасна с точки зрения внутриутробной передачи инфекции.

У абсолютного большинства новорожденных (90–95 %) из числа инфицированных внутриутробная CMV-инфекция протекает бессимптомно. Таким образом, клинические проявления при рождении имеются только у 5–10 % внутриутробно инфицированных детей. Учитывая высокий тропизм CMV к центральной нервной системе, у 70–90 % таких детей в дальнейшем возможны очень серьезные отдаленные последствия — потеря слуха, нарушения зрения,

задержка умственного развития и церебральный паралич. Вероятность развития тяжелых форм заболевания у ребенка значительно возрастает при первичной CMV-инфекции у матери, особенно если вирус попадает к плоду в первом триместре беременности. Смертность при тяжелых формах заболевания составляет 30 %.

Перинатальная цитомегаловирусная инфекция у недоношенных детей или детей с низкой массой тела при рождении, возникшая в результате передачи вируса с выделениями из органов репродуктивных трактов, грудным молоком или компонентами крови, может привести к тяжелому острому течению заболевания.

При размножении в инфицированных эпителиальных клетках, лейкоцитах (макрофаги и лимфоциты) CMV оказывает выраженное цитопатическое действие, в результате чего обычные клетки превращаются в гигантские цитомегалические, достигая 25–40 мкм в диаметре за счет увеличения ядра и цитоплазмы. Вирус обладает тропизмом к клеткам слюнных желез, почек, эндотелия сосудов; хорошо проникает через плаценту, вызывая уродства плода или его гибель. Возбудитель вызывает заболевание только у человека, что подчеркивает его видоспецифичность. Вирус обнаруживается в моче, слюне, желудочном соке, в различных пораженных органах, ликворе, в грудном молоке, сперме, выделениях цервикального канала, лейкоцитах периферической крови.

Постнатальная CMV-инфекция, приобретенная после родов, которая не относится к послеродовым проявлениям антенатального или перинатального приобретенного CMV, обычно протекает бессимптомно у доношенных детей, но может вызывать заболевания у недоношенных (гестационный возраст < 32 недель) и детей с очень низкой массой тела при рождении (< 1500 г), приводя к сепсису, пневмонии, тромбоцитопении, нейтропении, гепатиту, колиту и иногда к смерти.

Симптомы постнатальной CMV-инфекция у недоношенных детей обычно возникает на втором или третьем месяце жизни. Связать клиническое заболевание с инфекцией CMV может быть непросто, поскольку проявления имитируют бактериальные/грибковые или другие вирусные инфекции, и по клиническим проявлениям варьируют от бессимптомной до тяжелой формы (опасной для жизни полиорганной недостаточности). Наиболее частые проявления CMV-инфекции: симптомы, подобные сепсису; респираторный дистресс-

синдром; гепатомегалия; спленомегалия; тромбоцитопения; нейтропения; холестатическая желтуха; некротизирующий энтероколит; бронхолегочная дисплазия.

Диагноз постнатальной CMV основан на исключении врожденной CMV-инфекции и обнаружении ДНК CMV после 21 дня жизни в крови, моче, спинномозговой жидкости, слюне (полученной не менее чем через 1 час после кормления грудью, чтобы избежать ложноположительных результатов) или респираторных выделениях (назофарингеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж).

Использование количественных методов оценки ДНК CMV помогает судить о форме и стадии заболевания, предсказать его исход и своевременно начать лечение. При этом очень важным является комплексное лабораторное обследование детей с признаками внутриутробной CMV-инфекции в динамике. Отрицательный результат лабораторного обследования в первые дни жизни не исключает возможности отсроченной реализации внутриутробной CMV-инфекции в течение первого года жизни.

Таким образом, герпесвирусы имеют общие признаки: ДНК-вирусы, сходство по морфологии, способу репродукции, способность к латентному состоянию и реактивации; пантропность и персистенция в клетках различных органов и систем; оппортунистические свойства и иммуносупрессивное действие, а также способность вызывать мутационные процессы в соматических клетках человека. В то же время вирусы отличаются друг от друга по антигенным свойствам, способности к репродукции в тканях и клетках организма, вызывая при этом различные клинико-патогенетические формы заболевания.

Влияние HSV-1,2 типа и CMV на течение беременности, возможность перинатального инфицирования плода общепризнано. HHV-6 характеризуется низкой распространенностью среди доношенных. В то же время значение вируса EBV в формировании акушерской патологии требует тщательного дальнейшего изучения.

**Особенности патогенеза ГВИ.** ГВИ в организме человека противостоит многокомпонентная система защиты, включающая:

1) неспецифические механизмы резистентности, представлены барьерными свойствами кожи, слизистых оболочек, биологических мембран, а также системой комплемента и интерферонов;

2) видовой иммунитет, эффективность которого проявляется в том, что люди, как правило, не подвержены ГВИ, присущим животным (вирус ложного бешенства коров или цитомегаловирус мыши, исключение — церкопитековый вирус обезьян);

3) специфический иммунный ответ, возникающий после инфицирования, заболевания или искусственной иммунизации. Развитие приобретенного иммунитета связано с продукцией плазмочитами (В-лимфоцитарного происхождения) вирус-специфических антител, а также с взаимодействием Т-лимфоцитов и НК (натуральных киллеров), а также НКТ-лимфоцитов (Т-лимфоциты, экспрессирующие маркеры НК-клеток) с клетками, инфицированными вирусами.

Во время беременности происходит супрессорная перестройка иммунной системы, направленная на развитие и поддержание иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. Важным условием является переключение иммунного ответа с Th1 (Т-хелперов 1-го типа), на Th2 (Т-хелперы 2-го типа), что приводит к преобладанию синтеза противовоспалительных цитокинов — IL-4 (интерлейкин 4), IL-10 и др. IL-10 играет ключевую роль в развитии беременности, так как ингибирует продукцию и реализацию трофобластдеструктивной активности TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ). Кроме того, TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), секретируемый клетками децидуальной оболочки матки, блокирует развитие Th1-опосредованных реакций и одновременно стимулирует дифференцировку ворсин ранней плаценты и цитотрофобластическую инвазию.

Иммунный ответ организма человека на вирус герпеса делится на две фазы:

1 — фаза локализации вируса на ограниченной анатомической площади, которая включает приток фагоцитирующих клеток (в основном полиморфноядерных лейкоцитов), а также клеток моноцитарно-макрофагального ряда, которые поглощают и разрушают вирус простого герпеса. Активация комплемента способствует направленному движению клеток к очагу воспаления. IFN- $\alpha$  (интерферон  $\alpha$ ) и IFN- $\beta$  повышают активность макрофагов и НК-лимфоцитов;

2 — фаза позднего специфического воздействия. Начинается с переработки антигена и представления его макрофагами Т-лимфоцитам и В-клеткам, дифференцирующиеся в антителообразующие

плазматические клетки, секретирующие хелперных цитокинов активированными макрофагами (IL-1, TNF- $\alpha$ ) и лимфоцитами (IL-2, IL-3 и др.). Продукция и секреция специфических антител обеспечивает связывание внеклеточного вируса нейтрализующими антителами.

После проникновения HSV-1 и HSV-2 инфицируют нервные окончания и перемещаются ретроградным транспортом к ядрам сенсорных ганглиев. Вирус размножается в небольшом количестве сенсорных нейронов, которые в конечном итоге разрушаются. В подавляющем большинстве инфицированных нейронов вирусный геном на протяжении всей жизни человека остается в эписомальном состоянии.

У инфицированных новорожденных вырабатываются IgM-антитела, специфичные для HSV-1,2, в течение первых 3 недель инфекции и нарастание титра антител в течение первых 2–3 месяцев, обнаруживаясь в течение 1 года после заражения. Наиболее реактивными иммунодетерминантами являются поверхностные вирусные гликопротеины, особенно gB и gD.

Новорожденные, инфицированные HSV-1,2, имеют замедленный пролиферативный ответ Т-лимфоцитов по сравнению с таковыми у пожилых людей. У большинства младенцев не обнаруживается ответа Т-лимфоцитов через 2–4 недели после появления клинических симптомов. Эти отсроченные ответы могут быть связаны с прогрессированием заболевания.

Неэффективность противогерпетического иммунитета обусловлена тем, что вирус в ганглиях сохраняется не в виде интактных частиц, а в форме субвирусных структур — ДНК-белкового комплекса.

Особенности противогерпетического иммунитета: нестерильный (вирус не элиминируется из организма); типоспецифический (против соответствующего типа вируса); частично перекрестный.

О неэффективности гуморального иммунитета свидетельствуют рецидивы герпеса на фоне высоких титров противогерпетических антител.

Репликация CMV наиболее заметна в клетках железистого происхождения, особенно в слюнных железах и почках. В результате большое количество вируса может выделяться через слюну и мочу. Репликативный цикл CMV в этих органах более продолжительный, чем у других герпесвирусов, и дает характерные многоядерные ги-

гантские клетки с внутриядерными включениями (цитомегалы). Также могут присутствовать внутрицитоплазматические включения. Эти гигантские клетки могут быть обнаружены в околоушной слюнной железе, и аналогичные клетки могут выделяться с мочой.

EBV активирует клеточный и гуморальный иммунитет, но основная роль в элиминации вируса принадлежит клеточному иммунитету, в особенности CD4 Th (Т-хелперы), NK, CTL (цитотоксические Т-лимфоциты). Иммунный ответ при инфицировании EBV может быть сформирован из нескольких этапов: на 1-м этапе иммунного ответа увеличивается активность NK, синтез IFN- $\alpha$ , основного противовирусного медиатора врожденного иммунитета, обладающего прямым внутриклеточным противовирусным действием и необходимого для дифференцировки Т-лимфоцитов. При низком уровне продукции IFN- $\gamma$  NK-клетками не происходит выраженной индукции Th1-ответа, но индуцируется ответ CTL и продолжается стимуляция NK клеточной цитотоксичности, что является эффективным при противовирусной защите. На 1-м этапе иммунного ответа EBV взаимодействует с секреторным IgA (иммуноглобулином А), который нарушает начальный этап вирусной адгезии и способствует элиминации вируса из межклеточного пространства. Следующий этап иммунного ответа при инфицировании EBV предполагает контроль пролиферации EBV-инфицированных В-лимфоцитов, осуществляемый Т-регуляторными лимфоцитами, NK, неспецифическими CTL и IFN- $\gamma$ . Затем появляются CTL, рестриктированные по HLA; они распознают антигены на клеточной поверхности В-лимфоцитов в комплексе с молекулами HLA I, разрушают пораженные клетки и продуцируют цитокины.

Латентное атипичное течение вирусных инфекций может вызывать постоянную активацию иммунной системы и, в конечном итоге, потерю адаптивной способности иммунной системы, а также подавление Т- (Т-клеточная лимфопения) и В-клеточного иммунитета. Это создает благоприятные условия для развития послеродовых инфекционных осложнений.

**Диагностика ГВИ.** Диагностика вирусных инфекций у недоношенного ребенка является чрезвычайно важной, но также и сложной задачей, учитывая, что клинические признаки и симптомы заболевания (апноэ, гипоксия, гипотония) могут возникать вторично по отношению к неинфекционным причинам (например, незараше-

ние Боталлова протока, респираторный дистресс-синдром). В частности, крайне недоношенные дети обычно проходят длительную госпитализацию с множественными обследованиями на предполагаемый сепсис. Когда состояние тяжелобольного ребенка, обусловленное вирусемией, ухудшается клинический диагноз должен быть выставлен в кратчайшие сроки — через несколько часов после появления симптомов.

Классические общепринятые методы диагностики герпесвирусной инфекции — выявление антигенов и специфических антител различными серологическими тестами являются лишь косвенным свидетельством наличия и активности инфекционного процесса. Для установления этиологии, выявления стадии развития заболевания необходимо применять прямые методы микробиологической лабораторной диагностики, чтобы располагать сведениями о наличии или отсутствии герпесвирусов или их антигенов в биологическом материале пациентов. Из молекулярно-генетических технологий наиболее распространенными являются амплификационные методы, в частности, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

ПЦР является наиболее оптимальным методом для установления этиологического фактора внутриутробного инфицирования ГВИ у недоношенных новорожденных детей и детей раннего возраста. В качестве вспомогательных методов применяются: вирусологические методы обнаружения и идентификации вирусов (культуральный метод), серологическая лабораторная диагностика.

Прямой вирусологический метод показан при бессимптомном или хроническом рецидивирующем течении герпеса. Клеточную культуру получают из ткани человека или животных (используют органы эмбрионов). Тканевая культура является питательной основой для размножения вирусов, которое поддерживается различными питательными средами. К достоинствам метода относится его высокая специфичность и чувствительность. Несмотря на преимущества данного метода, он не нашел широкого распространения для этиологической диагностики в практическом здравоохранении, поскольку является трудоемким, дорогостоящим и длительным по срокам выполнения. В настоящее время данный метод применяется при проведении научных исследований.

**Алгоритм диагностики ГВИ** в практическом здравоохранении включает:

1. ПЦР-РВ биологического материала. Принцип работы метода заключается в обнаружении участка ДНК, соответствующего искомому возбудителю. Среди достоинств данного метода можно выделить универсальность, специфичность, высокую чувствительность, оперативность, определение генетического материала возбудителя.

2. Иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови. Основан на реакции «антиген-антитело», позволяет выявить вещества белковой природы. Специфичность данного метода составляет около 90 %, однако чувствительность гораздо ниже, чем у ПЦР (55–75 %). Появление антител при наличии ГВИ происходит не раньше 2–3 недель от начала заболевания.

Лечение недоношенных новорожденных детей с ГВИ часто представляет сложную задачу. Специфичные противовирусные препараты обладают высокой токсичностью и не разрешены для терапии новорожденных детей. В связи с этим одной из важных задач медицины и здравоохранения является разработка новых препаратов, а также применение современных методов лабораторной диагностики, которые помогут в уточнении диагноза и назначении своевременного и адекватного лечения.



## ГЛАВА 3 НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Развитие мозга представляет собой сложный динамический процесс микро- и макроструктурных изменений, который активен в антенатальный период и постнатально. Интенсивное развитие перинатальных технологий выхаживания и неонатальной реанимации позволяет сохранить жизни детей с тяжелыми поражениями нервной системы. Критические состояния, такие как умеренная или тяжелая асфиксия, шок при родовой травме, асистолия и др., практически во всех случаях приводят к развитию энцефалопатии. Прогресс в понимании патофизиологических процессов повреждения нервной системы у новорожденных дал возможность сформировать устойчивые дефиниции. Анатомо-физиологические особенности нервной системы и других органов и систем у доношенных и недоношенных новорожденных определили необходимость разделения неонатальной энцефалопатии.

**Неонатальная энцефалопатия** — клиническое состояние, возникающее у новорожденных со сроком гестации более 35 недель, характеризующееся неврологической дисфункцией с нарушением степени или качества сознания, включая реакции угнетения ЦНС, а также с нарушением дыхания (на этапе первого вдоха или позже), судорогами, сниженным мышечным тонусом и рефлексами. При этом, ключевым признаком НЭ является нарушение степени или качества сознания; другие перечисленные признаки, такие как судороги, кардиореспираторные нарушения или измененный тонус и рефлексы, могут возникать параллельно с ним, но не являются необходимыми для постановки диагноза.

Распространенность НЭ в развитых странах мира составляет 2–6 случаев на 1000 доношенных живорожденных детей. НЭ является неоднородной по этиологии, может быть обусловлена любыми причинами, повреждающими ЦНС, и клинически проявляется в первые дни жизни.

Причинами развития НЭ могут быть:

- токсические воздействия;
- метаболические изменения;
- стрессовые воздействия;
- радиационные воздействия;

– иммунологические отклонения в системе «мать – плацента – плод»;

– их сочетания, приводящие в конечном итоге к внутриутробной гипоксии или асфиксии плода и новорожденного.

В 2014 г. Целевая группа по неонатальной энцефалопатии опубликовала новые рекомендации по критериям определения интранатального события, которое может привести (с высокой вероятностью) к детскому церебральному параличу (ДЦП). Было принято решение изменить название отчета с «Неонатальная энцефалопатия и церебральный паралич» на «Неонатальная энцефалопатия и неврологические исходы». Подчеркнув, таким образом, что существует множество причин энцефалопатии у новорожденного и что исходы неврологического развития могут быть разные (т. е. не только ДЦП).

НЭ может быть преходящей и обратимой, быть первым признаком инфекции, а в ряде случаев приводит к стойким неврологическим нарушениям и заболеваниям, включая детский церебральный паралич, эпилепсию, и к другим инвалидизирующим состояниям. Степень поражения, распространенность, клиническая картина НЭ зависят:

- от гестационного возраста ребенка;
- времени возникновения;
- продолжительности повреждающего воздействия;
- наличия нарушений со стороны других органов и систем.

Клинические симптомы НЭ включают измененный психический статус (например, возбудимость, снижение ответной реакции, кома), судороги, гипотонию, патологические рефлексы, апноэ, нарушение сосания, глотания, аномальный крик и другие проявления.

На сегодняшний день нет точных маркеров, которые с высокой чувствительностью и специфичностью определяют у новорожденного НЭ. Важно понимать, что термин НЭ следует использовать, когда неизвестен определенный этиологический диагноз, и гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ), когда известен изолированный факт асфиксии, при которой гипоксия-ишемия привела к клиническому состоянию новорожденного.

**Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ)** — более узкий термин по сравнению с НЭ, поскольку является моноэтиологической формой. ГИЭ обусловлена внутриутробными гипоксическими состояниями (перинатальная гипоксия-ишемия, асфиксия). Часто в литературе используют термины НЭ и ГИЭ как взаимоза-

меняемые, но разница в том, что при ГИЭ известно, что гипоксия-ишемия привела к клиническому состоянию новорожденного. ГИЭ встречается примерно в 1,5 случая на 1000 живорожденных. ГИЭ является одним из самых распространенных диагнозов, который выставляет невролог на основании клинических проявлений, частота составляет примерно 40 % первичных консультаций при осмотре в отделении интенсивной терапии. Асфиксия при рождении является одной из основных причин ранней смерти новорожденных, в случаях выживания часто приводит к ГИЭ. Следует помнить, что причины развития ГИЭ могут возникать до родов, во время и после рождения. Так, например, в дородовом периоде гипоксически-ишемическое поражение может быть связано с повреждением пуповины (сдавление, тромбоз сосудов и др.), обильным плацентарным кровотечением (интранатально) в результате которого резко снижается объем циркулирующей крови у матери, приводящий к изменению кровотока и в системе «мать–плод». В послеродовом периоде гипоксически-ишемическое поражение мозга может быть и при критических врожденных пороках сердца, таких как тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий и др.

#### ПАТОГЕНЕЗ

Доминирующее значение в развитии церебральных расстройств перинатального периода имеет неадекватное поступление кислорода в ткани мозга — гипоксия, гипоксемия, ишемия.

Существует различная чувствительность клеточных элементов мозга к гипоксии и ишемии. Самая высокая уязвимость у нейронов, затем у олигодендроглии, астроцитов, микроглии. Селективный некроз нейронов в корковом веществе мозга локализуется преимущественно в премоторно-моторной зоне, гиппокампе и супралимбическом кортексе; в диэнцефальной области — в гипоталамусе, таламусе и наружном коленчатом теле; среди базальных ганглиев — в хвостатом и чечевичном ядрах, бледном шаре; в срединном мозге поражаются чаще всего ядра глазодвигательного и блокового нервов, красное ядро и черная субстанция, ретикулярная формация; в продолговатом мозге — дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва, нижние слюнные ядра; в мозжечке — клетки Пуркинью, зубчатое ядро и ядра покрывки.

Гипоксия запускает универсальный механизм образования соединительной ткани посредством активации фибробластов, вслед за

этим возникают атрофические изменения в зонах, подвергшихся ишемии. Церебральная ишемия обусловлена не только внутриутробной гипоксией и асфиксией при рождении, но и постнатальными причинами: дыхательными расстройствами, острой сердечной недостаточностью, преходящей ишемией миокарда, постнатальной артериальной гипотензией (гиповолемические состояния, шок).

Существуют некоторые особенности кровоснабжения мозга в перинатальный период:

- несовершенство ауторегуляции кровообращения,
- зависимость мозгового кровотока от системного АД при декомпенсации соматического состояния,
- наличие пограничной зоны церебрального кровотока и герминативного матрикса.

**Герминативный матрикс** локализуется перивентрикулярно, ниже и латеральнее сосудистых сплетений боковых желудочков, на 3–10 мм кнаружи от их эпендимы, над головкой и телом хвостатого ядра (Nucleus caudatus), активно развивается с 12–16-й недели внутриутробного периода и остается функционально активным до 24-й недели, претерпевая инволюцию к 33-й неделе. Он представляет собой «эмбриональные клетки» с большим количеством незрелых тонкостенных сосудов, которые не содержат мышечных волокон и представлены только эндотелием. Эта особенность предрасполагает к легкой ранимости зоны васкуляризации, и при различных нарушениях в перинатальный период ишемия и кровоизлияния возникают именно в перивентрикулярной зоне. Продолжающееся воздействие гипоксии в сочетании с другими факторами (судороги, введение гиперосмолярных растворов, двигательная активность, спровоцированная манипуляциями) ведет к перераспределению кровотока с гиперперфузией головного мозга, в результате чего может развиваться пери-, интравентрикулярное кровоизлияние. При колебаниях системного АД в перивентрикулярной зоне формируется перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), которая характеризуется распадом миелина вокруг лучистого венца белого вещества гемисфер; развивается коагуляционный некроз, который подвергается резорбции, и образуются мелкие кисты, в резидуальном периоде происходит слияние их в относительно большие полости, вещество мозга при этом претерпевает глиозно-кистозную и атрофическую трансформацию.

Перивентрикулярные лейкомаляции регистрируются у 4–20 % доношенных и 40–60 % недоношенных детей. У доношенных новорожденных в более редких случаях происходит поражение базальных ганглиев (*status marmoratus*) или селективный нейрональный некроз.

Развивающиеся метаболические нарушения, а именно гипоксия и метаболический ацидоз, снижают антиоксидантный резерв системы крови, при этом активируются процессы перекисного окисления липидов. Циркуляция свободных радикалов и активных ферментов системы эндогенных фосфолипаз приводит к повреждению липидного слоя мембран клеток, а в мозге — нейронов. С повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера начинается выход нейроспецифических белков, что способствует запуску аутоиммунного процесса, органом-мишенью в котором становится головной мозг. Выявлена прямая связь между выраженностью гипоксии, тяжестью поражения ЦНС и содержанием нейроспецифических белков в ликворе и крови новорожденных. Нахождение в цереброспинальной жидкости и крови продуктов перекисного окисления и нейроспецифических белков становится не только маркером неблагоприятного состояния церебральных структур в перинатальном периоде, но и фактором, усугубляющим нарушение рецепторных, адгезивных и нейротрансмиссивных процессов в нейрональных популяциях.

Большое значение в патогенезе НЭ имеет апоптоз, или отсроченная клеточная гибель. В основе формирования очагового некроза мозговой ткани на фоне гипоксии лежат быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада, разворачивающиеся в первые минуты и часы после эпизода ишемии, когда избыточное поступление  $Ca^{2+}$  внутриклеточно запускает ряд ферментативных реакций. Это приводит к множественным повреждениям биомолекул и становится фактором активации проапоптотических генов, что способствует развитию генетически запрограммированной и необратимой гибели клетки — апоптозу, длительность которого измеряется месяцами. Каскад патофизиологических нарушений на фоне гипоксии и ишемии тканей мозга можно представить так: энергетический дефицит в клетках нервной ткани → активация гликолиза → накопление лактата и внутриклеточный ацидоз → нарушение трансмембранного ионного транспорта → отек и набухание клеток, их последующая гибель.

Современные представления о механизмах апоптоза позволили предложить схему последовательных этапов «ишемического каскада» на основе их причинно-следственных связей и значимости для терапии (Marro, 2002): снижение мозгового кровотока → глутаматная эксайтотоксичность → внутриклеточное накопление кальция → активация внутриклеточных ферментов → повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса → экспрессия генов → отдаленные последствия ишемии в виде гибели нейронов по механизму апоптоза. Таким образом, схематично клеточная патофизиология ГИЭ состоит из следующих фаз (рис. 3.1): 1 — недостаточность первичного клеточного энергетического гомеостаза; 2 — реоксигенация; 3 — «воспалительная фаза».

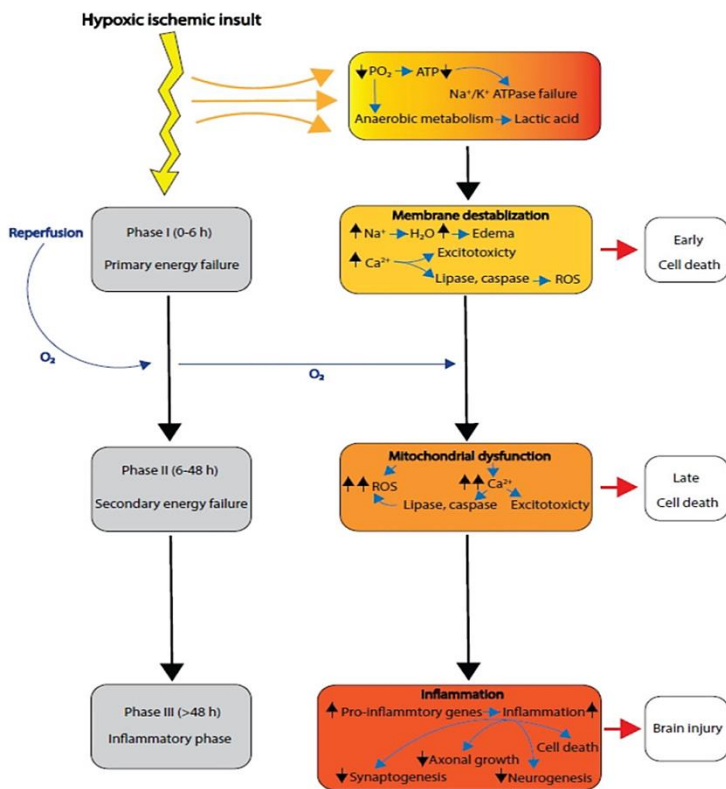


Рис. 3.1. Клеточная патофизиология ГИЭ, схематическое изображение фаз (Arteaga et al., 2017)

Во время гипоксической ишемии происходит снижение парциального давления кислорода, конечного акцептора электронов в дыхательной транспортной цепи. Последующее снижение окисления/фосфорилирования приводит к быстрому истощению запасов АТФ в клетках. Таким образом, клетки модифицируют и адаптируют свой метаболизм к анаэробным путям, снижая выработку АТФ и вызывая накопление молочной кислоты. Недостаток АТФ вызывает отказ Na/K АТФазы, что приводит к дестабилизации распределения ионов плазматической мембраны. Внутриклеточное накопление ионов натрия происходит за счет движения воды в клетку. Повышение уровня ионов кальция также может активировать различные внутриклеточные ферменты, такие как липаза и каспаза, что приводит к образованию активных форм кислорода и азота (АФК и АФК), которые повреждают митохондрии. Основным результатом этих процессов является клеточный отек с потенциальной гибелью клеток. Следующий источник нарушения клеточного энергетического метаболизма связан с процессами реоксигенации и реперфузии, происходящими примерно через 6–48 ч после ГИ. Когда кислородный гомеостаз частично восстанавливается, в результате окислительного метаболизма образуются новые активные формы кислорода. Приток кальция в клетку и последующая митохондриальная дисфункция усугубляются. Помимо митохондриальной дисфункции можно наблюдать увеличение экспрессии провоспалительных генов, приводящее к острому воспалению. Эта фаза наступает через 48 часов после ГИ и может длиться месяцами. Фаза воспаления вызывает хроническое воспаление, которое нарушает рост аксонов и препятствует процессам физиологического синаптогенеза и нейрогенеза. Эти события вместе с предыдущими фазами в конечном итоге приводят к серьезным повреждениям головного мозга. Хотя предложено несколько теорий, непосредственно ответственных за гибель клеток мозга в перинатальном периоде, точные патологические механизмы ГИЭ с последующей дегенерацией клеток до конца не изучены. В настоящее время одним из вариантов лечения, направленного на предотвращение разрушения нейронов после гипоксически-ишемического поражения мозга новорожденных является терапевтическая гипотермия.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При острых гипоксических изменениях в головном мозге морфологически выделяют следующие стадии: I стадия — отчетно-

геморрагическая; II стадия — энцефальный отек; III стадия — лейкомаляция (некроз); IV стадия — лейкомаляция с кровоизлиянием. Первые две стадии являются курабельными, последующие две ведут к необратимой гибели нейронов. При антенатальной (хронической) гипоксии наблюдаются дистрофия нейронов, пролиферация глии, явления склерозирования, образование кистозных полостей на местах мелких очагов некроза.

На характер морфологических изменений со стороны головного мозга при НЭ оказывает влияние не только этиологический фактор и его длительность, но и во многом степень зрелости мозга к моменту воздействия неблагоприятных факторов.

Среди специалистов лучевой диагностики часто используется классификация перивентрикулярных лейкомаляций (De Vries et al., 1992): I стадия — стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность не менее 7 дней; II стадия — стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность с небольшими локальными фронтопарietальными кистами; III стадия — перивентрикулярная гиперэхогенность с экстенсивными перивентрикулярными кистозными изменениями; IV стадия — гиперэхогенность, распространяющаяся вглубь вещества головного мозга.

Внутрижелудочковые и перивентрикулярные кровоизлияния обычно возникают в первые 3 суток (60–75 %), реже на 2–4-й неделе жизни (10 %). При проведении ИВЛ данный вид кровоизлияний может возникнуть в течение всего периода вентиляции. В настоящее время достаточно широкое распространение получила классификация Volpe, которая основана на нейросонографическом исследовании новорожденных и подразделяется на четыре степени:

– I степень — кровоизлияние ограничено субэпендимальным слоем;

– II степень — кровоизлияние в боковые желудочки без их расширения или кровоизлияния, занимающие менее 50 % желудочка;

– III степень — кровоизлияние в боковые желудочки с их расширением или кровоизлияния, занимающие более 50 % желудочка;

– IV степень — кровоизлияние в желудочки, распространяющееся в окружающую паренхиму.

Детальное изучение патогенетических механизмов при воздействии гипоксии на ткань мозга показывает, что патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения. Существует определенная динамика и стадийность вторичных изменений



ранее неповрежденных нейронов. В конечном итоге речь идет о прогрессирующем течении энцефалопатии, при котором объем поврежденных нейронов оказывается значительно больше первоначального. Характер и объем нейрональных потерь, а значит, и исход энцефалопатии становятся очевидными только к полугодовалому возрасту или к году.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Клиническая картина НЭ определяется совокупностью многих факторов, которые принято указывать при формулировке диагноза. Это этиологические факторы, степень тяжести имеющихся неврологических нарушений (табл. 3.1), морфологический субстрат (объем поражения, локализация поражения в головном мозге).

Таблица 3.1

**Шкала тяжести неврологических нарушений в неонатальном периоде (шкала Сарнат)**

Параметр	Легкие нарушения (I степень)	Нарушения средней тяжести (II степень)	Тяжелые нарушения (III степень)
Уровень сознания	Гипервозбудимость	Летаргическое состояние	Ступор
Сосательный рефлекс	Слабый или отсутствует	Слабый или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Выраженный	Слабый	Отсутствует
Мышечный тонус	Нормальный	Гипотония	Атония
Вегетативная нервная система	Преобладание симпатических реакций	Преобладание парасимпатических реакций	Отсутствие реакций
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Вариабельно
Судороги	Нет	Частые	Вариабельно
Электроэнцефалограмма	Нормальная (в состоянии бодрствования)	Низковольтажные тета- и дельта-волны	Периодические паттерны изопотенциальных фаз, затем изопотенциальная
Продолжительность	Менее 24 ч	2–14 дней	От часов до недель

Для постановки диагноза ГИЭ имеются более четкие критерии:

- возраст новорожденного ребенка 35 недель гестации и более;
- наличие у новорожденного метаболического ацидоза:
  - кровь из пупочной артерии после рождения;
  - $\text{pH} < 7$  и (или) дефицит оснований более 12 ммоль/л;

- клинический симптомокомплекс ГИЭ средней или тяжелой степени по шкале Сарнат (табл. 3.1);

- исключение других возможных этиологических факторов (травма, нарушения коагуляции, ВУИ, генетические нарушения).

Объективными симптомами острого пери- и интранатального повреждения нервной системы у новорожденного являются:

- гипоксия или ишемия, происходящая непосредственно перед родами или во время родов (например, отслойка плаценты, разрыв матки, выпадение пуповины);

- нарушения сердечного ритма в перинатальном периоде;

- начало энцефалопатии в течение первых 24 ч жизни;

- оценка по шкале Апгар менее 5 баллов на 5-й и 10-й минуте;

- наличие у новорожденного ацидемии в порции крови из пупочной артерии после рождения  $pH < 7$  и (или) дефицита оснований более 12 ммоль/л;

- наличие мультисистемных нарушений, связанных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (например, повышенные трансаминазы, гипотензия/кардиомиопатия, почечная недостаточность и др.);

- специфические нарушения по данным МРТ головного мозга в неонатальном периоде.

Диагноз НЭ может быть использован лишь в периоде новорожденности, т. е. в течение первого месяца жизни у доношенных детей (или со сроком гестации более 35 недель). При постановке диагноза НЭ следует проводить поиск причины развития энцефалопатии и исключать септические состояния, генетические заболевания, метаболические и др. В перинатальный период могут дебютировать другие неврологические и наследственные заболевания, такие как эпилепсия, острое нарушение мозгового кровообращения (фетальный и перинатальный инсульт), нейродегенеративные заболевания, врожденные пороки развития с неврологической симптоматикой, напоминающей проявления НЭ, и т. д.

#### ДИАГНОСТИКА

Диагностика перинатальных поражений головного мозга плода и новорожденного основывается:

- на учете комплекса анамнестических данных (характер течения беременности и родов, оценка по шкале Апгар);

- анализе динамики клинической картины;

– современных инструментальных методах диагностики нервной системы: НСГ, ДЭГ, КТ, МРТ, ЭЭГ, нейроиммунохимической идентификации церебральных белков (НСБ).

Дифференциальная диагностика проводится со многими состояниями, включая:

- бактериальный или вирусный сепсис или внутричерепную инфекцию:

- инфекции (например, длительный разрыв плодных оболочек, инфекция у матери, хориоамнионит);

- положительный результат исследования на стрептококк группы В у матери;

- нестабильность температуры;

- апноэ/брадикардия;

- гипотензия;

- дисфункция печени, включая гипербилирубинемия;

- распространенная внутрисосудистая коагулопатия.

- ишемический перинатальный инсульт:

- новорожденный с фокальными моторными или генерализованными припадками, который выглядит в остальном здоровым;

- фокальная артериальная ишемия на МРТ.

- внутричерепное кровоизлияние:

- малые субдуральные кровоизлияния (редко проявляются клинически);

- внутрижелудочковое, перивентрикулярное, внутримозговое кровоизлияния из-за хрупкого зародышевого матрикса (является частой причиной энцефалопатии и судорог у недоношенных новорожденных);

- внутрижелудочковое кровоизлияние / таламическое кровоизлияние у новорожденного (должно вызывать поиск церебрального синус-венозного тромбоза);

- паренхиматозные кровоизлияния у новорожденных — могут быть вызваны синус-венозным тромбозом, травмой, коагулопатией, пороком развития сосудов или генетической причиной (например, нарушения коллагена типа IV, альфа 1, цепь [COL4A1], хотя причина часто не обнаруживается).

- порок развития мозга:

- аномалии (пороки) у плода или новорожденного, выявленные при УЗИ или МРТ;

- ассоциированные с клинической картиной черепно-лицевые дисморфизмы или аномалии органов;
- генетическая аномалия.
  - врожденные нарушения метаболизма:
    - отек мозга или симметричные повреждения (изменения) мозга;
    - стойкий лактоацидоз;
    - высокое содержание аммиака;
    - непереносимость кормления/рвота;
    - необычный запах.
  - неонатальная эпилептическая энцефалопатия:
    - постоянные клинические и (или) ЭЭГ-припадки, несмотря на терапию;
      - преобладание тонической симптоматологии;
      - ЭЭГ с постоянным подавлением взрыва;
      - ухудшение клинического статуса или паттернов ЭЭГ;
      - МРТ на первой неделе жизни без явных «острых» повреждений;
    - мутация гена (например, KCNQ2, KCNQ3, SCN1A, SCN2A, SLC13A5, STXBP1, KCNT2, GDLC, CDKL5, CHD7 и др.).
      - транзиторная энцефалопатия:
        - материнское использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина, наркотиков, ряда лекарственных средств;
        - электролитные нарушения;
        - гипогликемия.

Поскольку этиология НЭ обширна, необходима тщательная оценка анамнеза. Материнский анамнез должен быть сосредоточен на оценке антенатального периода, энцефалопатии, включая историю болезни матери, например историю тромбоэмболии, патологии периода беременности, использования лекарственных или токсических средств или токсикомании. Необходимо проводить оценку акушерского анамнеза, результатов пренатального скрининга и УЗИ плода, внутриматочных событий (включая мониторинг сердечного ритма плода) и плацентарную патологию (отслойка плаценты, сосудистое поражение, инфекция или тромбоз пуповины), опрос семейной истории по эпилепсии и врожденным неврологическим и нервно-мышечным заболеваниям.

Анамнез новорожденного должен детализировать начало, время и прогрессирование НЭ и судорог. Наличие олигурии, гипотонии, трансаминаз или коагулопатия предполагает полиорганную недостаточность и может указывать на возникновение ГИЭ.

В дополнение к комплексному неврологическому обследованию новорожденных следует тщательно оценить на наличие признаков врожденных особенностей развития, в том числе дисморфо-черепно-лицевых особенностей, родимых пятен, врожденных аномалий внутренних органов и скелета. Единственная или отсутствующая ладонная складка, микрогнатия и сопутствующие клиники контрактуры могут указывать на длительное снижение движений плода внутриутробно и антенатальное начало энцефалопатии.

При диагностике состояний НЭ и ГИЭ необходимо проводить лабораторную оценку показателей. РН крови пупочной артерии и избыток основания обеспечивают важные подсказки относительно перфузии мозга плода. Комплексная лабораторная оценка также включает:

- исследование крови новорожденного на уровни газов и лактата;
- полный анализ крови, исследование уровня СРБ, кальцитонина и посев крови для поиска признаков инфекции;
- оценку уровня глюкозы;
- электролитную панель;
- анализ на ферменты печени, креатинин и азот мочевины крови;
- исследование уровней билирубина;
- профиль коагуляции (гемостазиограмма).

Если подозревается инфекция ЦНС, должна проводиться люмбальная пункция с исследованием ликвора на количество клеток (цитоз), культур и вирусных исследований (например, вируса простого герпеса, парвовируса, ротавируса и др.). При отсутствии возможности проведения скрининга новорожденных для проверки врожденных нарушений обмена веществ или в случаях при подозрении на них необходимо оценивать сывороточный аммиак, сывороточные аминокислоты и органические кислоты, проводить медико-генетическое исследование и консультирование.

На 2-м месяце жизни диагноз энцефалопатии новорожденного трансформируется и заменяется на ведущий неврологический синдром грудного возраста вследствие этой энцефалопатии (например, задержка моторного развития и др.), который после года может эво-

люционировать как в тяжелую органическую патологию ЦНС (детский церебральный паралич и др.), так и подлежать снятию в случае полного психического и неврологического восстановления ребенка.

Диагностическую трудность представляет выделение ведущей этиологии развития НЭ, поскольку отдельный неблагоприятный фактор нередко запускает каскад патологических реакций кумулятивного характера, приводящего к формированию более тяжелой патологии. В связи с этим говорят не об этиологических факторах, а о факторах риска НЭ. Повреждение нервной системы в антенатальный период играет более драматическую роль в дезадаптации ребенка, чем патологическое воздействие, произошедшее в интранатальном и раннем неонатальном периодах.

### ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО

У новорожденных, родившихся недоношенными, имеется много анатомо-физиологических особенностей, которые дали основание выделить и использовать для этой категории детей понятие «энцефалопатия недоношенного». Термин применяется в случаях клинических проявлений энцефалопатии у новорожденных, родившихся в сроке 35 недель гестации и менее. В отличие от доношенного ребенка длительность существования диагноза «энцефалопатия недоношенного» определяется сроком гестации и может сохраняться в виде диагноза до конца неонатального периода с учетом скорректированного срока полной доношенной беременности (40 недель) плюс 4 недели неонатального периода (всего 44 недели).

В рамках энцефалопатии недоношенного часто возникает диффузное повреждение белого вещества и нарушение нейронов/аксонов, что приводит к неврологическим нарушениям, с когнитивным и (или) двигательным дефицитом, с развитием детского церебрального паралича.

У недоношенных новорожденных также может развиваться ГИЭ, при этом выделяют достоверные и вероятные диагностические критерии ГИ энцефалопатии недоношенного.

Для достоверной энцефалопатии характерны (обязательно оба критерия):

- дефицит оснований  $\geq 12$  ммоль/л и (или)  $\text{pH} \leq 7$  в первом заборе крови у новорожденного (в течение часа после рождения);

- клинический симптомокомплекс:

- для детей в сроке от 33 до 35 недель гестации — изменения по шкале Сарнат (исключая ЭЭГ) от легких до тяжелых;

- для детей в сроке менее 33 недель гестации — изменения по шкале Сарнат тяжелой степени, наличие судорог.

Для вероятной энцефалопатии характерны (два любых критерия):

- дефицит оснований  $\geq 12$  ммоль/л и (или)  $pH \leq 7$  в первом заборе крови у новорожденного (в течение часа после рождения);

- ранняя (менее 48 ч после рождения) мультисистемная дисфункция поражение почек, печени, сердца;

- наличие предшествующего клинического события, указывающего на факт гипоксически-ишемического повреждения с развитием патологической кардиоотокографии, отслойка плаценты, разрыв матки, пролапс пуповины;

- пролонгированная (более 72 ч) ВВЛ/ИВЛ при отсутствии респираторных или нервно-мышечных заболеваний;

- отсроченная компенсация (более 24 ч) метаболического ацидоза;

- высокоспецифическая зона повреждения головного мозга на МРТ в течение первых 7 дней жизни (белое вещество, базальные ганглии, относительно сохранная кора).

Нейрофизиологический мониторинг мозга. По данным Американского общества клинической нейрофизиологии, доношенным и недоношенным новорожденным необходимо проводить нейрофизиологический мониторинг мозга с помощью непрерывной видео-ЭЭГ или ЭЭГ, интегрированной по амплитуде, для оценки степени энцефалопатии, прогноза выздоровления, а также для диагностики судорог. Без осуществления нейромониторинга возможна гиподиагностика и гипердиагностика эпилептических припадков, так как у новорожденных часто возникают судороги без клинической корреляции (субклинические судороги), которые могут быть не обнаружены или недооценены. Нейроны являются возбудимыми клетками с внутренними электрическими свойствами, и их активность приводит к возникновению магнитных, а также электрических полей, которые могут быть зарегистрированы с использованием записывающих электродов. ЭЭГ — это запись суммарной электрической активности популяций нейронов, называемых пирамидными клетками, измеренная с помощью электродов, помещенных на кожу головы и зафиксированная графически во времени.

Интегрированная по амплитуде ЭЭГ — это запись ограниченного канала. Преимущество этого метода в том, что его легко применять и интерпретировать. Основным недостатком является то, что он имеет более низкую точность обнаружения приступов. Нейрофизиологический мониторинг мозга должен продолжаться не менее 24 ч или 24 ч после последнего судорожного припадка.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В перинатальный период на мозговую ткань действуют различные по своей природе экзо- и эндогенные факторы, они могут приводить к однотипным морфологическим изменениям, которые определяют недостаточную клиническую дифференцировку НЭ и манифестируют чаще всего однотипными общемозговыми синдромами в первые сутки – недели жизни ребенка. В настоящее время термин НЭ, в отличие от энцефалопатии недоношенных, принято использовать как диагноз только в период первого месяца после рождения, при этом многие исследователи отмечают динамичность клинической картины у новорожденных, и возможность отсроченной манифестации неврологических синдромов в течение первого года жизни.

После неонатального периода происходит реклассификация диагноза НЭ, т. е. определяется ведущий неврологический синдром, который сформировался вследствие НЭ. Этот синдром выносится в диагноз для дальнейшего динамического наблюдения с возможностью коррекции во времени как в сторону улучшения и заключения об отсутствии нарушений психомоторного развития, так и в сторону «отрицательную», при которой на последующих осмотрах более отчетливо клинически проявляются симптомы стойкого неврологического дефицита и диагностируется, например, детский церебральный паралич, гидроцефалия и др.

НЭ и ГИЭ являются частой причиной развития судорожных приступов, однако в неонатальном периоде их распознавание может быть затруднено, поскольку многие из них имеют малозаметные клинические проявления.

Судорожный синдром. Судороги у новорожденных могут быть фокальными и генерализованными. Почти в половине случаев они носят субклинический характер, будучи похожими на спонтанную двигательную активность — по типу педалирования, нистагма, оперкулярных движений. Реже встречаются тонические, клониче-



ские, миоклонические судороги; тонико-клонические в периоде новорожденности не встречаются. Несмотря на грозный характер синдрома, может иметь благоприятный исход.

В неонатальных отделениях все чаще используют ЭЭГ для диагностики судорог. Амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) по-прежнему предпочитается некоторыми неонатологами, потому что ее легко выполнить, и она не зависит от круглосуточной нейрофизиологической поддержки. Международные руководства рекомендуют использовать непрерывную традиционную электроэнцефалографию в течение как минимум 24 часов в качестве золотого стандарта диагностики приступов у новорожденных.

Появление неонатальных судорог связано с плохим исходом развития нервной системы и что судороги могут усугубить перинатальное повреждение головного мозга. Гипотеза о том, что более раннее лечение приводит к лучшему ответу, подтверждается исследованиями в эксперименте, которые показали прогрессивное увеличение внутриклеточного содержания хлорида при повторяющихся судорогах, увеличивая вероятность новых судорог и снижая реакцию на лечение. Текущие опубликованные руководства по ведению всех неонатальных судорог рекомендуют начинать противосудорожные препараты как можно скорее после выявления судорог, но нет рекомендаций по конкретным целевым периодам лечения.

Противосудорожным препаратом первой линии является фенобарбитал, хотя вероятность контроля приступов данным лекарственным средством присутствует только у 50 % новорожденных. Распространенные препараты второго ряда включают фенитоин, бензодиазепины, а в Европе лидокаин. Учитывая потенциальную токсичность и ограниченную эффективность этих традиционно используемых лекарств, ведется поиск новых лекарственных противосудорожных средств с возможностью их применения с первых дней жизни. Кохрановский обзор исследований показал, что нет никаких доказательств в поддержку использования противосудорожных средств с профилактической целью после перинатальной асфиксии. В ряде случаев противосудорожные препараты могут использоваться только в первую неделю, так как при асфиксии судороги носят острый симптоматический характер и со временем выгорают. При подтверждении эпилептического генеза припадков требуется длительный прием противоэпилептических препаратов.

## ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При наличии асфиксии диагноз может сохраняться до 72 ч (3 суток). Далее при наличии клинических симптомов и неврологических нарушений после достоверно установленной этиологии гипоксически-ишемического генеза (например, асфиксии) у новорожденного со сроком гестации более 35 недель выставляется диагноз: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, средней степени тяжести.

Степень тяжести определяется в соответствии с оценкой по шкале Сарнат. При отсутствии достоверной и моноэтиологической причины гипоксии-ишемии формулируется такой диагноз: неонатальная энцефалопатия тяжелой степени, кома I, судорожный синдром.

Диагноз неонатальной энцефалопатии используется только в периоде новорожденности (в течение первого месяца жизни), после этого меняется на донозологический (синдромальный) диагноз с указанием основных клинических синдромов и причин, вследствие которых он имеет место.

После окончания неонатального периода диагноз определяется так: нарушение моторного развития в виде задержки формирования двигательных навыков (поворотов со спины на живот и защитной парашютной реакции); нарушение моторного развития с недостаточной редуцией позотонических рефлексов периода новорожденности. Шифровка диагнозов согласно МКБ-10 представлена в табл. 3.2 и 3.3.

Таблица 3.2

**Коды диагнозов первого месяца жизни согласно  
Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)**

<b>Диагноз</b>	<b>Коды по МКБ-10</b>
Неонатальная энцефалопатия	Другие нарушения церебрального статуса у новорожденного (P91) P91.1 Перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного P91.2 Церебральная лейкомаляция у новорожденного P91.4 Церебральная депрессия у новорожденного P91.5 Неонатальная кома P91.8 Другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного
Внутричерепное кровоизлияние нетравматического генеза	Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного (P52) Включено: внутричерепное кровоизлияние вследствие аноксии или гипоксии

Таблица 3.3

**Коды диагнозов первого месяца жизни согласно  
Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11)**

Диагноз	Коды по МКБ-11
Неонатальная энцефалопатия	KB13 Неонатальная энцефалопатия
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	KB14 Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного
Внутричерепное кровоизлияние нетравматического генеза	KB10 Перинатальный ишемический инсульт KB10Y Другие уточненные неонатальные церебральные ишемии KA92 Внутричерепное нетравматическое кровотечение плода или новорожденного KA92.0 Внутрижелудочковое нетравматическое кровотечение, 1 класс, плода или новорожденного KA92.1 Внутрижелудочковое нетравматическое кровотечение, степень 2, плода или новорожденного KA92.2 Внутрижелудочковое нетравматическое кровотечение, класс 3, плода или новорожденного KA92.3 Внутрижелудочковое нетравматическое кровотечение, 4 класс, плода или новорожденного KA92.4 Внутримозговое нетравматическое кровотечение плода или новорожденного KA92.5 Субарахноидальное нетравматическое кровотечение плода или новорожденного KA92.6 Кровоизлияние у плода и новорожденного в мозжечок, заднюю черепную ямку, полушария мозга KA92.7 Субдуральное нетравматическое кровотечение плода или новорожденного KA92.Z Внутричерепное нетравматическое кровотечение плода или новорожденного неуточненное KA93 Некоторые уточненные новорожденные кровоизлияния
Гидроцефалия в неонатальном периоде	KB15 Неонатальная гидроцефалия KB15.0 Неонатальная обструктивная гидроцефалия
Мышечная дистония	KB18 Нарушение мышечного тонуса новорожденного KB18.2 Врожденная гипотония KB18.Z Нарушения мышечного тонуса новорожденных, неуточненные
Энцефалопатия недоношенных	KA2Y Другие уточненные расстройства новорожденного, связанные с продолжительностью беременности или ростом плода KA2Z Нарушения новорожденного, связанные с длительностью беременности или ростом плода, неуточненными
ПВЛ	KB12 Неонатальная церебральная лейкомаляция

## Коды диагнозов со 2-го по 12-й месяц жизни

Диагноз	Коды
Задержка моторного развития	Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития (R62): R62.0 Задержка этапов развития
Синдром двигательных нарушений	
Задержка психического развития	F84.8 Другие общие расстройства развития
Задержка психомоторного развития	F82 Специфические расстройства развития моторной функции
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	R68.1 Неспецифические симптомы, характерные для младенцев: Возбудимый ребенок
Атонически-астатический синдром	G25.8 Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения
Дистонический и дискинетический (в т. ч. гиперкинетический) синдромы	Дистония (G24) Включена: дискинезия: G24.8 Прочие дистонии

Применение синдромологического подхода при постановке диагноза позволяет неонатологам и неврологам более полно отражать состояние ребенка и динамику клинической картины, учитывать результаты дополнительного исследования.

Пример диагноза у недоношенного новорожденного со сроком гестации 35 недель и менее при рождении:

*Энцефалопатия недоношенного новорожденного (29 недель гестации), внутрижелудочковое кровоизлияние III, постгеморрагическая внутренняя гидроцефалия (оперативное лечение — дата, субгалеальный шунт).*

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НЭ представляет определенные трудности в связи с тем, что практически все нейропротективные методики не прошли клинические испытания того уровня доказательной медицины, которые позволили бы их рекомендовать для внедрения в широкую клиническую практику.

Для успеха терапии церебральных расстройств необходимо создать ряд условий:

- обеспечить охранительный режим;
- придать положение с приподнятой головой;
- поддерживать физиологическую температуру тела;

– своевременно и в полной мере обеспечить организм новорожденного необходимыми питательными веществами с учетом сопутствующей патологии;

– поддерживать постоянство водного-электролитного баланса.

Реанимационно-терапевтические мероприятия ориентированы на восстановление всех систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной), а также на предотвращение потерь тепла. Важным критерием эффективности лечебных мероприятий служат данные о газовом составе крови, уровне глюкозы, электролитов, гемоглобина, которые являются показателями адекватности кардиореспираторной поддержки. Одной из основных целей является уход, ориентированный на мозг, поскольку любые критические состояния могут в дальнейшем влиять на развитие и функционирование нервной системы ребенка.

Медицинское сопровождение включает активное управление температурой (например, терапевтическую гипотермию для новорожденных с энцефалопатией вследствие гипоксии-ишемии и избегания гипертермии для всех новорожденных с повреждениями головного мозга), коррекцию АД (для предотвращения колебаний перфузии мозга в критических условиях), контроль показателей оксигенации/вентиляции и глюкозы (особенно во избежание гипогликемии, которая может вызвать повреждение *de novo* и усугубить гипоксически-ишемические повреждения).

Особое внимание уделяется физиологическому гомеостазу, что особенно важно во время реанимации и так называемого «золотого» первого часа после родов. У новорожденных с асфиксией используется метод терапевтической гипотермии с температурой охлаждения до 33,5 °C (92,3 °F) до 72 ч для новорожденных со сроком гестации 36 недель и более. Прогрессирование ГИЭ происходит в течение нескольких часов или дней. Начальная ишемия вызывает различную степень повреждения нейронов вследствие быстрого истощения высокоэнергетических метаболитов, что приводит к деполяризации клеток и клеточному отеку. В это время новорожденный находится в фазе относительной компенсации, при которой сердечный выброс перенаправляется для защиты жизненно важных органов, включая мозг, миокард и надпочечники. Церебральный кровоток и давление изначально повышены из-за выброса адреналина. Очень быстро наступает декомпенсация, что приводит к снижению сердечного

выброса и церебральной гемодинамики, срыв ауторегуляции приводит к зависимости церебрального кровотока от системного давления, нарастает энергетическая недостаточность и дальнейшее повреждение мозга. Примерно через 1 ч после начального события начинается латентная фаза с частичным восстановлением церебрального окислительного обмена и церебральной ауторегуляции, начинается реперфузия. В этот период клинически может отмечаться положительная динамика. Эта скрытая фаза продолжается от 6 до 15 ч, после чего она переходит в состояние повторной декомпенсации, часто сопровождающейся развитием судорог, отека мозга и клеточным апоптозом, системными нарушениями, которые могут нарастать в течение первых 24–48 ч. Этот этап может сохраняться в течение нескольких дней до начала улучшения. При своевременном начале проведения терапевтической гипотермии (до начала повторной декомпенсации) этот каскад событий можно остановить, а именно в первые 6 ч, поскольку в период от 6 до 15 ч запускаются процессы декомпенсации. При раннем начале терапевтической гипотермии уменьшает последствия гипоксически-ишемических повреждений (в том числе за счет уменьшения клеточных метаболических потребностей и накопления свободных радикалов кислорода).

В терапии важное место занимает коррекция ОЦК за счет введения инфузионных растворов для поддержания мозгового кровообращения и гомеостаза. С этой целью в родильном зале вводится физиологический раствор 0,9 % NaCl в дозировке 10–20 мл/кг, который не только восполняет ОЦК, но и уменьшает метаболический ацидоз за счет улучшения тканевой перфузии. При тяжелом метаболическом ацидозе ( $\text{pH} < 7$ ,  $\text{BE} > -12$ ) вводится 4 % раствор гидрокарбоната натрия в дозе 4 мл/кг со скоростью 2 мл/кг/мин (но не быстрее, чем за 2 мин). Для коррекции гемодинамических нарушений, при артериальной гипотензии, нарушенной перфузии органов и тканей используют допамин, при этом эффекты зависят от вводимой дозы. В небольших дозах (2–4 мкг/кг/мин) он возбуждает допаминовые рецепторы сосудов, приводит к дилатации артериол и улучшает перфузию органов и тканей. В дозах 5–10 мкг/кг/мин эффект обусловлен возбуждением  $\beta_1$ -рецепторов миокарда, что приводит к инотропному действию без развития вазоконстрикции. Дозы свыше 10 мкг/кг/мин приводят к возбуждению и  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов, повышая системное и легочное сосудистое сопротивление.

При необходимости проведения антигеморрагической терапии применяют: 1 % раствор витамина К1, в случае отсутствия — викасол (К3) 1 мг/кг/сут (0,1 мл/кг); дицинон 12,5 мг/кг (0,1 мл — 12,5 мг); 12,5 % этамзилат (0,1 мл/кг) внутривенно или внутримышечно, СЗП 10–15–20 мл/кг, криопреципитат 1–1,5 дозы, октаплекс 25–30 ЕД/кг.

Терапия, направленная на купирование отека мозга, может включать: 1 % лазикс 1–2 мг/кг, маннитол 250–500 мг/кг (0,25–0,5 г/кг) внутривенно капельно медленно. Также применяют 25 % раствор магния сульфата (до 0,5 мл/кг), 10 % раствор глюкозы (5 мл/кг).

Для поддержания гомеостаза пациентам с низким артериальным давлением (что может быть одним из ранних признаков надпочечниковой недостаточности) вводят глюкокортикоиды: дексаметазон 0,5 мг/кг 2 раза в сутки, преднизолон 1–2 мг/кг 3 раза в сутки, гидркортизон 5 мг/кг 3 раза в сутки.

С первых дней жизни следует уделять внимание и анаболическим процессам, протекающим в структурах головного и спинного мозга.

Терапевтическая гипотермия с поддерживающей терапией в отделении интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) (респираторная терапия, циркуляторная терапия, управление жидкостью и электролитами, почечная терапия, гематологическая терапия и последующее наблюдение за перфузией) с поддерживаемым перфузионным давлением головного мозга) является единственным одобренным методом и служит золотым стандартом для доношенных новорожденных, страдающих ГИЭ средней и тяжелой степени (Choi et al., 2012; Ergenekon, 2016; Alsina et al., 2017). К сожалению, этот метод лишь частично эффективен при тяжелых случаях ГИ (Choi et al., 2012; Джейкобс и др., 2013; Дэвидсон и др., 2015; Миллар и др., 2017). Несмотря на доказанную эффективность гипотермического лечения, которое включает охлаждение головы или всего тела новорожденного, оно не может полностью предотвратить неврологический дефицит (Edwards et al., 2010; Tagin et al., 2012; Wassink et al., 2019). Таким образом, постоянно исследуются новые стратегии лечения, чтобы улучшить эффект лечения гипотермией (ГТ) на ГИЭ или определить новый эффективный подход к лечению.

В настоящее время разрабатываются и исследуются новые различные стратегии лечения ГИЭ. В табл. 3.5 представлены направления с применением лекарственных средств, которые находятся в исследованиях.

Таблица 3.5

Перспективные направления лекарственных средств терапии ГИЭ  
 [Frajewicki A. et al. Perinatal hypoxic-ischemic damage: review of the current  
 treatment possibilities. *Physiol Res.* 2020]

Препарат	Эффект (влияние)						
	Ингибировать эксайтотоксичность	Предотвратить окислительный стресс	Предотвратить сбой BBB	Предотвратить гибель клеток (некроз/апоптоз)	Противовоспалительное действие	Ангиогенез	Нейрогенез
НАС (НАК)		√			√		
Дефероксамин		√		√			
Эдаравон		√		√			
Ресвератрол		√		√	√		
ДГК (DHA)	√			√	√		
ADNF-9 и НАП	√	√					
Остеопонтин				√	√		√
Интерферон b					√		√
Бутират натрия				√	√		√
Азитромицин			√		√		
Метил-преднизолон		√		√	√		
Лептин				√	√	√	√
Каннабиноидный агонист	√	√		√			√
Эритропоэтин	√	√		√	√	√	√
Мелатонин	√	√		√	√		
Аллопуринол		√					
Ксенон	√						
Аргон	√						
MgSO <sub>4</sub>	√	√			√		
Топирамат	√			√			
Моносиалоганглиозид	√			√			√
Стволовые клетки				√	√	√	√

Примечание. НАС — N-ацетил-L-цистеин, MgSO<sub>4</sub> — сульфат магния, ADNF-9 и NAP — активно-зависимый нейротрофический фактор 9 (ADNF-9) и новый ADNF-9-подобный активный пептид (NAP), DHA — докозагексаеновая кислота.



**N-ацетил-L-цистеин (НАС)** является антиоксидантом, пересекующим ГЭБ, предшественником глутатиона и поглотителем АФК. НАС уменьшает апоптозную гибель клеток, ингибирует выработку оксида азота (NO) и снижает образование связанных с воспалением цитокинов (например, TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ). Одним из основных механизмов нейропротекторного потенциала НАС является увеличение синтеза эритропоэтина (ЭПО) и переносчика глюкозы типа 3 посредством экспрессии HIF-1 $\alpha$ . В сочетании с гипотермической терапией (ГТ) НАС показал лучшие результаты во многих аспектах, таких как уменьшение объема инфаркта головного мозга и повышение двигательной активности у новорожденных крыс, подвергшихся гипоксии. Предполагают, что эффект НАС и НАС в сочетании с ГТ, частично зависит от пола (долгосрочные нейромоторные исходы) (Nie et al., 2016). Необходимо провести дополнительные экспериментальные исследования и найти подходящую дозу, время и способ введения перед клиническим применением.

**Дефероксамин (DF)** представляет собой хелатор железа, проникающий через ГЭБ. Эта молекула может предотвратить образование гидроксильных радикалов из перекиси водорода с железом посредством реакции Фентона. Ли и др. (2008) обнаружили, что DF уменьшает гибель нейронов. Эти исследователи предположили два механизма его нейропротекторного действия. Первым механизмом является путь HIF1- $\alpha$ , а вторым механизмом является улучшение выживаемости клеток (Li et al., 2008). Предполагается, что DF снижает окислительный стресс не только как хелатор железа, но и может предотвращать снижение активности антиоксидантного фермента (Kletkiewicz et al., 2016). Необходимо провести дополнительные экспериментальные исследования и определить подходящую дозу, время и способ введения перед клиническим применением (Kletkiewicz et al., 2020).

**Эдаравон (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он, MCI-186)** является поглотителем свободных радикалов, который реагирует с гидроксильными и пероксильными радикалами с образованием стабильных окислительных молекул. Кроме того, Эдаравон также ингибирует апоптоз нейронов (Yasuoka et al., 2004), перекисное окисление липидов (Noor et al., 2007) и синтез NO (Satoh et al., 2002); предотвращает окислительное повреждение (Tanaka, 2002) и защищает от перекисного окисления ДНК (Takizawa et al., 2009).

Ясуока и др. (2004) обнаружили, что Эдаравон значительно снижает гибель нейронов, апоптоз и некроз при внутрибрюшинном введении (3,5 мг/кг до повреждения) новорожденным крысам и после ГИ повреждения мозга (3 мг/кг каждые 12 часов). Наибольший эффект наблюдался через 48 часов повторного приема Эдаравона (Yasuoka et al., 2004). В экспериментальных исследованиях показано, что комбинация ГТ и терапии Эдаравоном после ГИ приводит к значительно лучшему неврологическому исходу у новорожденных с перинатальной асфиксией. Значительное снижение гибели нейронов экспериментальных животных наблюдалось при обработке при температуре 32 °С (32–39 °С) в сочетании с 50 мкМ (0–50 мкМ) эдаравона (Shibuta et al., 2010). Некоторые исследования также показали способность Эдаравона улучшать память и функцию обучения при введении через 24 часа после ГИ в дозе 9 мг/кг ежедневно в течение 2, 5 или 10 дней. На сегодняшний день клинических исследований Эдаравона у новорожденных детей с ГИЭ не проводилось (рассматриваются).

**Ресвератрол** — полифенол, вырабатываемый несколькими растениями (например, виноградной лозой, каперсами и гранатами), обладающий антиоксидантными, антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами (Bastianetto et al., 2015). Нейропротекторные механизмы ресвератрола включают уменьшение окислительного стресса (образование АФК и АРНК путем ингибирования ксантиноксидазы и снижение образования глутатиона) (Farkhondeh et al., 2020). Ресвератрол может улучшать митохондриальную дыхательную активность и ингибировать процесс апоптоза (West et al., 2007; Yousuf et al., 2009; Farkhondeh et al., 2020). Ресвератрол в сочетании с ГТ снижает окислительный стресс после ГИ (Toader et al., 2013), но необходимы дополнительные исследования для изучения времени приема и оптимальной дозы (Arteaga et al., 2017). На сегодняшний день клинических испытаний ресвератрола у новорожденных с ГИЭ не проводилось.

**Докозагексаеновая кислота (ДНА, ДГК)** представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту с двойными связями, расположенными у третьего углерода от конца (омега-3 жирная кислота). Млекопитающие не способны синтезировать омега-3 жирные кислоты; поэтому млекопитающие получают его, потребляя морских животных и растения (Arteaga et al., 2017). ДНА продемонстрировала

нейропротекторный эффект, уменьшая количество свободных радикалов, перекисное окисление амилоида и липидов, предотвращая гибель нейронов и воспаление при нейродегенеративных и неврологических расстройствах (Dyall, 2015; Huun, 2019). Однако нейропротекторные механизмы ДГК до конца не изучены (Huun, 2019). На крысиной модели Berman et al. (2013) продемонстрировали, что гипотермия в сочетании с ДГК (2,5 мг/кг) после ГИ значительно улучшала неврологическую функцию и уменьшала повреждение головного мозга по сравнению с одной ГТ. Лечение только ДГК не давало каких-либо значительных положительных результатов (Berman et al., 2013). С другой стороны, материнская диета, богатая ДГК, во время беременности и лактации оказывает нейропротекторное действие на мозг плода и новорожденных (Suganuma et al., 2010; Zhang et al., 2010). Клинических исследований ДГК для лечения НЭ не проводилось.

**АДНФ-9 и НАП.** Недавние исследования показали, что короткие пептиды, полученные из нейротрофического фактора, зависящего от активности (ADNF), и нейропротекторного белка, зависящего от активности, оказывают нейропротекторное действие на незрелый мозг. Наблюдалась защита от окислительного стресса, дофаминовой токсичности, истощения запасов глюкозы и токсинов, таких как N-метил-D-аспартат (NMDA) и  $\beta$ -амилоид. Кумрал и др. (2006) сравнили нейропротекторный эффект АДНФ-9 и нового АДНФ-9-подобного активного пептида (NAP) при лечении новорожденных крыс, пострадавших от НИ. Внутривентрикулярное введение NAP и АДНФ-9 в течение 2 часов после НИ приводило к нейропротекторным эффектам, включая ингибирование продукции оксида азота (RNS) и предотвращение гибели нейронов, апоптоза или некроза.

#### ***Противовоспалительные средства***

**Остеопонтин (ОПН/OPN)** представляет собой кислый гликопротеин, состоящий из 300 аминокислот. ОПН синтезируется не только остеобластами, преостеокластами и остеоцитами, но также дендритными клетками и макрофагами. ОПН индуцирует активацию макрофагов и дендритных клеток и секрецию альфа-интерферона и других цитокинов, которые регулируют Th17. OPN также регулирует пролиферацию и миграцию Th1-клеток. Все эти функции усиливают воспаление и реакцию заживления (Lund et al., 2009). Некоторые экспериментальные исследования показали, что ОПН

способен восстанавливать повреждение головного мозга после неонатальной ГИЭ, способствуя выживанию клеток головного мозга, а также пролиферации и дифференцировке олигодендроцитов и улучшая неврологический исход (Van Velthoven et al., 2011; Диксон и др., 2015; Чжоу и др., 2020). К сожалению, нейропротекторный эффект при интраназальном или внутривентральном введении ОПН не наблюдался на животных моделях после ГИ (Bonestroo et al., 2015). Необходимо провести дополнительные исследования метода введения ОПН, времени введения и дозировки, прежде чем опробовать его в клинических испытаниях (Zhou et al., 2020).

**Бета-интерферон (ИФН-β)** представляет собой полипептид, синтезируемый фибробластами. ИФН-β снижает антигенпрезентирующую активность макрофагов и клеток микроглии, предотвращает пролиферацию Т-клеток и увеличивает продукцию противовоспалительных цитокинов. IFN-β также обладает способностью индуцировать нейрогенез (Markowitz, 2007; Kiseier, 2011). Несколько моделей на животных продемонстрировали нейропротекторный эффект IFN-β после инсульта HI (Veldhuis et al., 2003; Dixon et al., 2016). Veldhuis et al. сообщили о значительном снижении частоты ишемии и отека головного мозга. Клинические исследования неонатальной ГИЭ, получавшей лечение IFN-β, не проводились.

**Бутират натрия (SB)** представляет собой ингибитор гистондеацетилазы, вырабатываемый в кишечнике в результате бактериальной ферментации пищевых волокон (Jaworska et al., 2017). SB проявляет нейропротекторное действие у взрослых мышей после травмы головного мозга. Однако механизмы нейропротекторного действия SB остаются неясными (Jaworska et al., 2017; Jaworska et al., 2019). Некоторые исследования предполагают, что SB снижает экспрессию провоспалительных медиаторов и преобразование клеток микроглии в провоспалительные клетки (Jaworska et al., 2017; Jaworska et al., 2019). Некоторые исследования подтвердили способность SB индуцировать нейрогенез (Ziemka-Nalecz et al., 2017) и снижать апоптоз нейронов (Sun et al., 2015). Клинических исследований SB для лечения неонатальной ГИЭ еще не проводилось.

**Азитромицин** является антибиотиком группы макролидов. Азитромицин обладает противовоспалительным и противомикробным действием (Parnham et al., 2014). Амантеа и др. (2016) сообщили о нейропротекторном эффекте внутривентрального введения азит-

ромицина у новорожденных крыс после ГИ. Уменьшение инфаркта мозга, отека и неврологического улучшения было достигнуто только при дозе азитромицина 150 мг/кг. Положительный эффект обусловлен сохранением целостности ГЭБ и снижением инфильтрации воспалительных иммунных клеток (Amantea et al., 2016). Баркс и др. (2019) также выявили, что однократную дозу азитромицина (45 мг/кг) следует вводить менее чем через 4 часа после ГИ, чтобы добиться положительного эффекта. Кроме того, они обнаружили, что 3 дозы (45 мг/кг, 22,5 мг/кг и 22,5 мг/кг) азитромицина с 24-часовыми интервалами более эффективны, чем однократная доза, для уменьшения объема инфаркта (Barks et al., 2019). Азитромицин изучался только экспериментально в качестве средства для лечения ГИЭ новорожденных (van Bel and Groenendaal, 2020).

**Метилпреднизолон (MPSS)** представляет собой глюкокортикоид, который используется в качестве иммунодепрессанта и противовоспалительного средства для лечения ряда заболеваний, таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка, острая травма позвоночника и другие (Trevisani et al., 2013; Cooper et al., 2015). MPSS ингибирует перекисное окисление липидов (Daneemez et al., 1999); поэтому он может предотвратить апоптоз и воспаление (Consercion and Zhang, 2018). Доклинические исследования показали, что MPSS обладает нейропротекторным эффектом после неонатального ГИ. На экспериментальной модели сообщили об уменьшении повреждения головного мозга при внутрибрюшинном введении 30 мг/кг MPSS вместе с витамином Е (100 мг/кг) (Daneemez et al., 1999). Механизм MPSS не совсем ясен, но Altamentova et al. (2020) сообщили, что этот механизм частично включает снижение провоспалительного эффекта и уровней цитокинов (CCL3, CCL5, IL18, TNF $\alpha$ ) после отсроченного лечения MPSS. Внутривенное введение 3 доз 30 мг/кг MPSS крысам через 13 дней после травмы НИ приводит к снижению провоспалительных цитокинов и хронического воспалительного повреждения головного мозга, усилению пролиферации популяций глиальных клеток и минимальной пролиферации популяции нейрональных клеток. Кроме того, наблюдалось улучшение двигательных функций (Альтаментова и др., 2020). Необходимо провести дополнительные экспериментальные исследования с MPSS, прежде чем применять его в клинической практике (Wang et al., 2019).

**Лептин** представляет собой пептидный гормон, который в основном вырабатывается адипоцитами и регулирует массу тела, подавляя центры аппетита в гипоталамусе и стимулируя расход энергии (Schubring et al., 1997). Лептин проявляет антиапоптотическую функцию и нейротрофические свойства, а также участвует в ангиогенезе, регуляции иммунной функции, подавлении Т-лимфоцитов, формировании костей и развитии мозга (Dicou et al., 2001; Zhang et al., 2007). Наиболее эффективным было внутривнутрибрюшинное введение лептина (0,5–8 мг/кг) животным во время реперфузии (Zhang et al., 2007; Kumral et al., 2012; Ху и др., 2019) и улучшить пространственную память (Фэн и Цзян, 2018). Клинических испытаний лептина у новорожденных с ГИЭ не проводилось.

#### ***Антиэксцитотоксические агенты***

**Эритропоэтин (ЭПО)** — эндогенный гликопротеиновый гормон, необходимый для стимуляции эритропоэза. Помимо эритропоэза, ЭПО выполняет множество других функций, включая регулирование иммунной системы, действие вазоактивного агента, вмешательство в процесс апоптоза и эксцитотоксичность, обладание антиоксидантными свойствами и стимулирование ангиогенеза и нейрогенеза (рис. 3.2).

В начале плодного периода ЭПО синтезируется в печени; однако позже, во время внутриутробного развития, место его синтеза смещается в почки. ЭПО также может быть синтезирован в нейрональной и глиальной ткани в астроцитах после травмы головного мозга (Sugawa et al., 2002; Allen and Brandon, 2011). Когда возникает ГИЭ, концентрация ЭПО увеличивается в спинномозговой жидкости (СМЖ) с увеличением плотности рецепторов ЭПО в нервной ткани. В физиологических условиях ЭПО может транспортироваться через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); однако этот транспорт ограничен из-за его относительно больших размеров. Следовательно, только 1 % циркулирующего ЭПО проникает через ГЭБ путем диффузии (Brines et al., 2000; Wu and Gonzalez, 2015). Введение низких доз экзогенного ЭПО (например, используемого при лечении анемии) не увеличивает концентрацию ЭПО в спинномозговой жидкости (Juil et al., 1997), и для регистрации значительного повышения концентрации ЭПО в спинномозговой жидкости требуются значительно более высокие дозы. С другой стороны, в условиях гипоксической ишемии ГЭБ становится более проницаемым, позволяя

ЭПО диффундировать в больших концентрациях (Dixon et al., 2015). Многообещающие результаты применения ЭПО отдельно (van der Kooij et al., 2008; Wu and Gonzalez, 2015) или в сочетании с лечением гипотермией (Wu et al., 2012) требуют дальнейших исследований относительно корректировки оптимальной дозы и времени введения. В настоящее время ЭПО эффективен у новорожденных, страдающих легкой ГИЭ, без каких-либо явных побочных эффектов (Garg et al., 2018).

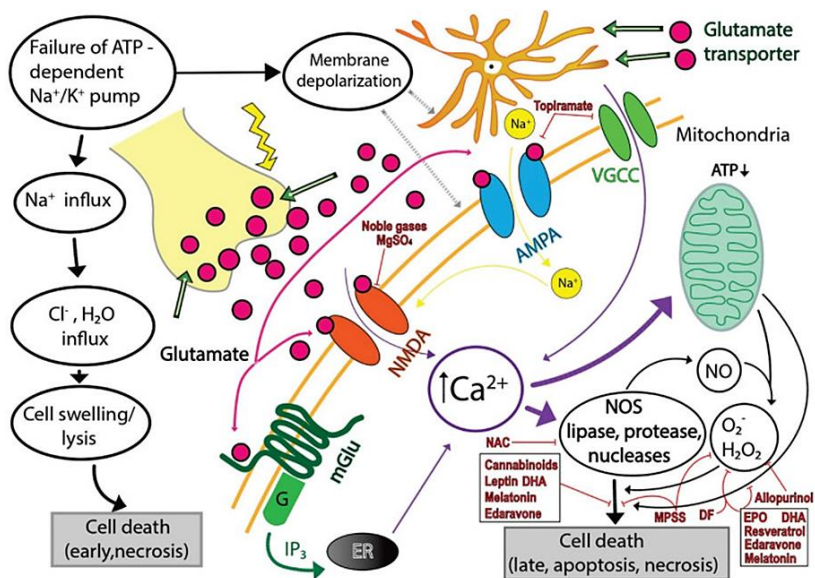


Рис. 3.2. Клеточные изменения, вызванные гипоксической ишемией (HI), и методы лечения для его предотвращения.

МПСС — метилпреднизолон; ДФ — дефероксамин; ЭПО — эритропоэтин; ДГК — докозагексаеновая кислота; NAC — N-ацетил-1-цистеин; MgSO<sub>4</sub> — сульфат магния; NO — оксид азота; O<sub>2</sub><sup>-</sup> — супероксид; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — перекись водорода; синтаза оксида азота; Ca<sup>2+</sup> — кальций; Na<sup>+</sup> — натрий; K<sup>+</sup> — калий, Cl<sup>-</sup> — хлорид; H<sub>2</sub>O — вода, IP<sub>3</sub> — инозитолтрифосфат; G — G-белок; ЭР — эндоплазматический ретикулум; NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартата; AMPAR — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; VGCC — потенциалзависимые кальциевые каналы; mGluR — метаботропные глутаматные рецепторы

**Мелатонин** — это эндогенный гормон, который секретируется шишковидной железой и регулирует циркадный ритм (Baydas et al., 2005). Мелатонин проявляет нейропротекторное действие в каче-

стве антиапоптотического агента, уменьшает воспаление, снижает эксайтотоксичность и оказывает антиоксидантное действие (Baydas et al., 2005; Esposito and Cuzzocrea, 2010; Maresova et al., 2010; Villapol et al., 2011). Кроме того, благодаря своей способности проникать через ГЭБ, мелатонин широко тестируется на животных моделях. Карлони и др. (2008) изучали сроки, дозы и частоту введения мелатонина и оценивали краткосрочные и долгосрочные эффекты лечения мелатонином у крыс. Значительное уменьшение объема ишемического повреждения мозга с улучшением когнитивных способностей было продемонстрировано после предварительного лечения (5 мг/кг или 15 мг/кг) и после лечения (15 мг/кг) мелатонином (Carlioni et al., 2008). Три разных исследования поддерживают Carlioni et al. (2008), но с введением высокой однократной дозы мелатонина (100 мг/кг) до или после лечения (Matějovská et al., 2008; Deykun et al., 2011; Mares et al., 2012). Клинические исследования показали, что комбинация мелатонина (5–10 мг/кг ежедневно в течение 3–5 дней) с ГТ (Aly et al., 2015; Колелла и др., 2016) приводит к значительному улучшению выживаемости без каких-либо краткосрочных и долгосрочных неврологических последствий у новорожденных с перинатальной асфиксией (Aly et al., 2015; Jerez-Calero et al., 2020). Для подтверждения этих результатов необходимо провести дополнительные рандомизированные испытания (Paprocka et al., 2019).

### ***Антиоксиданты***

**Аллопуринол** является ингибитором ксантинооксидазы и поглотителем свободных радикалов (Kaandorp et al., 2012). Ксантинооксидаза представляет собой фермент, который превращает гипоксантин в ксантин и ксантин в мочевую кислоту. Во время ГИ повреждения происходит накопление гипоксантина. Во время фазы реперфузии и реоксигенации гипоксантин окисляется и производит молекулу супероксида (Arteaga et al., 2017; Nair and Kumar, 2018). Многообещающие исследования демонстрируют уменьшение объема инфаркта у крыс, если аллопуринол вводят вместе с ГТ (Rodríguez-Fanjul et al., 2017). Однако клинические исследования аллопуринола у новорожденных не выявили снижения смертности. Продолжаются дальнейшие клинические исследования на людях (Maiwald et al., 2019).

### ***Антиэксайтотоксические агенты***

**Благородные газы**, такие как ксенон и аргон, благодаря своим характеристикам являются отличными кандидатами для лечения



перинатальной гипоксии. Ксенон и аргон могут проникать через ГЭБ и взаимодействовать с рецепторами NMDA нервных клеток, индуцируя антиапоптотические сигналы с последующим снижением высвобождения нейротрансмиттеров. Таким образом, эти газы могут уменьшить последствия процесса эксайтотоксичности (Broad et al., 2016; Anna et al., 2020). Экспериментальные исследования предполагают уменьшение объема инфаркта в коре головного мозга крыс после введения ксенона (Hobbs et al., 2008; Anna et al., 2020). Однако в клинических испытаниях с участием новорожденных, страдающих перинатальной ГИЭ, ксенон в сочетании с ГТ не приводил к значительному улучшению (Azzopardi et al., 2016). Однако аргон проявляет положительный эффект при использовании с ГТ и способен уменьшать повреждение нервной ткани (Broad et al., 2016). Важным преимуществом введения аргона является то, что его можно применять с помощью простого аппарата ИВЛ (Nair and Kumar, 2018). Однако использование инертных газов остается спорным. Ксенон в клинических исследованиях не продемонстрировал ни улучшения неврологического статуса, ни смертности (Law et al., 2018). В настоящее время клинические исследования неонатальной ГИЭ с использованием аргона не проводились (Tolaymat et al., 2020).

**Сульфат магния.** Ион магния является блокатором рецепторов NMDA, который предотвращает эксайтотоксичность (Setinkaya et al., 2011). Он стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует образование АФК (Hoffman et al., 1994). Кроме того, он может уменьшить воспалительные реакции, связанные с повреждением головного мозга (Sugimoto et al., 2012). Галинский и др. (2020) рассмотрели использование сульфата магния ( $MgSO_4$ ) при лечении ГИЭ; однако их обзор показывает противоречивые результаты в отношении его нейропротекторного эффекта (Galinsky et al., 2020). Также клинические исследования демонстрируют противоречивые результаты (Lingam and Robertson, 2018), и необходимо провести дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

**Топирамат (ТОР)** — противоэпилептический препарат. Он ингибирует натриевые и кальциевые потенциалзависимые каналы и модулирует рецепторы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Он также блокирует рецепторы глутамата, что приводит к подавлению возбудимости нейронов. Кроме того, ТОР также способен увеличивать выживаемость олигодендроцитов, снижать апоптоз нейронов

и ингибировать активацию микроглии. Эти свойства подтверждают гипотезу о том, что TOP может быть потенциальным нейропротекторным средством (Dixon et al., 2015). В эксперименте животные, получавшие TOP, демонстрируют значительное уменьшение повреждения белого и серого вещества после гипоксического поражения мозга (Schubert et al., 2005; Noh et al., 2006), и он оказывает лучший нейропротекторный эффект в сочетании с ГТ (Liu et al., 2004). Клинические испытания показали, что применение ТОП без ГТ безопасно, но не оказывает положительного влияния на смертность или неврологические симптомы (Filippi et al., 2018). В настоящее время проводится одно клиническое испытание (номер клинического испытания NCT01765218), в котором изучается влияние TOP на новорожденных.

**Моносиалоганглиозид** представляет собой ганглиозид. Ганглиозиды представляют собой сфинголипиды, обнаруживаемые преимущественно в мембранах нейронов (Lucki and Sewer, 2012). Моносиалоганглиозид играет важную роль в поддержании целостности клеточной мембраны, регуляции развития мозга, нейропластичности и формировании памяти (Palmano et al., 2015). После НИ происходит снижение концентрации моносиалоганглиозидов (Ramirez et al., 2003). Терапия моносиалоганглиозидами обеспечивает защиту от апоптотического повреждения (Ferrari et al., 1995), предотвращение нейротоксичности и уменьшение повреждения головного мозга. Ли и др. (2019) оценили 12 экспериментальных исследований и показали улучшение прогноза для новорожденных с ГИЭ, получавших лечение моносиалоганглиозидом, и стимуляцию выздоровления (Li et al., 2019). Sheng and Li (2017) оценили 10 клинических испытаний новорожденных, которым вводили моносиалоганглиозид. Наблюдалось снижение риска серьезных нарушений развития нервной системы, таких как церебральный паралич и умственная отсталость. Однако оптимальная доза, безопасность и долгосрочный результат лечения моносиалоганглиозидами до настоящего времени не исследовались (Shen and Li, 2017).

### *Агенты нейрогенеза*

**Стволовые клетки** способны дифференцироваться в несколько типов клеток из одного и того же зародышевого листка (мультипотентность), подвергаться самообновлению и образовывать идентичные дочерние клетки путем клеточного деления (Weiss et al.,

1996). В исследованиях неонатальной ГИЭ использовали несколько источников нейрональных стволовых клеток (НСК): мезенхимальные стволовые клетки (МСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), стволовые клетки пуповины и клетки пуповинной крови. НСК обнаруживаются в головном мозге взрослых и новорожденных в основном в гиппокампе и субвентрикулярной зоне и могут дифференцироваться в функциональные клеточные подтипы, такие как нейроны, астроциты и олигодендроциты (Weiss et al., 1996; Titomanlio et al., 2011). ЭСК происходят из бластоцисты и являются хорошим источником стволовых клеток; однако ESCs образуют тератомы после трансплантации *in vivo* (Björklund et al., 2002). Можно очистить опухолевые клетки; однако оставшиеся клетки не образуют NSC (Chung et al., 2006). iPSCs являются соматическими клетками, которые терминально дифференцированы и обнаруживают ядерное перепрограммирование (Yu et al., 2007). Этот метод позволяет получать аутотрансплантатные стволовые клетки без реакции «трансплантат против хозяина» (Titomanlio et al., 2011). МСК обнаруживаются в костном мозге, плаценте и строге пуповины и способны дифференцироваться в мезодермальные ткани, такие как кость, хрящ и жир (Parra and Anagnou, 2009). МСК с отсутствием молекул главного комплекса гистосовместимости II (МНСII) проявляют низкую иммуногенность и обладают иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Кроме того, эти клетки стимулируют нейрогенез, ангиогенез, синаптогенез и пролиферацию астроцитов; усиливают ремиелинизацию; и проявляют антиапоптотную функцию. Все эти особенности МСК предполагают, что МСК представляют собой потенциальное средство для лечения ГИЭ (Kaplan et al., 2011; Castillo-Melendez et al., 2013). НСК необходимо вводить непосредственно в ткань головного мозга, тогда как МСК можно вводить внутривенно (Titomanlio et al., 2011). Интраназальное введение — новый метод введения стволовых клеток; следовательно, MSCs могут пересекать решетчатую пластинку и мигрировать в мозг (Danielyan et al., 2009).

Стволовые клетки следует вводить в период от 4 до 48 часов после гипоксического поражения мозга. Однако позднее введение (10 дней) также продемонстрировало значительное положительное влияние на новорожденных животных (Van Velthoven et al., 2010).

Дозирование стволовых клеток важно из-за возможной токсической реакции, которая может развиться в результате воспалительной реакции или развития новообразования. Экспериментальные исследования показали снижение гибели клеток нервной ткани и улучшение поведения, например, улучшение когнитивных функций после лечения стволовыми клетками после гипоксической ишемии (Van Velthoven et al., 2010; Dixon et al., 2015; Pacella et al., 2017). Несмотря на то, что терапия стволовыми клетками демонстрирует хорошие результаты на животных моделях, в исследованиях все еще необходимо изучить, какая клетка подходит для лечения, влияние на новорожденных по сравнению со взрослыми, способ введения, правильное время, оптимальную дозу и безопасность этого лечения (Чанг и др., 2017). В настоящее время проводится девять клинических испытаний, в которых в основном изучается безопасность этой терапии (Nitkin et al., 2020).

Таким образом, в настоящее время ГТ является золотым стандартом лечения ГИЭ у доношенных новорожденных.

В восстановительном периоде НЭ и ГИЭ применяется синдромальный подход (противосудорожная терапия при судорогах, седативная при синдроме возбуждения, дегидратирующая — при гидроцефальном синдроме и т. д.). Оптимально не назначать новорожденному одновременно более двух лекарственных средств, а продолжительность курсов этой терапии планировать не более 1 месяца с обязательным перерывом в медикаментозном лечении от 1 до 6 месяцев (если нет показаний к постоянному приему).

Лечебные мероприятия в неонатальном периоде проводят на всех этапах оказания помощи — в отделении патологии новорожденных, в перинатальном центре, амбулаторно, по индивидуальной программе, которая включает:

- медикаментозную (патогенетическую и посиндромную) терапию;
- рациональное вскармливание;
- ЛФК, массаж, физиотерапию;
- ортопедическую коррекцию;
- логопедическую поддержку.

При отсутствии противопоказаний допускается применять лекарственные средства, обладающие нейропротекторным, метаболическим и антигипоксическим действием: цитофлавин, фармакологи-

ческие эффекты которого обусловлены комплексным действием входящих в него компонентов, вводится в дозе 1–2 мл/кг/сут внутривенно капельно медленно после разведения в 5 % глюкозе (в соотношении не менее 1 : 5) через систему инфузионного насоса со скоростью от 1 до 3 мл/ч, средний курс — 5 суток; алмibu (левокарнитин для внутривенного введения с неонатального периода, в том числе у недоношенных с массой тела 2 кг и более) в дозе 50–100 мг/кг/сут; гопантеновую кислоту (пантогам, сироп 100 мг/мл); лиофилизат (кортексин) 0,5 мг/кг/сут внутримышечно курсом 5–10 инъекций и др.

Принципы терапии судорожных, эпилептических и пароксизмальных состояний у младенцев отличаются от более старших возрастных периодов. Противосудорожным препаратом выбора считают фенobarбитал в дозе 3–5 мг/кг/сут, леветирацетам в стартовой дозе 20 мг/кг/сут, карбамазепин в дозе 10–20 мг/кг/сут. Курс терапии является непрерывным, длительность, коррекция дозировки осуществляются по мере прибавки массы тела ребенком.

При регистрации нарушений моторного развития предпочтение отдают массивным курсам лечебной гимнастики, кинезиотерапии, курсам массажа и двигательной реабилитации. При патологическом гипертонусе используют лекарственные средства, снижающие тонус мышц, однако следует помнить, что к медикаментозной коррекции мышечного тонуса у детей до года нужно подходить осторожно. При выявлении задержки становления навыков психопредречевого развития в первую очередь акцент ставится на развивающие методики в общении с малышом, которым активно обучают родственников, а также стимулирующим курсам физиотерапии.

#### ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА

Клиническая симптоматика первых недель жизни не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения ЦНС, что обусловлено значительным резервом нейропластичности у детей. Большинство исследователей полагают, что оценивать исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, можно не ранее 9–12 месяцев жизни.

В настоящее время проведены многочисленные про- и ретроспективные исследования, касающиеся исходов и осложнений перинатальной патологии ЦНС в зависимости от степени тяжести заболевания в остром периоде, ведущих клинических синдромов и морфологических изменений в церебральных структурах. Показано, что ГИЭ легкой степени имеет благоприятный прогноз с регрес-

сом неврологической симптоматики без выраженных остаточных явлений. Тяжелая ЭН чаще имеет неблагоприятный прогноз с формированием двигательных нарушений — до 70 % случаев, причем отмечается высокая частота сочетания с псевдобульбарными расстройствами и судорогами. Задержка нервно-психического развития и нарушения формирования речи определяются более чем у 80 % детей.

Отмечают, что при изолированных и небольших по объему гипоксических кровоизлияниях дети полностью выздоравливают даже без специфической терапии и к школьному возрасту имеют нормальное интеллектуальное и физическое развитие. В то же время при оценке состояния нервной системы в периоде последствий у всех пациентов, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния, зафиксировано, что к году 20 % имели стойкие двигательные дефекты, 4,9 % — симптоматическую эпилепсию, 71 % — задержку психомоторного развития, 4,1 % — гидроцефалию с атрофией вещества мозга.

Профилактика НЭ включает комплекс мероприятий по антенатальной охране плода, оптимальному ведению родов, ранней диагностике и рациональному лечению гипоксических, травматических состояний плода и новорожденного.

## ГЛАВА 4

### РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СТАНОВЛЕНИИ РЕЧЕВОЙ ФУНКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Специалисты разных областей медицины с каждым годом проявляют всё большую заинтересованность к темпам развития речи у детей и поиску факторов, оказывающих негативное влияние на формирование речевой функции. Результаты исследований последних лет демонстрируют значительный рост речевых нарушений среди детей младшего возраста. Так, до 10 % обращений к неврологу поликлиники связаны с нарушениями речевого развития, при этом на нарушения речи у детей дошкольного возраста предъявляют жалобы 40–50 % родителей. Ранний детский возраст относится к критическим этапам онтогенеза с очень интенсивным развитием мозга, и в этот период происходит наиболее активное формирование речи. Мозг взрослого человека содержит порядка 85 миллиардов глиальных клеток и примерно такое же количество нейронов. Кроме того, на сегодняшний день известно, что глиальные клетки активно формируются во второй половине беременности, при этом особое значение имеют олигодендроциты, отвечающие за миелинизацию, их активное развитие происходит, в основном, между 28 и 40 неделями внутриутробного периода доношенного ребенка. Исследования показывают, что интенсивная миелинизация происходит в течение первых 6 месяцев после родов, после чего скорость её формирования значительно снижается. В отделах нервной системы процесс миелинизации завершается в разные сроки, например, миелинизация коры головного мозга заканчивается в возрасте около 40 лет. Большое значение в функционировании нервной системы имеют нейромедиаторы и концентрация рецепторов к ним. Уже начиная с 8–10 недель внутриутробного развития в коре головного мозга плода обнаруживаются катехоламины, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и возбуждающие кислоты, включая глутамат. Важно отметить, что первые два триместра беременности и антенатального развития плода ГАМК в нервной системе выполняет возбуждающие функции, а в третьем триместре функциональная активность ГАМК меняется диаметрально с возбуждающего влияния на торможение, которое сохраняется на протяжении всей по-

следующей жизни. Исследования показали, что у доношенного ребенка серотонинергическая иннервация коры носит не постоянный, а динамический характер: так, серотонинергические волокна во внутриутробном периоде проникают во все корковые слои, а постнатально, за несколько недель, быстро уменьшаются по плотности распространения. Было высказано предположение, что эти процессы вызывают физиологическую повышенную возбудимость, которая помогает постнатальному выживанию и способствует замене эпизодического паттерна дыхания непрерывным дыханием после рождения. Учитывая данные особенности, можно ожидать, что у недоношенного ребенка из-за анатомической и функциональной незрелости нервной системы клинически будут выявляться признаки повышенной возбудимости, но на практике неврологи часто диагностируют угнетение центральной нервной системы, что может быть обусловлено, среди прочего, повреждающими факторами, которые и привели к преждевременному рождению. Наблюдая за развитием детей с момента рождения до раннего возраста, мы достаточно часто отмечаем у них высокую возбудимость нервной системы, что проявлялось различными симптомами — от нарушения сна и общего беспокойства ребенка, до развития пароксизмальных неэпилептических событий, включая респираторно-аффективные приступы. Значительно чаще эти состояния мы это отмечаем у детей с задержкой речевого развития, что послужило основанием продолжить исследования в данном направлении.

Формирование речевой функции является важным этапом развития ребенка, начинается оно с первого года жизни, в связи с чем этот период выделяют отдельно, и называют «доречевой период». В настоящее время существует большое количество работ, посвященных становлению речевой функции и поиску факторов, оказывающих негативное влияние на развитие речи. Однако рост показателей по случаям задержки речевого развития у детей раннего возраста диктует необходимость продолжить поиск причин данной патологии и ее коморбидных состояний, поскольку может дать возможность разработки новых методов лечения и медицинской абилитации, а соответственно снизить частоту или степень выраженности указанных расстройств, выполнить профилактику или своевременную коррекцию.



Исследования последних лет подтверждают, что задержка формирования речи, нарушения речи являются актуальной проблемой среди детей раннего возраста. Речь представляет собой не только моторный акт артикулярной реализации вербальных реакций, а является специфической психической функцией человека, которую можно определить, как процесс общения посредством языка. Для детей это важнейший показатель нервно-психического развития. Коммуникативная функция речи является ключевой для развития навыков общения, способствует формированию адекватного поведения, становлению эмоционально-волевой сферы и личности ребенка. Примерно около 16 % детей имеют задержку формирования речи на начальных этапах изучения языка, а у половины из них речевые нарушения носят стойкий характер в последующем. В практическом понимании термин «задержка развития» представляет собой синдромы отставания развития психики в целом или отдельных ее функций (моторных, сенсорных, речевых, эмоционально-волевых), замедленного темпа реализации свойств организма. С этих позиций «задержка» подразумевает, что развитие языковых или речевых навыков происходит медленнее, чем ожидается для этого периода. По данным публикаций, распространенность задержки речевого развития в дошкольном возрасте колеблется в диапазоне от 5 % до 12 %, при этом задержка экспрессивного компонента у детей в возрасте 18–36 месяцев отмечается в 13,5–17,5 %. Связь неврологических и речевых нарушений была отмечена и в других исследованиях, например, имеются данные, что у 95,5 % детей дошкольного возраста с нарушениями речи имеет место патология нервной системы и только 4,5 % детей не имеют неврологической симптоматики. При обследовании детей с речевыми нарушениями у 14 % были зарегистрированы пароксизмальные и судорожные состояния, у 18,7 % выявлена мышечная гипотония, у 20,4 % — невротические расстройства, у 22 % — синдром гиперактивности с дефицитом внимания, у 7 % — астенические и астеноневротические проявления.

Особого внимания и пристального динамического наблюдения заслуживают недоношенные новорожденные, у которых имеются разные анатомо-физиологические особенности к моменту рождения в зависимости от срока гестации. В первые годы жизни у недоношенных детей из-за особенностей созревания двигательных и психоречевых функций, незрелости нервной системы, возможны нару-

шения в развитии, которые клинически могут проявляться значительно позднее, чем у доношенных. Известно, что речь является необходимым инструментом коммуникации, отсутствие которого побуждает ребенка использовать другие механизмы для выражения своих мыслей, потребностей или выражения эмоций. Для обмена информацией младенец вначале использует невербальные знаки (жесты, мимика), а затем основное значение приобретает речь и вербальная коммуникация. Изменение скорости формирования речевой функции редко встречается как изолированный синдром. Недостаточность речевого общения влияет и на другие сферы психологического и психического развития.

Одним из наиболее частых поводов обращения к врачу родителей с детьми дошкольного возраста является повышенная эмоциональная лабильность или синдром повышенной возбудимости нервной системы. Клиническая картина при этом характеризуется полиморфностью проявлений, частыми из которых являются: капризность, плаксивость, быстрая истощаемость внимания, нарушения сна и другие. В разное время для определения таких состояний использовались термины «ранняя детская нервность» (РДН), «невропатия», «невропатическая конституция», «синдром вегетативно-висцеральных нарушений», «повышенная нервно-рефлекторная возбудимость» и др. В детской неврологической практике обычно звучит термин «синдром ранней детской нервности» (или просто «ранняя детская нервность»).

«Синдром ранней детской нервности» (невропатии) включает врожденные или приобретенные в постнатальном онтогенезе патологические состояния, которые наиболее полно выражены именно в раннем детском возрасте, проявляются вегетативной дисфункцией, нарушениями сна, эмоциональными, поведенческими и другими расстройствами. Подобные патологические состояния в Международной классификации болезней 10 пересмотра можно классифицировать под несколькими рубриками. В детской неврологии наиболее распространенными шифрами являются R45.0 «Нервозность, нервное напряжение» и R45.1 «Беспокойство и возбуждение». В психиатрической практике у детей более старшего возраста в зависимости от ведущих симптомов используются коды F91 «Расстройства поведения» или F93 «Эмоциональные расстройства, начало которых специфично для детского возраста».

Клиника синдрома ранней детской нервности разнообразна и непостоянна: одни симптомы сменяют другие с течением времени или дополняют друг друга. У детей с синдромом РДН с младенчества обнаруживаются проблемы со сном (трудности засыпания, беспокойный сон, капризность и плохое самочувствие после пробуждения, ранний отказ от дневного сна), проблемы с питанием (плохой аппетит, избирательность в еде, повышенный рвотный рефлекс), лабильность эмоциональной сферы (легко возникают бурные эмоции, плач, беспокойство), утомляемость при шуме и психическом напряжении (в ситуации оживленной игры, пребывания в многолюдной обстановке, обилия впечатлений), особенности телесного реагирования с негативной реакцией на тактильные воздействия. Проведенные исследования обосновывают предположения о том, что ранняя детская нервность не является самостоятельной клинико-нозологической формой в истинном понимании, а представляет собой фон, предрасполагающий к возникновению в последующем неврозов и неврозоподобных состояний. В данном случае, более правомочно говорить о группе синдромов разного происхождения, которой наряду с общими признаками свойственны и определенные различия, обусловленные особенностями их этиологии и патогенеза. При этом группа расстройств диагностируется преимущественно в детской практике, поскольку их проявления тесно связаны с перинатальной патологией. Сведения, полученные большинством исследователей, позволяют предположить, что в основе синдрома ранней детской нервности лежит врожденное либо рано приобретенное (до 2–3 лет) состояние незрелости вегетативной регуляции с повышенной возбудимостью и повышенной истощаемостью с симптомами утраты психического равновесия и астенизации. В одном из наших проспективных исследований недоношенных новорожденных со сроком гестации 33–36 недель с ВЖК 1-й и 2-й степени на 3-й и 4-й неделе постнатальной жизни и оценкой их неврологического и речевого статуса в возрасте 1 год 6 месяцев было установлено, что по результатам комплексной оценки речевой функции (при участии специалиста-логопеда) задержка речевого развития в общей когорте отмечалась почти у каждого второго ребенка — 46,9 %, причем чаще задержка речевого развития встречалась при ВЖК 1-й степени — в 78,9 % по сравнению с ВЖК 2-й

степени — в 43,3 %,  $p$  Кохрейна–Мантель–Ханцеля = 0,033, при которой больше выявлялись нарушения в моторном развитии.

В другом нашем ретроспективно-проспективном сравнительном исследовании, выполненном с целью оценить частоту встречаемости ранней детской нервности у доношенных и недоношенных детей с задержкой речевого развития, было включено 89 детей в возрасте 1 года. Критерии включения: задержка доречевого/речевого развития (ЗРР), наличие заключения логопеда. Критерии исключения: изменения по результатам аудиологического исследования (нарушения слуха), изменения на электроэнцефалограмме с признаками пароксизмальной работы головного мозга, врожденные пороки развития и аномалии, в том числе препятствующие правильному формированию речевой функции. В работе использовались клинико-анамнестический метод и метод анкетирования родителей. В ходе исследования сформированы две группы: в первую группу включены недоношенные дети ( $n = 49$ ) со сроком гестации 34–36 недель, во вторую — доношенные, со сроком гестации 37 и более недель ( $n = 40$ ). В раннем возрасте детям проводилась комплексная медицинская реабилитация, в том числе включающая физиотерапевтические мероприятия и специализированные аппаратные методики (транскраниальная и трансвертебральная микрополяризация), занятия по развитию речи, моторики (включая координацию и праксис).

Сравнительный анализ показал, что в возрасте 1 года в анамнезе у детей I группы симптомы ранней детской нервности значимо преобладали и встречались в 61,2 % случаях, что почти в 3 раза чаще по сравнению с аналогичным показателем II группы — 22,5 %,  $p$  Фишера = 0,0006. Проспективное наблюдение с повторной оценкой в возрасте 2 лет показало, что в I группе из 49 детей, включенных на начальном этапе исследования, у 13 (26,5 %) отмечена положительная динамика с восстановлением речи до возрастной нормы, при этом ни у одного из них симптомов ранней детской нервности не выявлено, а у 36 (73,5 %) недоношенных детей ЗРР носила стойкий характер, при этом у 29 из них (29/36; 80,5 %) ЗРР сопровождалась устойчивыми симптомами РДН. Аналогичный анализ в группе доношенных детей (II группа,  $n = 40$ ) выявил, что в возрасте 2 лет положительная динамика и соответствие речевой нормы достигнуты у 17 (42,5 %) детей, при этом, как и в первой группе ни у одного из них не отмечено симптомов ранней детской нервности. У 23 детей

II группы (23/40; 57,5 %) отмечена ЗРР, при этом симптомы РДН встречались у 8 из них (8/23; 34,8 %).

Таким образом, среди всех детей, включенных в исследование в возрасте 1 года, к 2-м годам задержка речевого развития сохранялась у 66,3 %, из них в 62,7 % сопровождалась коморбидными нарушениями в виде ранней детской нервности, в том числе нарушениями сна. Высокая частота указанных расстройств и их сочетания (ЗРР и РДН), с достоверным преобладанием у недоношенных детей дает основание учитывать данный факт при тактике выбора фармакологического лечения и подборе лекарственных средств, в том числе подхода назначения стимулирующих нервную систему лекарственных препаратов. Полученные результаты позволили сделать выводы:

1. Восстановление речевой функции на этапе 2-го года жизни у доношенных и недоношенных детей со сроком гестации 35–36 недель происходит примерно с одинаковой частотой (26,5 % и 42,5 %;  $p > 0,05$ ) на фоне реабилитации и занятий по развитию речи, моторики (включая координацию и праксис).

2. Ранняя детская нервность является коморбидным расстройством при ЗРР, особенно у недоношенных детей (61,2 % — у детей с ЗРР в 1 год; 80,5 % — при ЗРР в возрасте 2 лет) и должна рассматриваться как предиктор более стойких речевых нарушений, с необходимостью комплексных профилактических, медицинских и реабилитационных мероприятий на этапе первого года жизни.

3. При появлении нарушений в речевом развитии у детей в возрасте 1–3 года необходимо проводить работу по коррекции эмоционального взаимодействия между ребенком и матерью с обязательным привлечением психологов, занятия с логопедом, использованием физиотерапевтических и специализированных аппаратных методик (транскраниальная и трансвертебральная микрополяризация).

4. Учитывая значительную распространенность ранней детской нервности среди детей с задержкой речевого развития, при решении использовать лекарственную терапию целесообразнее выбирать лекарственные средства с меньшей вероятностью индукции возбуждения ЦНС.

## ГЛАВА 5

### ИСХОДЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ АБИЛИТАЦИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

**Неврологические исходы развития недоношенных детей в раннем возрасте.** Выхаживание недоношенных детей является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. На сегодняшний день, несмотря на высокое качество оказания медицинской помощи и предпринимаемые меры по снижению смертности и тяжелых осложнений у глубоко недоношенных новорожденных, уровень инвалидности среди детей с последствиями перинатальной патологии остается высоким. До настоящего времени в Республике Беларусь в структуре первичной инвалидности патология нервной системы у детей занимает третье место, уступая лишь врожденным порокам развития и психическим заболеваниям. У недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации имеются отличия в функционировании центральной нервной системы (ЦНС), обусловленные незрелостью и анатомо-физиологическими особенностями к моменту преждевременного рождения, в связи с чем клинические симптомы неврологической патологии у них проявляются позднее, чем у доношенных новорожденных, чаще во втором полугодии жизни. Это обуславливает поиск предикторов нарушений и создания комплексной системы ранней диагностики патологии нервной системы именно у этой группы пациентов. Высокая частота инвалидности и социальная дезадаптация у глубоко недоношенных детей в катамнезе определяет также необходимость разработки новых методов лечения, реабилитации и абилитации и формирует чрезвычайную актуальность изучаемой проблемы.

На сегодняшний день цифры распространенности детской инвалидности достигают больших цифр, что не может не вызывать тревогу и опасения мирового медицинского сообщества. Порядка 291 миллионов детей подростков страдает инвалидностью вследствие эпилепсии, умственной отсталости или сенсорных нарушений. Однако исследователи приходят к выводу, что реальная детская инвалидность на сегодняшний день неизвестна. Дополнительно около 250 миллионов детей в возрасте до 5 лет во всем мире подвержены риску не реализовать свой потенциал. Это огромные цифры, если

рассматривать их с позиций демографической безопасности и здоровья наций в целом. Важной и недостаточно изученной проблемой остается прогноз инвалидности у детей, рожденных преждевременно.

Согласно статистике, ежегодно 10–11 % всех родов проходят преждевременно. Безусловно, новые технологии позволяют повысить выживаемость недоношенных со сроком гестации менее 28 недель на 50–70 %, тем не менее, исследователи приходят к выводу, что до половины из них в последующем вносят вклад в общее бремя нарушений нервного развития.

ВОЗ определяет преждевременные роды как роды в сроке менее 37 недель или менее 259 дней с первого дня последней менструации у женщины. В исследованиях по перинатальной эпидемиологии используют деление на степени недоношенности в зависимости от срока преждевременных родов.

Первоначальная классификация ВОЗ была представлена делением на 3 степени в зависимости от срока гестации: рожденные от крайне преждевременных родов (< 28 недель), рожденные от очень преждевременных (от 28 до < 32 недели), рожденные от умеренно преждевременных родов (от 32 до < 37 недели). В настоящее время применяется дополненная классификация недоношенности по степени гестации:

- крайне недоношенные — рождение в сроке менее 28 недель гестации;

- очень недоношенные — от 28 по 31 неделю (включительно);

- умеренно недоношенные — от 32 по 33 неделю (включительно);

- поздние недоношенные — от 34 до 37 недели.

Последняя категория, как правило не вызывает настороженности у детских врачей-неврологов, так как принято считать, что дети с поздней недоношенностью — «почти доношенные дети», которые имеют хороший прогноз по развитию и невысокий риск инвалидности или каких-то неврологических нарушений.

На сегодняшний день существует мало исследований, которые посвящены экономической оценке преждевременных родов с последующим выхаживанием, лечением и реабилитацией недоношенных детей. Одним из таких является исследование, выполненное в Канаде, где было показано, что прямые и косвенные затраты на преждевременные роды, реанимацию, выхаживание недоношенных и их реабилитацию ежегодно обходится системе здравоохранения Канады

более чем 8 миллиардов долларов в год. Большой вклад в экономические потери вносит пожизненная инвалидность недоношенных детей, однако масштабных популяционных исследований в настоящее время не проводится.

Инвалидность стала не только проблемой здравоохранения, но становится значительным бременем для семьи и общества. С современных позиций инвалид — пациент с устойчивыми физическими, психическими, интеллектуальными или сенсорными нарушениями, которые при взаимодействии с различными барьерами могут мешать полному и эффективному участию его в жизни наравне с другими людьми. Наблюдая за развитием недоношенных детей, врачи-неврологи в своей практической деятельности чаще используют два других термина: «задержка развития» и «нарушение развития». Следует помнить, что это два разных понятия.

*Задержка развития* — это отклонение от нормативных вех; может быть связана с задержкой когнитивного, речевого, моторного и/или социально-эмоционального развития.

*Нарушение развития* обозначает любую потерю или аномалию психологической, физиологической или анатомической структуры или функции, т. е. это отклонение от некоторой нормы в биомедицинском состоянии индивида. Заключение о выявленном нарушении дается врачами-специалистами, которые компетентно могут судить о наличии отклонений от нормы при выполнении физических и умственных функций, сопоставляя их с общепринятыми стандартами.

Инвалидность в раннем возрасте является еще одной большой проблемой, потому что почти у 90 % детей-инвалидов она впервые устанавливается в возрасте до трех лет, а в две трети случаев из них — в возрасте до одного года. При этом основная причина инвалидности — нарушение неврологического развития. Проблема инвалидности у детей и нарушения их развития в раннем и дошкольном возрасте настолько высока, что послужила основанием для выделения и развития отдельного медицинского направления с созданием центров раннего вмешательства, в которых проводится скрининг нарушений и оценка нейромоторного и психоречевого развития детей в первые три года жизни.

Недоношенные дети имеют высокий класс риска нарушений в адапционных функциях, в социально-эмоциональном развитии, успеваемости. Процент тяжелых неврологических отклонений,



в частности детский церебральный паралич, нарушение психического развития и т. д. в этой категории пациентов составляет от 12 % до 32 %. Это связано с рядом особенностей, в том числе анатомических, физиологических, таких как незавершенная миелинизация белого вещества головного мозга, наличие герминального матрикса на дне боковых желудочков, незрелость гемато-энцефалического барьера, низкий уровень ауторегуляции мозгового кровотока, терминальный тип кровоснабжения перивентрикулярной области, развитие внутримозговых кровоизлияний.

Одним из важных показателей прогноза развития ребенка является срок его гестации при рождении. По данным французских исследователей, которые провели анализ выживаемости и состояния здоровья детей, родившихся в сроке от 30 до 34 недель, было установлено, что по мере увеличения срока гестации летальность снижалась с 8,1 % до 0,4 %, а частота тяжелых повреждений белого вещества головного мозга — с 5,5 % до 1,3 %. Частота ДЦП к 5-летнему возрасту при этом составляла 6,3 % и 0,7 % соответственно, а когнитивных расстройств — 35,3 % и 25,9 %.

Реабилитация — важный способ улучшить прогноз развития детей. В одном из исследований по оценке развития недоношенных детей в постконцептуальном возрасте 40 недель было показано, что реабилитация, включающая метод Бобата, физиотерапию, лекарственные препараты, имела хорошую эффективность.

Первые 6 месяцев после рождения — это пик роста и развития мозга, нервная система младенца на этом этапе обладает высокой пластичностью, а это значит, что в этот период мозг обладает высокой способностью адаптироваться, функционально организовываться и легко подвергаться влиянию окружающей среды.

Реабилитация в широком понимании — это комплекс мер, направленных на восстановление функций и работоспособности организма при определенном заболевании, а в случаях невозможности восстановления — на его адаптацию.

Процесс формирования нервно-психических функций и овладения психомоторными навыками можно представить в виде нескольких последовательных этапов. Развитие поведенческих реакций (двигательных, перцептивных, речевых и др.) осуществляется с участием обучающих систем мозга — зеркальных систем нейронов, обеспечивающих фиксацию, сопереживание и копирование по-

веденческих реакций окружающих, а также посредством деятельности мозжечковой и стриатопаллидарной систем, автоматизирующих каждый этап обучения всех анализаторных систем конкретного организма. Непосредственно перед родами в организме матери повышается концентрация ряда эндогенных биологически активных веществ (гормональной, пептидной, липидной природы), сочетание которых представляет собой своеобразный естественный «гибернационный коктейль», проникающий через плаценту в организм плода и вызывающий у него состояние, близкое к гибернации. За счет интранатальной гибернации у плода в период прохождения через родовые пути замедляются сердечные сокращения, ослабевают или прекращаются дыхательные движения, что подтверждается ультразвуковым мониторингом. При этом возрастает устойчивость к перинатальной гипоксии и повреждению мозга, что помогает ребенку без осложнений преодолеть травмирующие события во время родов. После рождения и дегибернации ребенок остается один на один с новыми средовыми условиями: гравитация, усиленная сенсорная афферентация (зрительная, слуховая, тактильная), включение легочного дыхания, пищеварения в ЖКТ, постнатального внепуповинного кровообращения. Эти факторы вызывают резкое угнетение ряда стабильно функционировавших во внутриутробном периоде жизненно важных систем — существенные изменения в работе мозга. Травмирующие, стрессогенные воздействия первых суток жизни после рождения нельзя рассматривать лишь как негативные, поскольку они помогают выключить внутриутробные автоматизмы и навыки, которые могли бы служить препятствием для нового этапа — постнатального развития с адаптацией к качественно и количественно новым условиям среды. Лишь спустя 5–7 дней мозг вновь обретает способность принимать средовую информацию, и постепенно начинается сложный процесс приспособления ребенка к внешней среде. Данный период в ряде случаев обосновывает срок начала медицинской реабилитации для новорожденного ребенка.

Необходимо использовать самый ранний период для начала реабилитации, так как реабилитация может улучшить прогноз развития недоношенных детей. Комбинация тактильного воздействия в виде прикосновения и усиленной виртуальной стимуляции может повлиять на зрелость работы головного мозга, что было продемонстрировано в сравнительном исследовании, в котором дети в группе

вмешательства показали более высокие способности в спонтанных и целенаправленных движениях глаз, реакции прослеживания и фиксации взгляда.

Преждевременные роды происходят в 11,1 % случаях от всех родов в мире, из которых 10 % являются очень недоношенными детьми (гестационный возраст 28–31 неделя) и 5 % — крайне недоношенными (гестационный возраст < 28 недель). Это составляет почти 15 миллионов детей ежегодно с тенденцией к увеличению, что объясняется усовершенствованной репродуктивной технологией, которая часто связана с многоплодной беременностью, увеличением возраста матери и изменениями в клинической практике, такими как рост частоты экстренного кесарева сечения по показаниям матери или плода, а также другими факторами.

За последнее десятилетие два мета-анализа предоставили данные о результатах двигательных поражений у недоношенных детей. Один из них был выполнен Mwaniki et al., в который вошли статьи с 1966 по 2011 гг. Они сообщили о средней распространенности ДЦП, двигательных, когнитивных и общих нарушений развития нервной системы у недоношенных детей, соответственно 11,6 %, 18,9 %, 20,7 % и 27,9 %. Другой метаанализ был проведен Oskui (2013), в которых вошли статьи с 1985 по 2011 гг.; результаты показали, что суммарная распространенность ДЦП составила 14,5 % и 11,2 % у детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела соответственно.

У недоношенных новорожденных перинатальные поражения головного мозга, такие как внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция, являются ведущими причинами формирования неврологического дефицита и инвалидирующих расстройств. Вопросы диагностики, лечения и профилактики внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных новорожденных на сегодняшний день не теряют свою актуальность. ВЖК является основным осложнением недоношенности (до 30–60 %), у доношенных новорожденных они развиваются только в 3–5 % случаев. Причины ВЖК очень разнообразны, и реализоваться они могут на протяжении пренатального, перинатального и постнатального периодов. Нарушение мозгового кровотока, незрелость герминативного матрикса сосудистой системы и нарушения коагуляции являются тремя основными патогенетическими механизмами разви-

тия ВЖК. ВЖК, перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) инициируется в перивентрикулярном зародышевом (герминативном) матриксе, который расположен под желудочковой эпендимой. Эта перивентрикулярная область избирательно уязвима для кровотечений у недоношенных детей преимущественно в первые 48–72 часа постнатальной жизни.

Учитывая анатомо-физиологические особенности недоношенных новорожденных, интерпретацию имеющихся отклонений в развитие как результат недостаточного срока гестации, нозологический диагноз и патология ЦНС верифицируется во втором полугодии жизни или в первые два года жизни. Поздняя диагностика двигательных или психоречевых нарушений приводит к поздней терапии и медицинской реабилитации на этапах уже сформированных стойких изменений в функционировании ЦНС. Высокая социальная дезадаптация вследствие ДЦП, эпилепсии и других стойких неврологических нарушений у детей с анамнезом недоношенности определяет чрезвычайную актуальность изучаемой проблемы и обосновывает поиск новых методов раннего прогнозирования нарушений ЦНС и их последствий, ранней диагностики с установлением комплекса ранних предикторов, наличие которых с высокой вероятностью будет определять развитие психоневрологической патологии в раннем возрасте и даст возможность повлиять на исход за счет превентивного оказания медицинской помощи на этапах первых месяцев жизни. Таким образом, на сегодняшний день проблема своевременной диагностики, прогнозирования исходов и превентивная направленность медицинских мероприятий у недоношенных детей с внутричерепными кровоизлияниями приобретает особое значение и требует комплексного подхода в реабилитации. В настоящее время остро встал вопрос о наиболее оптимальной и эффективной организации постнатального ведения недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями, решение которого позволит значительно снизить риск тяжелых осложнений и инвалидности.

**Реабилитационный прогноз и потенциал.** Широко применяемый термин «реабилитационный прогноз» (РП) носит качественные характеристики, не унифицированы его определяющие признаки, не имеет количественных параметров, интерпретируется в зависимости от опыта врача-специалиста, т. е. является субъективным выводом врача о предполагаемой возможности реализации реабилитацион-

ного потенциала при полноценном применении существующих реабилитационных методик у конкретного индивида.

В структуре РН можно выделить две основные составляющие. Саногенетический потенциал определяется вероятностью выздоровления либо компенсации утраченных структурных и функциональных нарушений, т. е. улучшения биологического статуса пациента. Потенциал социализации отражает возможность реинтеграции пациента в общество и восстановления либо приспособления к выполнению бытовых и профессиональных видов деятельности. При этом социальная составляющая реабилитационного потенциала имеет большее прогностическое значение для определения РП в сравнении с биологической составляющей.

В настоящее время применяемый термин РП носит качественные характеристики, не унифицированы его определяющие признаки, не имеет количественных параметров, интерпретируется в зависимости от опыта врача-специалиста, т. е. заключение о РП является субъективным выводом врача о предполагаемой возможности реализации реабилитационного потенциала при полноценном применении существующих реабилитационных методик у конкретного индивида.

РП определяется двумя компонентами: непосредственно реабилитационным потенциалом и возможностями применения необходимых для него способов реабилитации. Для определения необходимости и целесообразности применения реабилитационных методик необходимо установление варианта реабилитационного прогноза: благоприятного, сомнительного либо неблагоприятного. Вариант реабилитационного прогноза определяет вероятную эффективность проведения реабилитации в отношении конкретного пациента.

Также для определения перспективы и направления реабилитационных мероприятий важным является оценка реабилитационного потенциала (РПТ) ребенка. РПТ — это комплекс соматических и психофизических характеристик пациента, факторов социальной среды, позволяющих в той или иной степени реализовать его потенциальные возможности.

Таким образом, на современном этапе разработан порядок проведения экспертно-реабилитационной диагностики пациентов с различными заболеваниями и определены ее критерии. Однако применение существующего подхода к недоношенным детям требует пересмотра в связи с трудностями экстраполяции на когорту

преждевременно рожденных детей, у которых имеется большое количество анатомо-функциональных особенностей в зависимости от срока гестации при рождении и в первые месяцы постнатальной жизни.

Заключение о РП и РПТ выносится на основании комплексной качественной оценки имеющихся нарушений основных категорий жизнедеятельности ребенка в соответствии с функциональным классом. Однако у недоношенных детей имеется структурно-функциональная незрелость ЦНС и незавершенность становления моторных, психических и социальных функций, что значительно влияет на неопределенность прогноза в отношении возможности реализации этих функций в перспективе, особенно прогноз затруднителен в первые 3–6 месяцев жизни, когда клинических проявлений неврологической патологии еще нет.

В отличие от взрослого, организм ребенка развивается, и в процессе его реабилитации обеспечивается не только восстановление, но и дальнейшее возрастное развитие всех органов и функциональных систем.

**Медицинская абилитация. Абилитационный прогноз недоношенных. Абилитационный потенциал недоношенных.** По нашему мнению, у недоношенных детей целесообразно и оправдано применять термин «абилитация» — система мероприятий, направленных на развитие у ребенка функций, изначально отсутствующих или нарушенных, на предотвращение появления у преждевременно рожденного ребенка неврологических нарушений, ограничений жизнедеятельности или уменьшение степени их выраженности.

Качественное определение РП недоношенным новорожденным затруднено, поскольку преждевременно рожденные дети в первые месяцы могут не иметь значимых отклонений в неврологическом статусе, особенно поздние недоношенные, и в ряде случаев, например ближе к периоду становления функции координации (8–10–12 месяцев), констатируется её нарушение. В этой связи заключение о состоянии общего неврологического статуса недоношенного ребенка необходимо основывать не на разрозненной, а единой оценке систем, участвующих в дальнейшем развитии организма.

Таким образом, на современном этапе не достаточен порядок проведения экспертно-реабилитационной диагностики недоношенных детей, включающий качественное определение реабилитационного прогноза и реабилитационного потенциала, которые имеют

исключительно описательный характер без четких опорных критериев и признаков, на которых основывается вывод о прогнозе.

**Абилитационный прогноз и потенциал.** По нашему мнению, экспертно-реабилитационная оценка у недоношенных детей в неонатальном периоде и первые месяцы жизни представляет собой большие трудности, с этих позиций обоснованно и целесообразно для категории недоношенных детей ввести термин «абилитационный потенциал» (АП) и использовать его с момента рождения до раннего возраста.

Учитывая влияние срока гестации при рождении и степени тяжести внутрочерепного кровоизлияния на отдаленные неврологические последствия с формированием двигательных, психических, речевых нарушений, в том числе тяжелых с развитием инвалидности, разработана программа абилитационных мероприятий для системы комплексного наблюдения, с оценкой абилитационного прогноза как на этапе неонатального периода, так и в первые месяцы жизни, который определяет сроки лечения и реабилитации недоношенных детей. Для оптимизации работы в этом направлении нами разработан унифицированный интегрированный показатель, позволяющий комплексно (с учетом показателей неонатального периода и отдаленных психоневрологических нарушений в отдаленном периоде раннего возраста) оценить состояние ребенка и спрогнозировать потенциальные возможности под влиянием абилитации, который получил название «**абилитационный прогноз недоношенных**» (АПН).

АПН представляет собой предполагаемую возможность реализации абилитационного потенциала недоношенного ребенка при полноценном применении существующих абилитационных и реабилитационных методик у конкретного индивида и определяется двумя компонентами: непосредственно абилитационным потенциалом и возможностями применения необходимых для него способов абилитации и реабилитации.

Определение АПН является базовым компонентом разработки индивидуальной программы комплексной медицинской абилитации, разработки критериев их эффективности, разработки проекта стандартов её оказания и создания системы контроля качества предоставленных услуг.

АПН нами разработан на основе реабилитационного прогноза, научно обоснован, имеет преимущества, в частности, дает возмож-

ность унифицированного подхода в оценке данного прогноза не только врачами-реабилитологами, но врачами-педиатрами, врачами-неонатологами, врачами-неврологами. Кроме того, на основании итоговой суммы признаков показателя АПН определяется срок и тактика выполнения медицинской абилитации, что актуально для практического здравоохранения, поскольку в отношении недоношенных детей применяется «щадящий подход» с исключением всех возможных сенсорных, тактильных воздействий в первые месяцы жизни вплоть до периода появления явных неврологических отклонений в 6–9 месяцев. Таким образом, с учетом разработанного АПН, имеющего балльную оценку в соответствии с установленными в ходе исследования признаками, унифицировано определяется отдаленный прогноз по неврологическим нарушениям и регламентируется срок начала проведения медицинской абилитации.

Применение разработанного метода обеспечит клиническую, экономическую эффективность, приведет к снижению частоты неврологических нарушений и инвалидности по классу нервных болезней в раннем возрасте у детей с недоношенностью, имевших неонатальные внутричерепные нетравматические кровоизлияния, а также позволит улучшить качество жизни недоношенных детей.

В рамках НИР (№ госрегистрации 20212892) «Разработать метод медицинской реабилитации недоношенных детей с внутричерепными кровоизлияниями и психоневрологическими нарушениями в грудном и раннем возрасте» (сроки исполнения 01.01.2021–31.06.2023 гг.), выполняемой в рамках задания ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Экспертиза, реабилитация, качество оказания медицинской помощи» на 2019–2023 годы, соответствующей приоритетным направлениям, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. № 166 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь», проведены клинические исследования по изучению медицинской абилитации и реабилитации в популяции недоношенных детей по изучению частоты и структуры психоневрологических нарушений, которые формируются в первые годы жизни у детей с разным сроком недоношенности и неонатальными внутричерепными кровоизлияниями, разработан метод медицинской абилитации и реабилитации, основанный на определении абилитационного прогноза недоношен-



ных в неонатальном периоде и первые месяцы жизни постнатально, сформулированы показания для применения в детском возрасте.

В отличие от организма взрослого человека, у недоношенного ребенка продолжают процессы пролиферации и миелинизации ЦНС. Структурно-функциональная незрелость ЦНС и незавершенность становления моторных, психических и социальных функций организма в детском возрасте являются основными причинами неопределенности прогноза в отношении возможности их развития и становления в перспективе. Особенно важное значение данный фактор имеет у детей 1–2 года жизни.

Нейропластичность — универсальное свойство нервной системы, степень выраженности которого обратно пропорциональна степени зрелости клеток ЦНС. Возможность формирования новых, не имевшихся до этого психических и физических функций у детей реализуется за счет нейропластичности сохранных структурно-функциональных образований и, в частности, за счет активной миелинизации, пролиферации, синаптогенеза и др.

Срок гестации при рождении, соответственно степень зрелости клеток и структур ЦНС, а также наличие сопутствующих при недоношенности внутричерепных кровоизлияний могут являться основополагающими для определения неврологического развития в первые годы жизни.

Безусловно, чем меньше срок гестации при рождении, тем выше риск реализации структурных, функциональных нарушений и генетических аномалий у недоношенного ввиду возможно более сильных экзо- и эндогенных факторов воздействия на систему мать–плод, которые и привели к преждевременному рождению.

Показатель АПН дает возможность унифицированного подхода в оценке данного прогноза не только врачами-реабилитологами, но и врачами-педиатрами, врачами-неонатологами, врачами-неврологами, кроме того, на основании итоговой суммы признаков показателя АПН определяется выбор сроков и тактики выполнения медицинской абилитации.

Для определения необходимости и целесообразности применения методик необходимо установить вариант абилитационного прогноза. До настоящего времени использовали качественные характеристики прогноза: благоприятный, сомнительный или неблагоприятный. Вариант реабилитационного прогноза определяет вероятную эффек-

тивность проведения реабилитации в отношении конкретного пациента. С учетом результатов монофакторного анализа факторов риска по развитию неврологических нарушений в отдаленном периоде у недоношенных детей нами разработаны количественные критерии абилитационного прогноза, при этом каждому значению признака присвоено балльное значение, при этом каждый признак измеряется с помощью единой шкалы. В зависимости от составляющей наличие проблемы может означать нарушение, ограничение или ограничение возможности, препятствие и возрастание балла с 0 до 5 баллов в шкале показывает увеличение выраженности нарушений.

Шкала, включающая признаки АПН представлена в табл. 5.1.

*Таблица 5.1*

**Шкала абилитационного прогноза недоношенных детей  
по развитию неврологических нарушений**

<b>Признак абилитационного прогноза</b>	<b>Баллы</b>
Гестация	0 — нет недоношенности 1 — 34–36 недель 2 — 32–33 недели 3 — 29–31 недели 4 — 27–28 недель 5 — 26 недель и ниже
Внутричерепные кровоизлияния	1 — отсутствуют 2 — ВЖК 1 степени 3 — ВЖК 2 степени 4 — ВЖК 3 степени 5 — ВЖК 4 степени и другие внутричерепные кровоизлияния
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	1 — отсутствуют изменения 2 — стадия переходных перивентрикулярных плотностей 3 — ПВЛ 2 стадия 4 — ПВЛ 3 стадия 5 — ПВЛ 4 стадия или диффузное повреждение белого вещества мозга
Судороги в неонатальном периоде	1 — отсутствуют 2 — симптоматические в первый час после рождения 3 — в первые сутки рождения 4 — в неонатальном периоде 5 — эпилепсия

<b>Признак абилитационного прогноза</b>	<b>Баллы</b>
Внутриутробные инфекции (ВУИ)	1 — отсутствует 2 — врожденная пневмония 3 — ВУИ с поражением нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит) 4 — сепсис 5 — сепсис, некротический энтероколит, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИВЛ	1 — не требовалось проведение 2 — до 7 дней 3 — 8–5 дней 4 — 16–29 дней 5 — 30 дней и более
Шкала Апгар, балл на 5 минуте	1 — 7–10 баллов по Апгар 2 — 6–5 баллов 3 — 3–4 балла 4 — 1–2 балла 5 — 0 баллов

В ходе исследования все дети перед проведением медицинской реабилитации должны быть проконсультированы специалистами согласно формализованного списка (врач-педиатр, врач-детский невролог, врач-реабилитолог) с вынесением клинического заключения и соответствующего ему балльного значения, а также подсчетом итогового балла, представляющего интегрированный показатель абилитационного прогноза недоношенных.

В ходе статистического исследования установлены границы в баллах для каждого из уровней абилитационного прогноза, результаты представлены в табл. 5.2.

*Таблица 5.2*

**Характеристика АПН в соответствии с итоговым баллом показателей**

<b>АПН</b>	<b>Благоприятный</b>	<b>Сомнительный</b>	<b>Неблагоприятный</b>
Баллы	7–11	12–16	17–35

Результаты нашего исследования показали, что выделение количественного интегрального показателя АПН для недоношенных детей обоснованно, поскольку появляется возможность суммировать клинические характеристики экспертных заключений и выражать значение показателя в количественной оценке. Принципиально

важным является факт, что АПН разработан на основании качественного РП, детализирует реабилитационный прогноз и дает возможность унифицированного подхода для врачей-специалистов всех уровней оказания медицинской помощи недоношенным детям.

Схема алгоритма медицинской реабилитации недоношенных новорожденных с ВЧК в неонатальном периоде с учетом факторов риска психоневрологических нарушений в раннем возрасте и реабилитационного прогноза представлена на рис. 5.1.

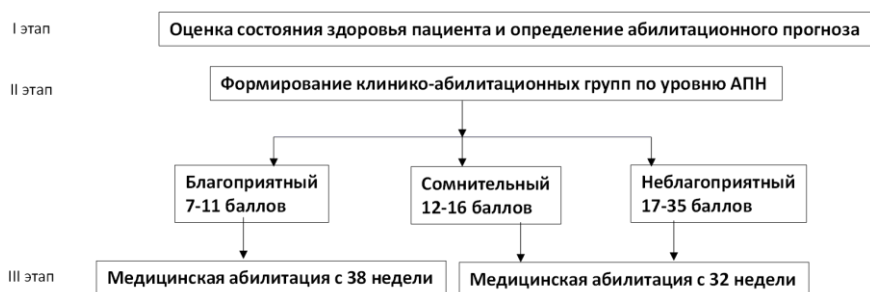


Рис. 5.1. Схема алгоритма начала медицинской реабилитации недоношенных детей

АПН необходимо учитывать для определения сроков начала мероприятий медицинской реабилитации, так как в настоящее время не достигнуто однозначного понимания оптимальности медицинской реабилитации и сроков начала проведения реабилитационных мероприятий для недоношенных детей в зависимости от срока гестации при рождении.

Абилитационный потенциал недоношенных детей представляет собой комплексную оценку состояния здоровья, включающую в себя срок гестации и характеристику течения неонатального периода (постконцептуальный возраст до 44 недель) и диагностических экспертно-реабилитационных показателей, характеризующих степень нарушений наиболее часто страдающих при недоношенности органов и систем, ранжированных в баллах. Уровень реабилитационного потенциала позволяет оценить интегрированную ответную реакцию организма недоношенного ребенка на проводимую комплексную терапию, включающую помимо реабилитации и одновременное лечение сопутствующих недоношенности осложнений (например, ВЖК, постгеморрагической гидроцефалии) и реабилитацию его последствий.

Изучение абилитационного статуса и уровня абилитационного потенциала, согласно системе на контрольном этапе, показало, что базовые критерии абилитационного потенциала для недоношенных детей с неонатальными внутрочерепными кровоизлияниями можно разделить на 3 группы, перечень включает:

1. Клинические:

- степень гестации при рождении: до 28 недель, от 28 до 31 недель, 32–33 недели, от 34 до 37 недель (36 недель 6/7);
- энцефалопатия недоношенных в неонатальном периоде;
- наличие неонатальных и/или эпилептических приступов, оценка нейрофункционального состояния головного мозга;
- оценка сенсорных функций (зрение, слух — аудиологическое обследование);
- оценка психоэмоциональных функций (ориентировочно-познавательные реакции, ответная психоэмоциональная реакция);
- оценка доречевого развития и речевого развития, коммуникативных и поведенческих функций;
- оценка двигательной функции (мышечной силы, наличие парезов);
- оценка позотонических рефлексов и их эволюционного регресса в соответствии с возрастными нормами;
- оценка координации (удерживание головы в вертикальном положении, статическая координация — сидение, стояние, ползание ходьба), выраженность нарушений статодинамической функции;
- коморбидные заболевания (врожденный порок сердца, бронхолегочная дисплазия и зависимость от кислорода, некротизирующий энтероколит недоношенных в анамнезе, белково-энергетическая недостаточность);

2. Анатомические. Состояния структур головного мозга:

- нейросонография (степень ВЖК, степень ПВЛ, гидроцефалия) в неонатальном периоде и 3 месяца постнатально;
- доплерометрия (индекс резистентности по передней мозговой артерии) в неонатальном периоде и 3 месяца постнатально;
- МРТ головного мозга (по показаниям);
- электроэнцефалография;

3. Социальные:

- социально-медицинские факторы: уровень дохода семьи, ребенок от многоплодной беременности;

– социально-психологические факторы: степень принятия родителями проблемы возможных неблагоприятных неврологических исходов и необходимости активной абилитации на протяжении двухлетнего периода, активное взаимодействие родителей с врачом и выполнение рекомендаций (комплаентность).

**Медицинская абилитация: подходы у недоношенных детей.**

Целью абилитации является формирование и развитие новых навыков, отсутствующих на момент проведения мероприятий восстановительного лечения. Цель реабилитации — восстановление утраченных, ранее имевшихся функций. В этой связи формируются разные подходы и возрастные категории пациентов для этих двух видов медицинской помощи.

При абилитации необходимо стимулировать недостаточно сформированные функциональные системы путем локального средового воздействия на мозг через активизацию органов чувств. Необходимо использовать методику комплексной медицинской абилитации с многовекторным воздействием, направленным на активизацию функционирования систем организма недоношенного ребенка, имеющих максимальный риск нарушения или уже нарушенных вследствие недоношенности и перинатального поражения ЦНС, связанного с преждевременным рождением. Мозг получает информацию от главных органов чувств: зрение, слух, осязание, обоняние, вкус (оромандибулярная зона), что легло в основу разработанной медицинской абилитации для недоношенных детей, схема мультимодального воздействия представлена на рис. 5.2.

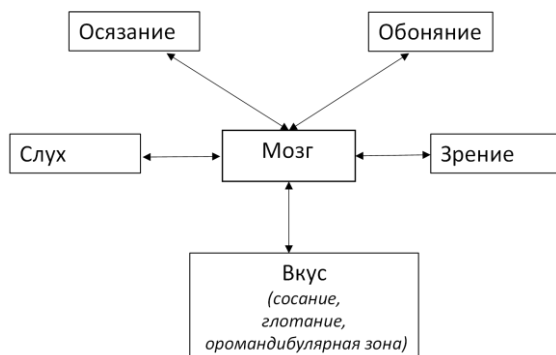


Рис. 5.2. Схема мультимодального воздействия при медицинской абилитации для недоношенных детей

Нервно-психическое развитие ребенка — сложный многофакторный процесс, на каждом этапе которого тесно взаимодействуют эндогенные генетически детерминированные и экзогенные средовые факторы. Глотание — один из наиболее ранних и сложных поведенческих актов, который должен быть у ребенка уже с момента рождения. Полноценный акт глотания формируется у плода примерно к 34–36 неделям внутриутробно, этот срок обусловлен в том числе окончанием процесса синаптогенеза и миелинизации структур ствола головного мозга, в котором располагаются дыхательный и глотательные центры, а также повышением активности ядер пяти пар черепно-мозговых нервов, участвующих в акте глотания. В реализации эффективного глотания и хорошей координированности данного процесса участвуют 5 пар черепно-мозговых нервов и 31 пара мышц. При этом вовлекаются в процесс множество элементов на разных уровнях нервной и мышечной системы, которые функционируют согласованно по времени и скорости, и задействуются области, участвующие в процессе дыхания. Координация актов дыхания и глотания необходима для предотвращения попадания пищи в дыхательные пути и достигается этот процесс за счет глотательного апноэ длительностью 0,6–2 секунды. Преждевременные роды являются одной из причин развития расстройств кормления и глотания, при этом длительность этих нарушений и их частота может зависеть от многих факторов. Сопутствующие недоношенности коморбидные расстройства, такие как дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, проблемы с сердцем, приводящие к апноэ и брадикардии, некротизирующий энтероколит и неврологические расстройства могут также неблагоприятно влиять на глотание и кормление, однако основной причиной нарушения глотания у недоношенных детей является незрелость их нервной системы. Благодаря состоявшемуся сосательному поведению ребенок становится неотъемлемой частью матери.

Комплексная медицинская абилитация должна включать в первые месяцы постнатальной жизни следующие мероприятия:

– образование мам — заключается в том, чтобы научить родителей понимать сигналы общения своих младенцев, проводить тактильную и кинестетическую стимуляцию, рекомендуемые игрушки для обогащения развития и различные положения для стимуляции ребенка и общения с ним, развивая навыки антигравитации;

– слуховое воздействие — голос матери, который сопровождается мероприятием медицинской абилитации (при этом мама ребенка должна разговаривать с ребенком тихим мелодичным голосом всю процедуру);

– укладки «гнездование» — первые недели укладки выполняются в позе «внутриутробного пребывания»;

– тактильное воздействие — каждая стимуляция состоит из 10-минутной медленной тактильной стимуляции ребенка с поглаживанием обеими руками с умеренным давлением, во время тактильной стимуляции ребенка укладывают на спину, далее проводится 4-минутная кинестетическая стимуляция с выполнением пассивных движений в бедре, колене, лодыжке, плече, локте, запястье; проводятся сеансы стимуляции 2 раза в день по крайней мере через 30 минут после кормления и через 2 часа после предыдущего в течение 10 дней в течение 15-дневного периода; особенность мероприятия в её последовательности — активизация зон «рука–нога» сначала правой стороны, затем левой;

– орально-моторное воздействие — ватный тампон смачивают физиологическим раствором и протирают по внешней стороне щеки по направлению от угла рта до корня уха, затем область между носом и верхней губой, далее другим смоченным тампоном аналогичные движения выполняются с внутренней стороны щеки и десен; для стимуляции языка и сосательного рефлекса выполняется несколько движений на область языка (слегка надавливая), инициируется продвижение кончика языка наружу, несколько раз приподнимая язык, необходимо стимулировать и завершать поглаживающими движениями области перед ухом и щеки;

– для сенсорной стимуляции использовать красные шарики, которые двигают перед глазами на расстоянии примерно 20 см, чтобы привлечь внимание и стимулировать способность ребенка отслеживать, в течение сеанса звучит фоном голос матери, играет музыка, чтобы стимулировать способность отслеживать и слышать одновременно, время воздействия составляет до 20–25 минут;

– метод «кенгуру» — позволяет снизить стресс, тесный тактильный контакт с матерью активизирует и процессы стимуляции обоняния (ребенок чувствует запах матери и молока, при отсутствии голода — успокаивается), данный метод также способствует



взаимодействию, привязанности между младенцем и матерью, которые необходимы для эмоционального и социального контакта;

– метод сухой иммерсии, начинают с 30 минут, увеличивая до 60 минут в день, периодичность — один раз в день, курс составляет от 10 до 15 процедур.

После 44 недель ПКВ выполняется физиотерапия, рефлексотерапия, массаж, гимнастика.

Контрольным этапом обследования является осмотр врача-невролога в возрасте 1 года (должен быть скорректирован с учетом срока гестации).

В ходе нашего исследования было установлено, что во всех случаях начала проведения медицинской реабилитации в сроке после 40 недель ПКВ недоношенные дети в возрасте 2 лет имели неврологические нарушения (100 %), что доказывает необходимость начала реабилитации до указанного возраста.

Таким образом, система медицинской реабилитации недоношенных детей должна включать показатель АПН детей и оптимальные сроки начала медицинской реабилитации в зависимости от уровня АПН.

При проведении медицинской реабилитации и реабилитации недоношенных детей необходимо отдельно выделять неонатальный этап, который в отличие от доношенных детей длится не 28 дней, а включает в себя период гестационного возраста до доношенного срока (40 недель) и 4 недели (28 дней), соответствующий неонатальному периоду доношенных. Например, если срок гестации при рождении составил 29 недель, то с учетом его скорректированного возраста неонатальный период будет длиться 15 недель постнатальной жизни (40 недель доношенная беременность – 29 недель при рождении = 11 недель. И к 11 неделям + 4 недели неонатальный период = 15 недель).

Таким образом, неонатальный период при разных сроках гестации будет разный по длительности. Данный подход применяется в неонатологии для оценки развития недоношенных детей.

Особенностью развития недоношенных детей является процесс динамического приобретения новых навыков с разной скоростью. Это относится ко всем этапам моторного развития, формирования статической и динамической координации, становления ходьбы, психологического взаимодействия с окружающими и требует проведения анализа функционального состояния и воздействия не

только на психическую и неврологическую сферы, но и органы чувств, участвующих в процессе развития (в первую очередь органы зрения и слуха, со стороны которых часто имеются нарушения при недоношенности, но проявляются клинически лишь спустя несколько месяцев после рождения).

Нейромоторное здоровье является важнейшим субстратом развития и обучения младенцев. Множество факторов окружающей среды и медицинских обстоятельств влияют на моторное развитие во многих областях. Экспериментальные исследования показывают, что обогащение окружающей среды является наиболее частым методом индукции нейропластичности. Использование обогащенной среды в эксперименте при перинатальном поражении головного мозга вызывает структурные изменения головного мозга, включая увеличение объема мозга, а также улучшения в приобретении когнитивных, двигательных и поведенческих навыков. В исследованиях показано, что тактильная стимуляция или сенсорное обогащение улучшают когнитивные, моторные, зрительные функции.

При разработке медицинской абилитации необходимо учитывать ПКВ недоношенных детей и сенсорные периоды, в которых должны активизироваться функции, соответствующие данному постконцептуальному возрастному периоду, поскольку избирательное воздействие в эти периоды поможет быстрее сформировать новые навыки.

Медицинская абилитация при нетравматических внутрочерепных кровоизлияниях у недоношенных новорожденных не должна рассматриваться как абсолютное противопоказание, поскольку начало ее проведения в неонатальном периоде может уменьшить частоту неблагоприятных исходов и возможно снизить частоту или объем поражения ПВЛ. Вопрос о возможности проведения реабилитационных мероприятий у недоношенных детей остается открытым, поскольку врачи-неонатологи применяют при выхаживании недоношенных принцип ограничения любой стимуляции, включая манипулятивные техники воздействия, в том числе из-за сопутствующих недоношенности состояний — бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных. Но при этом проведение медицинской абилитации в неонатальном периоде и её воздействие на динамику состояния недоношенных и их неврологического развития при отсутствии указанных нарушений тоже не изучалось.

В связи с разработкой новых медицинских технологий, позволяющих выхаживать детей с крайней степенью недоношенности, сочетанными нарушениями, особое значение приобретает лечение, направленное на восстановление или максимально возможную адаптацию нарушенных функций ребенка и обеспечение высокого качества жизни пациентов с перинатальной патологией и её последствиями в раннем и отдаленном периодах. В основе развития перинатальных поражений центральной нервной системы лежат разнообразные факторы, влияющие на плод в антенатальном периоде, интранатально и в неонатальном периоде. Воздействие внутриутробных инфекций, метаболических нарушений и др. экзогенных и эндогенных факторов оказывают неспецифическое повреждающее воздействие на нервную систему плода и приводят к гипоксии, развитие которой в свою очередь запускает комплекс гемореологических, микроциркуляторных, метаболических расстройств, способствуя развитию кровоизлияния, ишемии, формированию лейкомаляции вещества головного мозга. Также большое значение имеет невынашивание, поскольку недоношенный ребенок в большинстве случаев ещё не готов к процессу родов и по сравнению с доношенными получает значительные повреждения. К интранатальным повреждающим факторам относят патологические воздействия в период родов, неизбежно сказывающиеся на функционировании нервной системы ребенка: отсутствие или слабая выраженность схваток, стремительные роды, применение ручных родовспомогательных приемов, обвитие плода пуповиной, несоответствие размеров плода и таза, также группой риска в отношении интранатальных повреждений являются недоношенные дети и дети с малой или слишком большой массой тела. В генезе постнатальных повреждений центральной нервной системы наибольшую роль играют инфекции (энцефалиты, менингоэнцефалиты, вентрикулиты и др.), травмы и другие факторы.

Вне зависимости от причины гипоксии вторично возникают расстройства дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, которые усугубляют нарушения обменных процессов и увеличивают расстройства центральной и периферической гемодинамики, создавая предпосылки к внутрочерепному кровоизлиянию. При тяжелых перинатальных поражениях, в последующем приводящих к инвалидности, особое место занимают эпилепсия, детский церебральный

паралич, нарушение развития, гипотония центрального генеза. Частота развития отдаленных последствий зависит от степени выраженности повреждений. Так, по данным литературы, до 80 % детей, выживших после тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии, имеют серьезные осложнения, 10–20 % — средне-тяжелые, а доля здоровых составляет лишь порядка 10 %. Результаты исследований детей после энцефалопатии средней степени тяжести показывают, что порядка 30–50 % имеют серьезные долгосрочные осложнения, 10–20 % имеют небольшие отклонения, а по данным катмнестического исследования установлено, что даже в отсутствии явных симптомов повреждения мозга и очевидных неврологических симптомов в периоде новорожденности в дальнейшем у таких детей могут наблюдаться значительные трудности обучения — 15–20 %.

Лечение и реабилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы определяется ведущим клинико-неврологическим синдромом, его морфологической основой (ишемия, кровоизлияния), тяжестью общего состояния ребенка, а также периодом заболевания. Терапия, проводимая на этапе неонатального периода, может и должна рассматриваться как часть этапной комплексной реабилитации, кроме того, в отношении детей 1-го года жизни целесообразно говорить не о реабилитации, а об абилитации, т. е. воздействиях, направленных не столько на восстановление утраченных функций, сколько на формирование возрастных навыков, которые могут быть нарушены из-за возникших нарушений, но из-за возраста ещё не проявленных.

Лечение и реабилитация должны быть комплексными, с использованием различных средств и методов терапии. Постнатальный онтогенез предполагает этапное становление навыков и умений, следовательно, динамическое изменение клинико-неврологических синдромов в разные возрастные периоды также требует непрерывности и этапности в проведении реабилитационных мероприятий и преемственности между различными этапами реабилитации. Лечение детей с последствиями перинатального поражения могут быть условно разделены на медикаментозные (фармакологические) и немедикаментозные. Не преуменьшая роли индивидуально подобранной посиндромной фармакологической терапии, следует учитывать, что для новорожденных детей проконтролировать эффективность применения ряда медикаментов сложно вследствие

анатомио-физиологических особенностей и особенностей фармакодинамики. К немедикаментозным реабилитационным мероприятиям для детей с последствиями перинатального поражения первого года жизни относят лечебный массаж, гимнастику, тонкий пальцевый тренинг, терапию по Войту, методику Бобат, упражнения в воде и гидромассаж, методику светотерапии, лечение «положением» (специальные укладки). Данные виды восстановительного лечения давно используются в реабилитации и рассматриваются в рамках классических традиционных методов воздействия. В последнее время помимо традиционных подходов в медицинской реабилитации особый интерес вызывают новые направления, такие как введение стволовых клеток, и разработки, которые давно и широко применялись в космической медицине для подготовки летного состава и изучения эффектов и воздействия невесомости, микрогравитации на организм и системы его функционирования.

**Сухая иммерсия.** Гравитация является постоянно действующей силой на окружающие объекты, а одним из наиболее важных компонентов силы тяжести на организм человека является гидростатический компонент давления крови и других биологических жидкостей. В соответствии с направлением вектора силы тяжести происходит перераспределение жидкостных сред организма, что приводит к изменению показателей общей гемодинамики и других органов и систем. Поскольку невесомость в лабораторных условиях воспроизвести сложно, для изучения её влияния на организм используются модели. Существующие модели подразделяются на воспроизводящие первичные эффекты невесомости (патогенетические) и соответствующие промежуточным или конечным эффектам микрогравитации (симптоматические). К основным патогенетическим моделям относят длительное пребывание человека в горизонтальном или антиортостатическом положении, вывешивание тела (или его сегментов). Наиболее распространенными наземными методами, используемыми для имитации космического полета человека, являются водное погружение и сухое, которое выполняется путем погружения в водную среду без прямого контакта с ней, применяя непроницаемый тканевой барьер между объектом и водой, такой метод получил название сухой иммерсии. Симптоматическими моделями являются: укачивание на различных стендах, вызывающих болезнь движения, искусственная дегидратация организма или прием

диуретиков, воспроизводящих ортостатическую гипотонию. Патогенетические модели, в том числе сухую иммерсию, применяют, когда необходимо воспроизвести комплекс реакций организма на невесомость. Невесомость и микрогравитация оказывают на организм системное воздействие, влияя на работу сердечно-сосудистой системы, в том числе гемодинамику и микроциркуляцию, а также на дыхательную, скелетно-мышечную системы и др. В исследованиях, проводимых с участием космонавтов и лётного состава, было установлено, что исчезновение гравитационных давлений в тканях и кровообращении человека приводит к немедленным последствиям и долгосрочным последствиям, которые хорошо документированы, но все же не полностью понятны, а порой парадоксальным. В ранних исследованиях было показано, что в невесомости основным этиологическим фактором, приводящим к возникновению циркуляторных расстройств, перестройке нейрогуморальных механизмов, изменению гемо- и кардиодинамики, является смещение жидкостных сред организма в краниальном направлении. В связи с этим одним из важных направлений изучения адаптации к условиям невесомости является вопрос о динамике центрального венозного давления (ЦВД) как основного фактора, инициирующего компенсаторные сердечно-сосудистые и нейрогуморальные механизмы, приводящие к увеличению сердечного выброса, увеличению экскреции почками жидкости и электролитов и уменьшению объема циркулирующей крови. Наблюдения, выполненные в ходе экспериментов с имитацией эффектов невесомости (антиортостатическая гипокинезия, водная или «сухая» иммерсия), выявили повышение ЦВД и сердечного выброса, давления крови в левом и правом предсердиях, увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка. В связи с этим длительное время доминировало мнение, что увеличение ЦВД в начальном периоде адаптации к невесомости является определяющим фактором для активации компенсаторных сердечно-сосудистых и нейрогуморальных реакций. Однако новые медико-физиологические данные, полученные на орбитальных станциях, позволили выявить иные закономерности в реакциях сердечно-сосудистой системы и пересмотреть уже сложившиеся концепции. Измерения ЦВД у космонавтов с использованием современных косвенных и прямых методов в условиях реальной невесомости обнаружили, что в начальном периоде адаптации происходит снижение

ЦВД, а не его повышение, как предполагалось ранее. Вместе с тем известно, что снижение ЦВД должно сопровождаться уменьшением объема сердечного выброса. Однако, как показали результаты обследований космонавтов в первые часы пребывания в невесомости, несмотря на снижение ЦВД, увеличивается ударный и минутный объем сердца. Таким образом, в начальном периоде невесомости складывается ситуация, при которой, несмотря на центральную гиперволемию, ЦВД снижается, но ударный объем и сердечный выброс увеличиваются. Существующие в литературе гипотезы для интерпретации этого физиологического состояния базируются на принципиально различных механизмах. Таким образом, механизмы, происходящие со стороны функционирования ряда органов и систем в условиях микрогравитации, продолжают обсуждаться и изучаться.

В настоящее время метод сухой иммерсии является основной технологией, которая не только используется в космической физиологии и медицине, в целях подготовки и реабилитации астронавтов, но и стала внедряться в клиническую практику с помощью специально разработанных кроватей с системой, воспроизводящей эффекты антигравитации.

Метод «сухого» погружения был впервые предложен для подготовки лётного состава в начале 1970-х годов. Он впервые был описан Е. Б. Шульженко и О. С. Виль-Вильямс советскими специалистами в области космической биологии и медицины, работающими в Институте авиационной и космической медицины (ныне ГНЦ РФ Институте медико-биологических проблем РАН, Москва).

Проведенные исследования в Московском научно-практическом центре реабилитационных технологий по изучению эффектов сухой иммерсии в комплексной реабилитации двигательных нарушений у детей с детским церебральным параличом показали, что данный метод может являться базовым компонентом для комплексной реабилитации пациентов со спастическими формами церебрального паралича и способствует нормализации мышечного тонуса и активности вегетативной и соматической нервной системы. Также исследования по реабилитации детей 1-го года жизни с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы показали, что у детей, получавших курс сухой иммерсии, достоверно уменьшалась частота проявления неврологической симптоматики, а также степень её выраженности, при этом степень достоверности положи-

тельной динамики при синдроме угнетения центральной нервной системы была выше, чем при синдроме повышенной возбудимости. Однако исследователи не ставили своей задачей изучение сухой иммерсии на процессы профилактики детского церебрального паралича, т. е. на процессы, устраняющие формирование патологических тонических рефлексов. В то же время, несмотря на достоверность снижения патологической симптоматики, положительная динамика отмечалась не у всех пациентов, что по мнению ряда исследователей объясняется тем, что метод не имеет принудительного воздействия на функциональную систему антигравитации путем прямого предотвращения нарастания лабиринтного, шейного симметричного и асимметричного тонических рефлексов и формирования установочных рефлексов.

Накопленные знания показывают, что снятие деформации в невесомости, транзиторное увеличение центрального объема крови и интерстициальной жидкости является пусковым механизмом для активации срочных приспособительных реакций, способствующих адаптации организма к изменившимся условиям гемодинамики. Увеличение эффективного объема крови и преобладание афферентной импульсации с механо- и волюморцепторов, расположенных выше гидростатически индифферентной точки, включает рефлекторные нейрогуморальные разгрузочные реакции, направленные на снижение объема циркулирующей крови, плазмы, функциональную перестройку сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции и установлению нового уровня регуляторных механизмов.

Внутриутробное развитие плода также можно с определенной долей отнести к этапу развития в условиях микрогравитации, поскольку большую часть внутриутробного существования он находится в околоплодных водах. После рождения происходит адаптационная функциональная перестройка гемодинамики, в том числе и центральной гемодинамики, дыхательной системы и др., которые в условиях патологического интранатального и раннего неонатального периодов могут быть нарушены с формированием ранних и отсроченных последствий и неврологических нарушений. Ранняя реабилитация новорожденных с использованием сухой иммерсии в неонатальном периоде наряду с проводимым медикаментозным лечением могут дать положительные эффекты за счет имитации «внутриутробного» состо-



яния микрогравитации и удлинения срока, необходимого для адаптационного периода и функциональной перестройки органов и систем.

Пилотные исследования научного коллектива сотрудников кафедры детской неврологии Белорусской медицинской академии последипломного образования и республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» по изучению эффектов сухой иммерсии в комплексном лечении и реабилитации неонатальной энцефалопатии и её последствий у недоношенных детей показали, что данный метод в комплексной ранней реабилитации способствует быстрому снижению перивентрикулярного отёка головного мозга, и на 21 день по результатам нейросонографии в основной группе составила 57,1 %, в группе контроля — 13,3 % ( $p$  Фишера  $< 0,001$ ). Выявлено, что комплексный метод быстрее формирует оптимальную церебральную гемодинамику (по результатам доплерометрии с динамической оценкой индекса резистентности), ускоряет процесс выработки самостоятельного сосательного рефлекса, улучшает показатели сатурации у кислородзависимых недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, достоверно увеличивает прирост массы тела.

Таким образом, воспроизведение эффектов невесомости в условиях комплексного лечения с использованием метода сухой иммерсии в неонатальном периоде и первые месяцы жизни может существенно повлиять на исходы перинатального поражения и неонатальной энцефалопатии, что обосновывает целесообразность исследования данного подхода в лечении и реабилитации детей.

Методика абилитации недоношенных детей в первый год жизни предполагает последовательную реализацию нескольких этапов:

I. Проведение реабилитационно-экспертной диагностики.

II. Определение целевых задач реабилитации (абилитации) конкретного ребенка с СДВГ с учетом его капацитета.

III. Формирование и выполнение индивидуальной программы (плана) реабилитации (абилитации) пациента с учетом поставленных задач на основе образовательных, поведенческих и психологических подходов.

IV. Оценка эффективности проведенных реабилитационных (абилитационных) мероприятий.

Показаниями для проведения абилитации является необходимость восстановления жизнедеятельности, нарушенной в результате недоношенности и неонатальных внутричерепных кровоизлияний.

Общий вид методики, представленный в виде алгоритма различных мероприятий, представлен на рис. 5.3.



Рис. 5.3. Алгоритм абилитации недоношенного ребенка с внутримозговыми (внутрижелудочковыми) кровоизлияниями и задержкой этапов развития в грудном и раннем возрасте

Таким образом, проведение медицинской абилитации по предложенной методике в неонатальном периоде и первые месяцы жизни может существенно повлиять на исходы перинатального поражения недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и энцефалопатии недоношенных, что обосновывает целесообразность применения данного метода в комплексной абилитации преждевременно рожденных детей.

Предлагаемый метод медицинской абилитации отличается системным и дифференцированным подходом, включающим оценку внутричерепных нетравматических кровоизлияний неонатального периода, перивентрикулярную лейкомаляцию, длительность ИВЛ, судороги, внутриутробные инфекции, которые интегрированы качественными признаками и количественным значением абилитационного прогноза недоношенных детей.

В ходе исследования у пациентов основной группы не было отмечено ни одного случая ухудшения состояния, что потребовало бы отмены проведения медицинской абилитации.

Таким образом, метод медицинской абилитации недоношенных детей с внутричерепными нетравматическими кровоизлияниями, включающий определение абилитационного прогноза, обеспечивает превосходящую при сравнении с группой контроля клиническую эффективность.

Разработанная программа системы экспертно-реабилитационной помощи недоношенным детям с внутричерепными кровоизлияниями позволяет своевременно начинать медицинскую абилитацию в зависимости от уровня абилитационного прогноза и проводить разработанный комплекс мероприятий медицинской абилитации на амбулаторном и домашнем этапе, что позволяет уменьшить количество госпитализаций детей в году, а также сократить средние сроки стационарного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахмадеева, Э. Н.* Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния / Э. Н. Ахмадеева, А. Я. Валиулина, Н. Н. Крывкина // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 1. С. 12–16.

2. *О Здоровоохранении* [Электронный ресурс] : Закон Республики Беларусь от 11 декабря 2020 г. № 94-3 / Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435>.

3. *Немедикаментозная абилитация* детей с перинатальными поражениями нервной системы / И. А. Беляева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16, № 5. С. 383–391.

4. *Барашнев, Ю. И.* Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. Москва : Триада-Х, 2001. 640 с.

5. *Блинов, Д. В.* Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации / Д. В. Блинов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2016. Т. 10, № 4. С. 84–93.

6. *Структурные изменения* головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований / Ю. К. Быкова [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 3. С. 28–38.

7. *Валиулина, А. Я.* Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А. Я. Валиулина, Э. Н. Ахмадеева, Н. Н. Крывкина // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 1. С. 34–41.

8. *Власюк, В. В.* Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг / В. В. Власюк // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 6. С. 48–52.

9. *Власюк, В. В.* Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста / В. В. Власюк. Москва : Логосфера, 2014. 272 с.

10. *Волянюк, Е. В.* Комплексная реабилитация недоношенных детей на первом году жизни / Е. В. Волянюк, А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 6. С. 59–62.

11. *Григорьев, А. И.* Сердечно-сосудистая система человека в условиях космического полета / А. И. Григорьев, В. М. Баранов // Вестник РАМН. 2003. Т. 12. С. 41–45.

12. *Гузеева, В. И.* Федеральное руководство по детской неврологии / В. И. Гузеева. Москва, 2016. 656 с.

13. *Диагностическое значение* уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная [и др.] // Педиатрия. 2017. № 1. С. 15–22.

14. *Донина, Ж. А.* Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения. Обзор / Ж. А. Донина // Физиология человека. 2011. Т. 37, № 2. С. 117–128.

15. *Дыхание* и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости / Ж. А. Донина [и др.]. Санкт-Петербург : Наука, 2013. 182 с.

16. *Жевнеронок, И. В.* Внутривенные кровоизлияния у недоношенных новорожденных / И. В. Жевнеронок, Л. В. Шалькевич, А. В. Лунь // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019. Т. 9, № 6. С. 729–737.

17. *Зайдиева, З. С.* Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов / З. С. Зайдиева, О. И. Михайлова, Е. В. Лукьянова // *Мать и дитя*. 2009. Т. 17, № 16. С. 1013–1017.

18. *Эффективность* работы педиатрического отделения для недоношенных детей учреждения здравоохранения «Витебская детская областная клиническая больница» (ВДОКБ) по снижению заболеваемости и инвалидизации новорожденных / И. М. Лысенко [и др.] // *Охрана материнства и детства*. 2008. № 2. С. 88–91.

19. *Матюшев, Т. В.* Имитационное моделирование механизмов регуляции гемодинамики в разных условиях. Часть II. Расчетные данные гемодинамических показателей сосудов головного мозга и голени человека при постуральных воздействиях под углами +60° и –60° от горизонтали / Т. В. Матюшев, Р. А. Вартбаранов, С. П. Рыженков // *Клиническая физиология кровообращения*. 2011. № 2. С. 72–78.

20. *Митьков, В. В.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков, М. В. Медведев ; под ред. В. В. Митькова. Москва : Видар, 1997. Т. 3. 269 с.

21. *Перепелица, С. А.* Влияние перинатальных нарушений метаболизма на выбор режима искусственной вентиляции легких у новорожденных / С. А. Перепелица, С. В. Алексеева, А. А. Лучина // *Анестезиология и реаниматология*. 2016. Т. 61, № 4. С. 275–280.

22. *Скрипниченко, Ю. П.* Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // *Проблемы репродукции*. 2014. № 4. С. 11–14.

23. *Смычек, В. Б.* Основы МКФ / В. Б. Смычек. Минск, 2015. 432 с.

24. *Суглак, А. Б.* Состояние церебральной гемодинамики при перинатальной энцефалопатии у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / А. Б. Суглак. Москва, 1999.

25. *Исследование* перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде методами многомерного статистического анализа / А. Н. Тырсин [и др.] // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2017. Т. 16, № 3. С. 595–605.

26. *Фатыхова, Н. Р.* Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела / Н. Р. Фатыхова, В. Ф. Прусаков // *Практическая медицина*. 2010. № 7. С. 86–89.

27. *Механизмы* изменений гемодинамики человека в условиях микрогравитации и прогноз послеполетной ортостатической устойчивости / Г. А. Фомина [и др.] // *Физиология человека*. 2008. Т. 34, № 3. С. 92–97.

28. *Шавалиев, Р. Ф.* Мультидисциплинарная этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией в условиях детской Многопрофильной больницы / Р. Ф. Шавалиев, Г. Р. Клетенкова, Д. Д. Гайнетдинова // *Вестник современной клинической медицины*. 2013. Т. 6, № 1. С. 90–94.

29. *Математическая* модель диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде / Л. В. Шалькевич [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 3. С. 85–91.

30. *Перспективы* трансплантации стволовых клеток в лечении детского церебрального паралича / Л. В. Шалькевич [и др.] // Медицинские новости. 2016. № 10. С. 4–8.

31. *Шалькевич, Л. В.* Метаболическая терапия заболеваний нервной системы у детей лекарственными средствами на основе карнитина / Л. В. Шалькевич, А. В. Малаш // Медицинские новости. 2016. № 4. С. 28–32.

32. *Шалькевич, Л. В.* Факторы риска развития эпилепсии после однократного судорожного приступа в детском возрасте / Л. В. Шалькевич, И. В. Жевнеронок // Международный неврологический журнал. 2019. № 8. С. 76–77.

33. *Шалькевич, Л. В.* Медикаментозная реабилитация детей с синдромом мышечной слабости и гипотонии / Л. В. Шалькевич, А. Н. Яковлев // Медицинские новости. 2007. № 14. С. 72–74.

34. *Устинович, Ю. А.* Возможности оптимизации перинатальной интенсивной терапии недоношенных детей / Ю. А. Устинович, И. С. Прудывус // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015. № 1. С. 106–116.

35. *Юсупова, Э. Ф.* Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы / Э. Ф. Юсупова, Д. Д. Гайнетдинова // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9, № 4. С. 68–73.

36. *Яцък, Г. В.* Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г. В. Яцък, Е. П. Бомбардинова, О. В. Тресорукова // Лечащий врач. 2007. № 7. С. 23–27.

37. *A neurobehavioral intervention and assessment program in very low birth weight infants: outcome at 24 months* / K. Koldewijn [et al.] // J. Pediatr. 2010. Vol. 156, № 3. P. 359–365.

38. *A Systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in Very Low Birth Weight Infants* / J. Miller [et al.] // Nutrients. 2018. Vol. 10, № 6. P. 707.

39. *Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants* / T. E. Inder [et al.] // Pediatrics. 2005. Vol. 115. P. 286–294.

40. *Afsharkhas, L.* Intraventricular hemorrhage in term neonates: sources, severity and outcome / L. Afsharkhas, N. Khalessi, M. Karimi Panah // Iran J. Child. Neurol. 2015. № 9. P. 34–39.

41. *Alvarez-Buylla, A.* For the long run maintaining germinal niches in the adult brain / A. Alvarez-Buylla, D. A. Lim // Neuron. 2004. Vol. 41. P. 683–686.

42. *Analysis of pyramidal neurons* / S. E. Andiman [et al.] // Brain Pathol. 2010. Vol. 20, № 4. P. 803–814.

43. *Anderson, P. J.* Neuropsychological outcomes of children born very preterm / P. J. Anderson // Seminars Fetal Neonatal Med. 2014. Vol. 19, № 2. P. 90–96.

44. *Annual summary of vital statistics: 2006* / J. A. Martin [et al.] // Pediatrics. 2008. Vol. 121. P. 788–801.

45. *Arias Carrion, O.* Basic mechanisms of rTMC: Implications in Parkinsons disease / O. Arias Carrion // Inter. Archives of Medicine. 2008. P. 1–8.

46. *Arias Carrion, O.* Neurogenesis as a therapeutic strategy to regenerate central nervous system / O. Arias Carrion, R. Drucker-Colin // Rev. Neurol. 2007. Vol. 45. P. 739–745.

47. *Arias Carrion, O.* Neurogenesis in the adult brain / O. Arias Carrion, T. Olivares Banuelos, R. Drucker-Colin // Rev. Neurol. 2007. Vol. 44. P. 541–550.

48. *Axoaml* development in the cerebral white matter of the human fetus and infant / R. L. Haynes [et al.] // *J. Comp. Neurol.* 2005. Vol. 484. P. 156–167.
49. *Banker, B. Q.* Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy / B. Q. Banker, J. C. Larroche // *Arch. Neurol.* 1962. Vol. 7, № 5. P. 386–410.
50. *Ben-Ari, Y.* Phenotypic checkpoints regulate neuronal development / Y. Ben-Ari, N. C. Spitzer // *Trends Neurosci.* 2010. Vol. 33. P. 485–492.
51. *Burden* of disability in children and adolescents must be integrated into the global health agenda / A. Cieza [et al.] // *BMJ.* 2021. Vol. 372, № 773.
52. *Bystron, I.* Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited / I. Bystron, C. Blakemore, P. Rakic // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. P. 110–122.
53. *Children* with language delay referred to Dutch speech and hearing centres: caseload characteristics / K. Wiefferink [et al.] // *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 2020. Vol. 55, № 4. P. 573–582.
54. *CIHI* survey: hospital costs for preterm and small-for-gestational age babies in Canada / G. Lim [et al.] // *Healthc Q.* 2009. Vol. 12. P. 20–24.
55. *Clinical* neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis / M. Hinojosa-Rodríguez [et al.] // *Neuroimage Clin.* 2017. Vol. 16. P. 355–368.
56. *Comparison* of morbidity and mortality of very low birth weight infants in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013 / D. E. Ballot [et al.] // *BMC Pediatr.* 2015. Vol. 15. P. 20.
57. *Decreasing* incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children / I. C. Van Haastert [et al.] // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 159. P. 86–91.
58. *Developmental* dynamics of radial vulnerability in the cerebral compartments in preterm infants and neonates / I. Kostović [et al.] // *Front. Neurol.* 2014. Vol. 295, № 139. P. 1–13.
59. *Diminished* white matter injury over time in a cohort of premature newborns / D. Gano [et al.] // *J. Pediatr.* 2015. Vol. 166, № 1. P. 39–43.
60. *Early* Conventional MRI for Prediction of Neurodevelopmental Impairment in Extremely-Low-Birth-Weight Infants / L. A. Slaughter [et al.] // *Neonatology.* 2016. Vol. 110, № 1. P. 47–54.
61. *Engle, W. A.* A recommendation for the definition of “late preterm” (near-term) and the birth weight-gestational age classification system / W. A. Engle // *Semin. Perinatol.* 2006. Vol. 30. P. 2–7.
62. *Epilepsy* after perinatal stroke with different vascular subtypes / R. Laugesaar [et al.] // *Epilepsia Open.* 2018. Vol. 3, № 2. P. 193–202.
63. *Evaluation* of the Family Integrated Care model of neonatal intensive care: A cluster randomized controlled trial in Canada and Australia / K. O’Brien [et al.] // *BMC Pediatr.* 2015. Vol. 15, № 210. P. 1–9.
64. *Extensive* migration of young neurons into the infant human frontal lobe / M. F. Paredes [et al.] // *Scienc.* 2016. Vol. 354. P. 1–8.
65. *Extraordinary* neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex / Z. Petanjek [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. P. 13281–13286.
66. *Eyre, J. A.* Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury / J. A. Eyre // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. Vol. 31. P. 1136–1149.

67. *Family support and family-centered care in the neonatal intensive care unit: Origins, advances, impact* / J. S. Gooding [et al.] // *Semin. Perinatol.* 2011. Vol. 35. P. 20–28.
68. *Feldman, H. M. How Young Children Learn Language and Speech* / H. M. Feldman // *Pediatr. Rev.* 2019. Vol. 40, № 8. P. 398–411.
69. *Frazier, A. L. A discussion of family-centered care within the pediatric intensive care unit* / A. L. Frazier, H. Frazier, N. A. Warren // *Crit. Care Nurs. Q.* 2010. Vol. 33, № 1. P. 82–86.
70. *Gravett, M. G. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science* / M. G. Gravett, C. E. Rubens, T. M. Nunes // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010. P. 1–16.
71. *Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant* / C. R. Pierson [et al.] // *Acta Neuropathol.* 2007. Vol. 114, № 6. P. 619–631.
72. *Hadders-Algra, M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities* / M. Hadders-Algra // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, № 4. P. 861.
73. *Hadders-Algra, M. Early human brain development: Starring the subplate* / M. Hadders-Algra // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. Vol. 92. P. 276–290.
74. *Haemorrhagic stroke in term and late preterm neonates* / C. J. Bruno [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014. Vol. 99, № 1. P. 48–53.
75. *Herlenius, E. Neurotransmitters and neuromodulators* / E. Herlenius, H. Lagercrantz // *Newborn Brain. Neuroscience and Clinical Applications* / H. Lagercrantz [et al.] ; ed. Cambridge University Press. 2nd ed. Cambridge : Cambridge University Press, 2010. P. 99–117.
76. *High-field diffusion tensor imaging characterization of cerebral white matter injury in lipopolysaccharide-exposed fetal sheep* / Y. Van De Looij [et al.] // *Pediatr. Res.* 2012. Vol. 72. P. 285–292.
77. *Hoerder-Suabedissen, A. Development, evolution and pathology of neocortical subplate neurons* / A. Hoerder-Suabedissen, Z. Molnár // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. Vol. 16. P. 133–146.
78. *Imamura, T. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia* / T. Imamura, H. Ariga // *Pediatr Neonatol.* 2013. Vol. 54, № 6. P. 367–372.
79. *Incidence and risk factors of severe intraventricular hemorrhage in very low and extremely low birth weight infants: a multi-center study* // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019. Vol. 57, № 4. P. 258–264.
80. *INTERGROWTH-21st Project international INTER-NDA standards for child development at 2 years of age: an international prospective population-based study* / M. Fernandes [et al.] // *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, № 6. P. 1–14.
81. *Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease* / Praveen Ballabh // *Pediatr Res.* 2010. Vol. 67, № 1. P. 1–8.
82. *Isayama, T. The clinical management and outcomes of extremely preterm infants in Japan: past, present, and future* / T. Isayama // *Transl Pediatr.* 2019. Vol. 8, № 3. P. 199–211.
83. *Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke* / T. N. Raju [et al.] ; NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120, № 3. P. 609–616.



84. *Ismail, F. Y.* Cerebral plasticity: windows of opportunity in the developing brain / F. Y. Ismail, A. Fatemi, M. V. Johnston // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2017. Vol. 21, № 1. P. 23–48.
85. *Judaš, M.* The significance of the subplate for evolution and developmental plasticity of the human brain / M. Judaš, G. Sedmak, I. Kostović // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. Vol. 7, № 423. P. 1–9.
86. *Kinney, H. C.* The encephalopathy of prematurity: one pediatric neuropathologist's perspective / H. C. Kinney // *Semin. Pediatr. Neurol.* 2009. Vol. 16, № 4. P. 179–190.
87. *Kostović, I.* Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain / I. Kostović, G. Sedmak, M. Judaš // *Neuroimage.* 2019. Vol. 188. P. 743–773.
88. *Kostović, I.* The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation / I. Kostović, N. Jovanov-Milosević // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2006. Vol. 11. P. 415–422.
89. *Kourtis, A. P.* Pregnancy and infection / A. P. Kourtis, J. S. Read, D. J. Jamieson // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, № 23. P. 2211–2218.
90. *Leading* causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study / M. Chevallier [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 216, № 5. P. 518.e1–518.e12.
91. *Lent, R.* Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain / R. Lent, S.erculano-Houzel // *J. Comp. Neurol.* 2009. Vol. 513. P. 532–541.
92. *Levels & Trends in Child Mortality: Report 2017. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation / United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). New York : United Nations Children's Fund, 2017.*
93. *Levene, M.* Classification of intraventricular haemorrhage / M. Levene, L. Ch. de Crespigny // *The Lancet.* 1983. Vol. 321, № 8325. P. 643.
94. *Lossi, L.* In vivo cellular and molecular mechanisms of neuronal apoptosis in the mammalian CNS / L. Lossi, A. Merighi // *Prog. Neurobiol.* 2003. Vol. 69. P. 287–312.
95. *Lui, J. H.* Development and evolution of the human neocortex / J. H. Lui, D. V. Hansen, A.R. Kriegstein // *Cell.* 2011. Vol. 146. P. 18–36.
96. *McLaughlin, M. R.* Speech and language delay in children / M. R. McLaughlin // *Am. Fam. Physician.* 2011. Vol. 83. P. 1183–1188.
97. *McManus, B. M.* Effectiveness of Part C early intervention physical, occupational, and speech therapy services for preterm or low birth weight infants in Wisconsin, United States / B. M. McManus, A. C. Carle, J. Poehlmann // *Acad. Pediatr.* 2012. Vol. 12, № 2. P. 96–103.
98. *Microstructural* maturation of the human brain from childhood to adulthood / C. Lebel [et al.] // *Neuroimage.* 2008. Vol. 40. P. 1044–1055.
99. *Moeschler, J. B.* Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays / J. B. Moeschler, M. Shevell // *Pediatrics.* 2014. Vol. 134, № 3. P. e903–e918.
100. *Neocortical* development in brain of young children : a stereological study / M. Kjør [et al.] // *Cerebral Cortex.* 2017. Vol. 27. P. 5477–5484.

101. *Neonatal* and 5-year outcomes after birth at 30–34 weeks of gestation / S. Marret [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 118. P. 72–80.
102. *Neurodevelopmental* outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden / F. Serenius [et al.] // *Jama.* 2013. Vol. 309. P. 1810–1820.
103. *Perinatal* hypoxic-ischemic damage: review of the current treatment possibilities / A. Frajewicki [et al.] // *Physiol. Res.* 2020. Vol. 69, № 3. P. 379–401.
104. *Population-based* studies of brain imaging patterns in cerebral palsy / S. M. Reid [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2014. Vol. 56, № 3. P. 222–232.
105. *Potential* of diffusion tensor MR imaging in the assessment of cognitive impairments in children with periventricular leukomalacia born preterm / S. Wang [et al.] // *Eur. J. Radiol.* 2013. Vol. 82, № 1. P. 158–164.
106. *Preterm* birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project / B. Blondel [et al.] // *BJOG.* 2006. Vol. 113. P. 528–535.
107. *Preterm* birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010 / H. Blencowe [et al.] // *Pediatric Research.* 2013. Vol. 74, № 1. P. 17–34.
108. *Prognostic* value of clinical tests in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: A systematic review and meta-analysis / W. Liu [et al.] // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11, № 133.
109. *Rakic, P.* Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans / P. Rakic, R. L. Sidman // *J. Comp. Neurol.* 1970. Vol. 139. P. 473–500.
110. *Rating* early child development outcome measurement tools for routine health programme use / D. Boggs [et al.] // *Arch Dis Child.* 2019. Vol. 104, № 1. P. 22–33.
111. *Reduced* development of cerebral cortex in extremely preterm infants / M. Ajayi-Obe [et al.] // *Lancet.* 2000. № 356. P. 1162–1163.
112. *Region-specific* maturation of cerebral cortex in human fetal brain: Diffusion tensor imaging and histology / R. Trivedi [et al.] // *Neuroradiology.* 2009. Vol. 51. P. 567–576.
113. *Respiratory* outcome of the former premature infants / R. D. Bogdan [et al.] // *J. Med. Life.* 2019. Vol. 12, № 4. P. 381–394.
114. *Romero-Guzman, G. J.* Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review / G. J. Romero-Guzman, F. Lopez-Munoz // *Rev Neurol.* 2017. Vol. 65, № 2. P. 57–62.
115. *Skoromec, A.* Neurological support and medication correction in children with speech disorders / A. Skoromec, I. Semicheva, T. Fomina // *Vrach.* 2011. Vol. 1. P. 40–44.
116. *Starr, R.* Periventricular Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage / R. Starr, J. Borger. StatPearls [Internet] : Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2019.
117. *Structural* correlates of preterm birth in the adolescent brain / Z. Nagy [et al.] // *Pediatrics.* 2009. Vol. 124. P. e964–e972.
118. *Structural* covariance in the cortex of very preterm adolescents: a voxel-based morphometry study / C. Nosarti [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* 2011. Vol. 32. P. 1615–1625.
119. *Survival* in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks / K. Helenius [et al.] // *Pediatrics.* 2017. Vol. 140, № 6. P. 1–8.

120. *The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant* / J. J. Volpe [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2011. Vol. 29. P. 423–440.
121. *The effects of massage therapy on physical growth and gastrointestinal function in premature infants: a pilot study* / H. Choi [et al.] // *J. Child. Health Care.* 2016. Vol. 20, № 3. P. 394–404.
122. *The global epidemiology of preterm birth* / J. P. Vogel [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2008. Vol. 52. P. 3–12.
123. *The relevance of human fetal subplate zone for developmental neuropathology of neuronal migration disorders and cortical dysplasia* / I. Kostović [et al.] // *CNS Neurosci. Ther.* 2015. Vol. 21. P. 74–82.
124. *Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke* / T. J. Bernard [et al.] // *Stroke.* 2012. Vol. 43, № 2. P. 371–377.
125. *Truttmann, A. C. Current Evidence on Cell Death in Preterm Brain Injury in Human and Preclinical Models* / A. C. Truttmann, V. Ginot, J. Puyal // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020. Vol. 518. P. 1–27.
126. *Volpe, J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances* / J. J. Volpe // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8, № 1. P. 110–124.
127. *Volpe, J. J. Cerebellum of the premature infant: Rapidly developing, vulnerable, clinically important* / J. J. Volpe // *J. Child Neurol.* 2009. Vol. 24. P. 1085–1104.
128. *Volpe, J. J. Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant* / J. J. Volpe // *Pediatric Research.* 2001. Vol. 50, № 5. P. 553–562.
129. *WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976* // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977. Vol. 56. P. 247–253.
130. *Wu, W-h. Feasibility of super early comprehensive rehabilitation in the treatment of brain injury in premature infants* / W-h. Wu, H-q. Zhang // *China Modern Med.* 2019. Vol. 26, № 5. P. 117–119.
131. *Yakovlev, P. L. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain* / P. L. Yakovlev, A. R. Lecours // *Regional Development of the Brain in Early Life* / ed. A. Minkowski. Oxford : Blackwell, 1967. P. 3–70.
132. *Yeo, R. Including Disabled People in Poverty Reduction Work: “Nothing About Us, Without Us”* / R. Yeo, K. Moore // *World Dev.* 2003. Vol. 31. P. 571–590.

## СОДЕРЖАНИЕ

Перечень сокращений и обозначений .....	3
Введение.....	5
Глава 1. Медико-социальные проблемы недоношенности.....	6
1.1. Актуальность проблемы недоношенности.....	6
1.2. Недоношенность: классификация.....	8
Глава 2. Особенности поражения нервной системы у недоношенных новорожденных.....	12
2.1. Развитие внутриутробное .....	12
2.2. Внутрижелудочковые кровоизлияния .....	16
2.3. Перинатальный инсульт.....	22
2.4. Перивентрикулярная лейкомаляция .....	39
2.5. Роль внутриутробных инфекций.....	49
Глава 3. Неонатальная энцефалопатия .....	65
Глава 4. Роль перинатальных поражений нервной системы в становлении речевой функции у недоношенных детей.....	103
Глава 5. Исходы неврологического развития и медицинская абилитация недоношенных детей.....	110
Литература .....	140