

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ЭРГАШЕВ СУХРОБ САЙИДОВИЧ

**ДИАГНОСТИКА ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЦНС У
ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ С
ПРИМЕНЕНИЕМ ОПТИКО-КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Самарканд 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	7
§1.1. Ранняя диагностика и прогнозирования течения перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей.	7
§1.2. Клинико-неврологические проявления и методы диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у детей раннего возраста.....	10
§1.3. Клинические проявления перинатальных гипоксических поражений ЦНС в восстановительном периоде	13
§1.4. Анализ эффектов перинатальной гипоксии в экспериментах на животных.....	16
§1.5. Методы нейровизуализации и оптико-когерентная томография в диагностике перинатальных поражений.....	20
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
§2.1. Общая характеристика пациентов	24
§ 2.2 Методы клинико-неврологического обследования пациентов	25
§2.3. Нейровизуализационные методы исследования.....	27
§.2.4. Оптическая когерентная томография.....	30
§2.5. Экспериментальные и морфологические методы исследования	31
§2.6. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгара.....	32
§2.7. Методы лабораторной диагностики и биохимические исследования	33
§2.8. Статистическая обработка данных	34
ГЛАВА III. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ГИПОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦНС	37
§ 3.1. Анализ факторов риска и особенностей течения перинатального периода	

§3.1.2. Факторы риска развития тяжелых форм гипоксического поражения ЦНС	44
§3.2. Клинико-неврологические проявления у обследованных детей	48
§3.2.2. Основные неврологические синдромы у обследованных детей	50
§3.3. Прогностическая значимость комплексной оценки клинических показателей	52
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
§4.1. Результаты нейровизуализационных исследований (нейросонография, МСКТ).....	57
§4.2. Офтальмологические изменения при перинатальных гипоксических поражениях ЦНС.....	69
§4.3. Результаты оптико-когерентной томографии и их диагностическая значимость	70
ГЛАВА V. БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	84
§5.1. Особенности обмена пировиноградной кислоты и его корреляция с клиническими проявлениями.....	84
§5.2. Концентрация пировиноградной кислоты, лактата и их соотношение у обследованных детей	85
§5.3. Морфологические изменения в тканях головного мозга и структурах глазного яблока экспериментальных животных	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического генеза являются одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии и педиатрии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...в 2023 году перинатальная гипоксия встречается у 6-8 новорожденных из 1000 живорождённых, причем тяжелые формы составляют около 15-20% всех случаев...»¹. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС занимает лидирующие позиции в структуре перинатальной патологии и является основной причиной неврологической инвалидности у детей. По статистике, около 40% детей с тяжелой формой перинатальной гипоксии имеют стойкие неврологические нарушения, требующие длительной реабилитации. В развитых странах на лечение и реабилитацию одного ребенка с последствиями перинатальной гипоксии в среднем расходуется до 45 000 евро в год. Особую значимость приобретает тот факт, что последствия перинатальной гипоксии могут проявляться в различные возрастные периоды. У 60-70% детей, перенесших гипоксическое поражение ЦНС, в дальнейшем отмечаются различные неврологические нарушения: задержка психомоторного развития, когнитивные расстройства, эпилептические приступы, двигательные нарушения различной степени тяжести.

В современном мире исследования показывают, что характер и тяжесть неврологических осложнений зависят от множества факторов, включая гестационный возраст ребенка, длительность и степень гипоксии, своевременность оказания медицинской помощи. При этом мальчики, по данным статистики, имеют более высокий риск развития тяжелых осложнений (на 25-30% выше, чем у девочек), что связывают с особенностями созревания мозговых структур. В экономически развитых странах затраты на лечение и реабилитацию детей с последствиями перинатальной гипоксии составляют значительную часть бюджета здравоохранения. Несмотря на совершенствование перинатальной помощи, частота гипоксических поражений ЦНС остается стабильно высокой и составляет 15-30% среди всех новорожденных. Клинико-нейрофизиологические исследования показывают,

¹ World Health Organization WHO 2023. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/116/ru>

что у 45% детей, перенесших перинатальную гипоксию, отмечаются изменения биоэлектрической активности мозга, а морфологические исследования выявляют структурные изменения в различных отделах ЦНС у 65% пациентов. Особенно важно отметить, что ранняя диагностика и своевременное начало реабилитационных мероприятий позволяют значительно улучшить прогноз заболевания. В настоящее время накапливается все больше данных о патогенетических механизмах повреждения нервной ткани при перинатальной гипоксии, однако многие вопросы остаются недостаточно изученными. Это определяет необходимость проведения комплексных клинико-нейрофизиологических и морфологических исследований для разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики данной патологии. Таким образом, проблема перинатальных гипоксических поражений ЦНС остается одной из наиболее актуальных в современной медицине, требующей дальнейшего углубленного изучения для улучшения качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Высоких успехов в области медицины, занимающейся проблемой последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей, достигли ученые современной педиатрии, детской неврологии, детской нейрореабилитации. Главная задача специалистов обусловлена предотвращением формирования инвалидности с детства (Баратов А.А. с соавт., 2015, Grossman K et al., 2003, Spences A. Et al., 2023). За последние десять лет, исследователи утверждают, что в основу всех поражений ЦНС у детей, изначально лежит многообразие морфофункциональных сдвигов в головном мозге связанные с индивидуальным нейроонтогенезом (Tann C.J., 2018, Hassell S. Et al., 2019, Симченко А.В., 2020). Если рассматривать все расстройства, связанные с гипоксическим нарушением ЦНС как последствием перинатального повреждения, отмечается их разнообразие, включая задержку моторного развития вплоть до формирования ДЦП, задержку психо-речевого развития, когнитивную недостаточность, судорожные синдромы, гидроцефалию, дефицит внимания и гиперактивность, зрительные и слуховые дефициты, диситонию (Mah E.M., 2018, Halpin S et al., 2022, Hayes B.C. et al., 2022). Литературные источники последних лет указывают на то, что в

формировании участвуют не только церебральные изменения на уровень клеток, но и формируется разрушительная диффузия в области гематоэнцефалического барьера, причем это происходит моментально (несколько минут), или на последующем этапе с медленным прогрессированием (Гусев Е.И., 2016, Quirk F.A. et al., 2021). Данный факт приводит к причине выброса в кровь нейроспецифических факторов, способствующего возникновению нейро-конфликта или патомеханическому запуску аутоиммунного процесса в ЦНС и напрямую связанного с миграцией клеток, которая играет важную роль в формировании растущего и развивающегося мозга (Переседова А.В., 2013, Шевченко П.П., 2016, Усманова Д.Д., 2018).

С учетом огромного потенциала научных работ, остается дискуссионным вопрос клинических особенностей последствий церебральной ишемии в перинатальный период, что затрудняет определение истинной частоты перинатальных энцефалопатий. Не до конца решены вопросы критериев дифференцирования и перехода от уровня нормативных показателей к патологическим (Terrie E. Et al., 2022, Wu Y.W. et al., 2022). Практический опыт врачей показывает, что нередко при негрубых отклонениях при сборе анамнеза выявляются тяжелые дефекты со стороны ЦНС, и наоборот, при тяжелых и явных катамнестических факторах нормальное развитие ребенка (Almiqui M. Et al., 2023, Novak S.M. et al., 2023). Все это связано с тем, что в основном диагностическая ценность базируется на клинико-анамнестических данных и традиционно на нейросонографических показателях, которые показывают только уже сформировавшееся структурное нарушение, кроме того, оно ограничено по возрасту (Mbatha S. Et al., 2022), поэтому вопрос поиска новых критериев диагностики и прогноза дефицита головного мозга остается актуальным. Перспективным направлением являются исследование оптико-когерентной томографии, лабораторные показатели пировиноградной кислоты (Гончарова Т.А., 2018), являющейся звеном сложной цепочки энергообмена митохондриальных структур (Слепнева П.В., Хмылова Г.А., 2013).

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

§1.1. Ранняя диагностика и прогнозирования течения перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей.

Согласно данным мировых исследований, гипоксия запускает каскад биохимических и молекулярных процессов, таких как энергетическая недостаточность, деполяризация мембран, увеличение высвобождения медиаторов и подавление их обратного захвата, повышение уровня внутриклеточного кальция, образование свободных радикалов, которые повреждают нейроны и вызывают нейродегенерацию и гибель клеток [1, с. 528-536; 48, с.896; 88, с.1024]. Одновременно с этим в условиях гипоксии включаются компенсаторно-приспособительные механизмы, повышающие устойчивость организма к дефициту кислорода. Следовательно, для полного понимания механизмов острого и отдаленного воздействия гипоксии, а также разработки эффективных средств коррекции клинических проявлений негативного эффекта перинатальной гипоксии, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы [4, с.121-128; 52, с.34; 98, с.67-174].

В настоящее время перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы (ЦНС) не утратили своей актуальности, представляя значимую медико-социальную проблему ввиду высокой распространенности, тяжести клинических проявлений и риска формирования стойких неврологических нарушений у детей. [6; с. 45-53; 53, с.21]. Данная проблема занимает лидирующие позиции в структуре неврологической заболеваемости детского возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота перинатальных поражений нервной системы в популяции новорожденных составляет 1,0-3,5%, а среди доношенных детей достигает 15-20%. В Российской Федерации, согласно официальной статистике, ежегодно регистрируется около 400-600 случаев перинатальных поражений ЦНС на 1000 живорожденных детей,

при этом у 15-20% из них впоследствии формируются стойкие неврологические нарушения [9, с.624; 54, с.800; 99, с.98].

Стоит отметить, что частота развития перинатальных гипоксических поражений ЦНС существенно варьирует в различных регионах мира и зависит от уровня развития системы здравоохранения, качества перинатальной помощи, распространенности факторов риска и социально-экономических условий. В экономически развитых странах с высоким уровнем оказания медицинской помощи частота тяжелых форм перинатальных гипоксических поражений ЦНС (гипоксически-ишемическая энцефалопатия II-III степени) составляет 1-2 случая на 1000 живорожденных, тогда как в развивающихся странах этот показатель достигает 5-10 случаев на 1000 живорожденных [1, с.278–284; 89, с.20-24; 119, с.656]. Также выявлены и выявлены определенные демографические особенности. Так, частота данной патологии значительно выше (40-60%) у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г). Мальчики в 1,5-2 раза чаще страдают от тяжелых форм перинатальных гипоксических поражений ЦНС, чем девочки, что связано с генетически детерминированной более высокой уязвимостью мужского мозга к гипоксии [17, с.67-76; 57, с.42; 120, с.284.].

Анализ динамики эпидемиологических показателей за последние десятилетия свидетельствует о разнонаправленных тенденциях. С одной стороны, совершенствование перинатальных технологий, внедрение современных методов мониторинга состояния плода, улучшение качества неонатальной реанимации привели к снижению частоты тяжелых форм перинатальных гипоксических поражений ЦНС на 20-30%. С другой стороны, повышение выживаемости глубоко недоношенных детей и новорожденных с экстремально низкой массой тела обусловило увеличение абсолютного числа детей с перинатальными поражениями ЦНС и их отдаленными последствиями [19, с.256; 59, с.784; 102, с.1141-1146].

Особую тревогу вызывает тот факт, что перинатальные гипоксические поражения ЦНС являются ведущей причиной детской инвалидности. По данным различных исследований, они составляют 56-70% в структуре детской инвалидности вследствие неврологических заболеваний, при этом у 70-80%

формируются различные нервно-психические расстройства, значительно снижающие качество жизни и социальную адаптацию [12, с.378-387; 56, с.352; 88, с.1024].

Этиология перинатальных гипоксических поражений ЦНС многофакторна и включает комплекс антенатальных, интранатальных и постнатальных факторов, приводящих к нарушению кислородного обеспечения тканей головного мозга плода и новорожденного. В современной концепции патогенеза перинатальных повреждений мозга выделяют следующие основные группы этиологических факторов такие как антенатальные факторы, плацентарные факторы (хроническая плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, предлежание плаценты с кровотечением, воспалительные и инфекционные поражения плаценты (плацентит), аномалии развития и прикрепления плаценты), материнские факторы (соматические заболевания матери: анемия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания почек, эндокринные нарушения), осложнения беременности (гестоз, преэклампсия, эклампсия), инфекционные заболевания во время беременности, иммунологическая несовместимость матери и плода, интоксикации (алкоголь, наркотики, лекарственные препараты, профессиональные вредности), возраст матери (менее 18 и более 35 лет), нутритивные нарушения, факторы, связанные с плодом (многоплодная беременность, задержка внутриутробного развития, внутриутробные инфекции, врожденные аномалии развития, положение плода (тазовое, поперечное), интранатальные факторы, механические факторы (длительный безводный период, затяжные или стремительные роды, клинически узкий таз, крупный плод, неправильное положение и предлежание плода, акушерские пособия и операции (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция), гипоксические факторы (острая гипоксия в родах: отслойка плаценты, выпадение пуповины, обвитие пуповины вокруг шеи плода), аномалии родовой деятельности, гипертонус матки, чрезмерное применение утеротонических средств, постнатальные факторы, респираторные нарушения (респираторный дистресс-синдром, пневмония, аспирационный синдром,

врожденные пороки развития легких, бронхолегочная дисплазия, гемодинамические нарушения (персистирующая легочная гипертензия новорожденных, врожденные пороки сердца, геморрагический синдром, шок различной этиологии, метаболические нарушения (гипогликемия, электролитные нарушения, гипербилирубинемия, ацидоз) [21, с. 276; 60, с.146; 90, с.1089].

В таблице 1.1 представлена частота различных этиологических факторов при перинатальных гипоксических поражениях ЦНС по данным современных исследований.

Таблица 1.1.

Частота основных этиологических факторов перинатального гипоксического поражения ЦНС

Этиологический фактор	Частота, %
Плацентарная недостаточность	38-45
Гестоз, преэклампсия	30-35
Преждевременные роды	25-30
Соматические заболевания матери	22-28
Аномалии родовой деятельности	20-25
Обвитие пуповиной	15-18
Инфекционные заболевания матери	12-15
Многоплодная беременность	10-12
Акушерские операции	8-10
Предлежание и отслойка плаценты	5-8

§1.2. Клинико-неврологические проявления и методы диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у детей раннего возраста

Перинатальные гипоксические поражения ЦНС характеризуются широким спектром клинических проявлений, варьирующих от минимальных неврологических дисфункций до тяжелых неврологических синдромов с угрозой для жизни. Своевременная и качественная диагностика этих нарушений имеет решающее значение для определения тактики лечения и прогноза заболевания [24, с.45-52; 64, с.284; 103, с.54].

Клиническая картина перинатальных гипоксических поражений ЦНС в остром периоде (первые 28 дней жизни) характеризуется полиморфизмом симптоматики и наличием ряда специфических неврологических синдромов, отражающих тяжесть и распространенность поражения мозга. Наиболее частый синдром, наблюдающийся у 60-75% новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС - синдром угнетения ЦНС [27; с. 67-75,91; р.12], проявляющийся снижением спонтанной двигательной активности, гипорефлексией или арефлексией, мышечной гипотонией, угнетением сосательного рефлекса и других врожденных автоматизмов, нарушением ритма дыхания вплоть до апноэ, расстройствами сознания различной степени выраженности (от оглушения до комы), слабой реакцией на внешние раздражители или ее полным отсутствием. [30, с.7-14; 65, с. 964; 92, с.123-128; 93, с.152].

Вторым по частоте (15-20%) является синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, характеризующийся повышенной спонтанной двигательной активностью, тремором подбородка и конечностей, оживлением сухожильных рефлексов, спонтанным рефлексом Моро, беспокойством, частым и пронзительным криком, нарушением сна, повышенной чувствительностью к тактильным, звуковым и световым раздражителям, преходящим повышением мышечного тонуса [33, с.134-142; 94, с.469-478].

Судорожный синдром наблюдается у 10-25% новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС и является неблагоприятным прогностическим признаком. Судороги у новорожденных обычно атипичны, фрагментарны, могут проявляться только вегетативными нарушениями либо в виде тонических, клонических, миоклонических или смешанных приступов в виде глазных симптомов (нистагм, тоническая девиация глаз), могут сопровождаться апноэ, цианозом, нарушениями сердечного ритма, и в большинстве случаев резистентны к стандартной противосудорожной терапии [37, с.320; 66, с.44; 104, с.409-422].

Вегетативно-висцеральные нарушения зачастую представлены мраморностью кожных покровов, акроцианозом, нарушениями терморегуляции, расстройствами сердечного ритма и гемодинамическими нарушениями, дыхательными расстройствами, нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта и изменениями зрачковых реакций.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром развивается в 15-30% случаев перинатального гипоксического поражения ЦНС, чаще на 2-3 неделе жизни. Для данного синдрома характерны увеличение окружности головы (более 1 см в неделю), напряжение и выбухание большого родничка, расхождение швов черепа, усиление венозного рисунка на волосистой части головы, симптом Грефе (белая полоска склеры над радужкой при взгляде вниз), симптом "заходящего солнца" (смещение глазных яблок вниз), беспокойство, пронзительный плач, нарушения сна и рвота, не связанная с кормлением [4, с.184; 68, с.13-18; 95, с.1574-1584]

У 5-15% новорожденных с тяжелыми перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС наблюдаются бульбарный и псевдобульбарный параличи, которые проявляются нарушениями сосания и глотания, отсутствием или ослаблением глоточного и небного рефлексов, поперхиванием при кормлении и срыгиваниями, назальным оттенком крика, парезами мимической мускулатуры, а также дисфагией, дизартрией и дисфонией [46, с.36; 70, с.158]

Что касается степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии, в международной клинической практике широко используется классификация Sarnat и Sarnat (1976), выделяющая три степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у доношенных новорожденных (таблица 1.2).

Таблица 1.2.

Клинические критерии степеней тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии (по Sarnat и Sarnat)

Клинические признаки	I степень (легкая)	II степень (средняя)	III степень (тяжелая)
Уровень сознания	Гиперактивность	Летаргия или оглушение	Ступор или кома
Мышечный тонус	Нормальный или слегка повышен	Умеренная гипотония	Выраженная гипотония, атония
Сухожильные рефлексы	Оживлены	Оживлены	Снижены или отсутствуют
Патологические рефлексы	Отсутствуют или минимальны	Выражены	Отсутствуют
Безусловные рефлексы	Не изменены или слегка угнетены	Угнетены	Отсутствуют
Автономная регуляция	Симпатикотония	Парасимпатикотония	Угнетение вегетативных функций
Зрачки	Мидриаз, реактивны	Миоз, реактивны	Вариабельны, слабо реактивны
Судороги	Отсутствуют	Фокальные или мультифокальные	Декортикационная ригидность, судороги
Данные ЭЭГ	В пределах нормы или минимальные изменения	Умеренно выраженные нарушения	Выраженные нарушения, паттерн "вспышка-подавление", изоэлектрическая ЭЭГ
Длительность симптомов	<24 часов	2-14 дней	Часто >14 дней

§1.3. Клинические проявления перинатальных гипоксических поражений ЦНС в восстановительном периоде

Восстановительный период перинатальных гипоксических поражений ЦНС подразделяется на ранний (с 29 дня до 4-х месяцев жизни), поздний (с 4-х месяцев до 1 года) и резидуальный (после 1 года). Клиническая картина в этот период характеризуется трансформацией острых неврологических синдромов в более устойчивые патологические состояния с формированием специфических синдромов [50, с.12; 71, с.56-58; 96, с.113-119], среди которых основной удельный вес приходится на синдром двигательных нарушений - наиболее распространенный и клинически значимый синдром восстановительного периода, проявляющийся нарушениями мышечного тонуса (гипертонус или гипотония), задержкой редукции безусловных рефлексов и формирования выпрямительных и установочных рефлексов, нарушениями мелкой моторики, задержкой моторного развития (позднее удержание головы, переворачивание, сидение, ползание, ходьба), формированием патологических двигательных стереотипов.

Выделяют несколько вариантов двигательных нарушений:

1. **Спастический синдром** (повышение мышечного тонуса по пирамидному типу)
2. **Дистонический синдром** (дистония, непостоянство мышечного тонуса)
3. **Гипотонический синдром** (снижение мышечного тонуса, гипермобильность суставов)
4. **Атаксический синдром** (нарушение координации, интенционный тремор)
5. **Гиперкинетический синдром** (хореоформные, атетоидные движения) [2, с.153; 73, с.20-23].

Помимо двигательных нарушений, у 40-60% детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС наблюдается задержка психического и речевого развития, проявляющаяся отставанием в формировании психических функций соответственно возрасту, задержкой формирования довербальных и вербальных навыков, нарушениями эмоционального развития, трудностями формирования социальных навыков, расстройствами сна, гидроцефальным синдромом [3, с.234-241; 74, с.3757-3770].

В 10-25% случаев изучаемая нами патология может протекать в виде гидроцефалии наружной (расширение субарахноидальных пространств), внутренней (расширение желудочковой системы), смешанной, а также в виде компенсированной, субкомпенсированной или декомпенсированной гидроцефалии [5, с.82-89; 97, с.1240].

У 15-30% детей развивается эпилептический синдром, которому присущи полиморфизм клинических проявлений, высокая частота атипичных и трудно диагностируемых приступов, частое формирование фармакорезистентности, риск трансформации в эпилептические энцефалопатии и негативное влияние на психомоторное развитие [8, с.123-131; 75, с.215-224].

В 50-70% случаев перинатальное гипоксическое поражение ЦНС в восстановительном периоде сопровождается вегетативно-висцеральными дисфункциями в виде нарушений терморегуляции, дисфункций желудочно-кишечного тракта (срыгивание, запоры или диарея), вазомоторных расстройств, нарушений сердечного ритма, нарушения функции дыхания и сна [10, с.4-14].

Диагностика перинатальных гипоксических поражений ЦНС основывается на комплексной оценке анамнестических данных, клинических проявлений и результатов дополнительных методов исследования. Ранняя и точная диагностика имеет решающее значение для своевременного начала адекватной терапии и улучшения прогноза заболевания [11, с.76-84; 76. с.274-280]. Как показали многочисленные исследования, для своевременного выявления перинатального гипоксического поражения ЦНС у детей и профилактики развития возможных отдаленных последствий необходим комплекс мероприятий, который должен включать детальный анализ акушерско-гинекологического и перинатального анамнеза и факторов риска, оценку состояния новорожденных по шкале Апгар, проведение реанимационных мероприятий при необходимости [13, с.89-97; 100, с.34-39]. В свою очередь, тщательный клинико-неврологический осмотр новорожденных позволяет оценить состояние черепно-мозговых нервов, мышечного тонуса, рефлекторной сферы (безусловные, сухожильные

рефлексы), состояния родничков и черепных швов, оценить вегетативную функцию, определить наличие менингеальных симптомов [15, с.298; 77, с.744-753.].

Как уже указывалось выше, ранняя и своевременная диагностика позволит определить адекватную тактику ведения таких детей, включая лечебные и реабилитационные мероприятия, которые представляют собою сложную междисциплинарную проблему, требующую комплексного подхода и взаимодействия различных специалистов [16, с.55-63].

§1.4. Анализ эффектов перинатальной гипоксии в экспериментах на животных

Эффекты перинатального лечения активно изучаются в экспериментах на животных, в частности на крысах и мышах. В отличие от человека, у грызунов многие важные этапы развития мозга происходят в раннем постнатальном периоде [18, с.312]. Хотя корректное сравнение развития мозга человека и грызунов затруднительно, данные о созревании ЦНС указывают на сходство между последним триместром беременности человека и первыми неделями жизни крыс и мышей [20, с.78-86; 29, с.78].

Bayar et al. в своем исследовании продемонстрировали такую особенность развития ЦНС как “временная шкала нейрогенеза”, свидетельствующая о том, что каждая популяция нейронов формируется в определенный момент времени. Сопоставив морфологические характеристики эмбрионов и плодов человека и крысы на разных стадиях развития, авторы показали, что временная шкала нейрогенеза может быть экстраполирована на временную шкалу нейрогенеза человека [22, с.34-41]. Беременность у человека длится в среднем 40 недель (280 дней), в то время как у крыс она длится примерно 3 недели (21-22 дня). Это означает, что у человека развитие нервной системы происходит в течение месяцев, тогда как у крыс аналогичные этапы занимают несколько дней. Процессы пролиферации и миграции нейронов у человека происходят с 5-й по 30-ю неделю беременности. Нейрогенез первоначально происходит в структурах спинного мозга и ствола головного мозга, затем распространяется в ростральном направлении и заканчивается к 25-й неделе [23, с.23-31]. У крыс

те же процессы происходят в спинном мозге и стволовых структурах в течение 7 дней с 11-го по 16-й день беременности, а в неокортексе, лимбической системе и гиппокампусе продолжаются до 15-го постнатального дня [25, с.89-96]. Синаптогенез, обеспечивающий межнейронные связи у человека, постепенно начинается в первые месяцы беременности, достигая своего пика в возрасте 1-2 лет, и продолжается в течение нескольких лет до подросткового возраста [26, с.15-23]. У грызунов этот процесс развивается в течение последней недели беременности и первых 3х недель постнатальной жизни, т. е. до возраста отъема. Процесс миелинизации у плода человека происходит в середине беременности и продолжается до начала подросткового возраста. У крыс этот процесс начинается на 1-2-й день жизни и продолжается более месяца, при этом на 10-14-й день жизни степень миелинизации волокон сходна со степенью миелинизации волокон у доношенного ребенка в момент рождения (40 недель) [28, с.44-52; 79, с.118-131].

У недоношенных животных мозг в первые недели жизни особенно чувствителен к гормональным воздействиям, поскольку в этот период происходит активная дифференцировка. Классические нейромедиаторы и нейрогормоны, характерные для зрелых животных, начинают синтезироваться на самых ранних этапах эмбриогенеза. В этот период они играют роль межклеточных сигналов, контролирующих деление клеток, их миграцию и метаболизм. Однако они также играют значимую роль в патофизиологических процессах мозга новорожденных [29, с.24-33]. Одной из самых ранних популяций являются серотонинергические нейроны. У крыс эти нейроны появляются на ранних стадиях развития - на 10-12 день беременности, а у человека - на 5-7 неделе пренатального развития, т.е. в течение первого триместра беременности. Серотонин сенсibiliзируется в нейронах ядра рапы сразу после их формации. Первые серотониновые рецепторы появляются у плодов крыс на 16-й день. Активное развитие серотонинергической системы мозга продолжается в постнатальный период: у крыс с 1-го дня жизни, а у человека - в первые 2-5 лет. Уровень зрелости 5-НТ-системы новорожденного ребенка соответствует зрелости этой системы у

крыс в возрасте 12-13 дней. Катехоламинергические нейроны можно обнаружить на 12-15-й день эмбрионального развития крыс. У эмбрионов человека эти клетки можно обнаружить на 5-8-й неделе беременности. Время появления катехоламиновых рецепторов в мозге сильно варьирует в зависимости от типа и локализации рецептора. Сравнение стадий созревания катехоламинергической системы у грызунов и человека показало, что 13-15-й дни эмбрионального развития у крыс соответствуют 5-й 6-й неделе беременности человека. Следовательно, если сравнивать продолжительность беременности человека и крысы, то развитие катехоламинергической системы у человека происходит раньше, чем у крыс [31, с.112-120; 81, с.469-478].

Касаемо глутаматных NMDA-рецепторов, их экспрессия у человека начинается с гиппокампа в первом триместре беременности и достигает своего максимума, превышающего соответствующие значения в норме у взрослых, к 24-й неделе. Вплоть до момента рождения количество этих рецепторов постепенно снижается до уровня взрослых. У крыс аналогичное повышение уровня NMDA-рецепторов (до 150-200% от соответствующих значений у взрослых животных) происходит на 6-8-е сутки постнатального развития; к 20-м суткам содержание этих рецепторов снижается до уровня взрослых [32, с.168]. Глутаматные рецепторы не-NMDA подтипа (каинатные и AMPA-рецепторы) у человека появляются в гиппокампе, неокортексе и базальных ганглиях примерно на 24-й неделе беременности, их уровень резко возрастает при рождении, а затем постепенно снижается. У крыс AMPA-рецепторы появляются рано, их содержание резко возрастает на 2-й неделе жизни, а затем снижается до референтных значений взрослой особи. Экспрессия каинатных (КА) рецепторов начинается в пренатальный период, их содержание постепенно увеличивается и к 21-му дню жизни достигает взрослого уровня [34, с.445-452].

Таким образом, и у человека, и у грызунов в период раннего развития происходит временное увеличение содержания глутаматных рецепторов. Это увеличение, вероятно, необходимо для развивающегося мозга, поскольку активация глутамата играет важную роль в морфогенезе и развитии пластичности. Однако повышенная чувствительность незрелого мозга к

возбуждающим аминам делает его очень уязвимым при чрезмерном высвобождении глутамата (глутаматная эксайтотоксичность) [35, с.15-24]. У крыс экспрессия ГАМК-рецепторов наблюдается на ранних стадиях развития, однако в пренатальный период и на первой постнатальной неделе активация этих рецепторов приводит к деполяризации мембраны, а не к гиперполяризации, как у взрослых особей. Эта возбуждающая функция сохраняется в течение первой постнатальной недели и постепенно переходит в гиперполяризирующий тип в течение первых 3 недель жизни [36, с.24]. У человека в пренатальный период ГАМК также обладает возбуждающим действием, которое сменяется тормозным к 38-й неделе беременности. Сравнение темпов и анализ гистологического и функционального созревания различных областей мозга и нейронных систем в пренатальный и ранний постнатальный период у животных и человека позволили сопоставить 7-й день постнатального развития крыс с началом третьего триместра беременности человека [38, с.48]. По уровню развития другие исследователи установили соответствие между мозгом на первой неделе жизни и мозгом недоношенного новорожденного, а также между мозгом крысы на второй неделе и мозгом доношенного ребенка. Более детальное сравнение показало, что крысы в течение 1-го дня жизни по зрелости нервно-висцеральной системы сопоставимы с человеческим плодом на 20-й неделе беременности; крысиный детеныш в возрасте 3 дней соответствует плоду на 24-28-й неделе беременности (или очень недоношенному новорожденному). На 7-й день жизни детеныш соответствует недоношенному новорожденному (32-34 недели), а в возрасте 10-12 дней - полноценному новорожденному (38-40 недель) [39, с.68]. Таким образом, исследования, в которых проводилось межвидовое сравнение нервной системы, подтверждают возможность использования неонатальной гипоксии у грызунов в качестве модели пренатальной гипоксии человека.

Таким образом, в экспериментах с неонатальной гипоксией у крыс или мышей моделируются как последствия острой гипоксии у недоношенных детей, так и развитие мозга при плацентарной недостаточности [40, с.198; 82, с.1-16].

§1.5. Методы нейровизуализации и оптико-когерентная томография в диагностике перинатальных поражений

В последние десятилетия достижения медицины в области перинатологии, детской неврологии, педиатрии позволяют выхаживать детей с внутриутробным поражением ЦНС глубоко недоношенных и доношенных новорожденных. Однако, количество детей с отдаленными последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС с каждым годом увеличивается. Одним из таких отдаленных последствий является нарушение зрения.

Зрительный нерв соединяет нейросенсорную сетчатку с ЦНС, передавая вызванные светом электрические сигналы, которые в конечном итоге приводят к формированию изображения, реакции зрачков и вовлечению циркадного ритма. Зрительный нерв состоит из аксонов ганглиозных клеток сетчатки и нейронов третьего порядка, которые находятся во внутренней части и получают сигналы от фоторецепторов внешней части сетчатки через нейроны второго порядка. Аксоны ганглиозных клеток проходят вдоль слоя нервных волокон сетчатки, самого внутреннего слоя сетчатки, непосредственно примыкающего к полости стекловидного тела, и сходятся в головке зрительного нерва, где присоединяются к нейроретинальному ободу головки зрительного нерва. После проникновения в склеру через cribрозную пластинку, олигодендроциты миелинизируют аксоны ганглиозных клеток сетчатки, обеспечивая быструю сальтаторную передачу электрических сигналов по ретроламинарному зрительному нерву в ЦНС [63, с.736; 87, с.63-89].

Поэтому уточнение уровня неврологического дефицита и его взаимосвязь с поражением зрительного нерва и нарушением зрительной функции позволит провести адекватную дифференцированную терапию данной патологии.

С этой целью в качестве дополнительного диагностического инструмента при ретинопатии недоношенных (ROP) все чаще стала использоваться ручная SDOCT, предоставляющая дополнительную морфологическую информацию о состоянии зрительного нерва, которая обычно не видна клинически.

В свою очередь, оптическая когерентная томография (ОКТ) представляет собой неинвазивную технологию визуализации, которая использующая волны ближнего инфракрасного диапазона и интерферометрию для получения томограмм *in vivo* (оптических поперечных сечений). При этом не требуется прямого контакта с ОКТ-прибором, но важно, чтобы между ними была прозрачная среда, которая не будет поглощать или рассеивать волны [45, с.56]. Следовательно, ОКТ лучше всего подходит для изучения как внешних, так и внутренних структур, к которым можно получить прямой доступ с помощью минимально инвазивных эндоваскулярных или эндоскопических методов (например, тканей сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта). На сегодняшний день наиболее широко эта технология используется для визуализации тканей глаза, а ОКТ произвела революцию в области офтальмологии, став незаменимым инструментом для диагностики широкого спектра заболеваний заднего и переднего сегментов [47, с. 256; 84, с.184-191].

ОКТ стала бесценной технологией в офтальмологии благодаря своей способности получать изображения структур глаза с разрешением, близким к гистологическому по оси, а также определять контуры и количественно определять толщину различных слоев тканей. Качественный контроль ОКТ-снимков и количественный анализ с помощью встроенного программного обеспечения позволяют офтальмологу выявлять микроскопические патологии глаза, незаметные невооруженным глазом, и оценивать их стабильность с течением времени. Несмотря на то, что ОКТ может выявлять аномалии анатомии глаза, она не позволяет напрямую оценить зрительную функцию пациента — о какой-либо взаимосвязи между результатами ОКТ и аномальной физиологией глаза можно только догадываться [51, с.17]. Кроме того, ОКТ имеет некоторые важные практические ограничения. Во-первых, требуется прозрачная глазная среда, поскольку качество изображения сильно ухудшается из-за неровностей поверхности глаза, катаракты и воспаления или кровоизлияния в передней камере стекловидного тела. На ОКТ-изображениях также присутствуют артефакты, связанные с движением глаз, качеством сканирования, зависящим от оператора и ошибками трассировки,

которые могут привести к неточным измерениям толщины. К счастью, технологические усовершенствования последних лет смягчили некоторые из этих ограничений. В то время как самая ранняя коммерческая форма ОКТ, ОКТ во временной области (TD-ОКТ), была ограничена относительно медленным временем получения снимка и низким разрешением, появление ОКТ в спектральной области (SD-ОКТ) обеспечило превосходное осевое разрешение изображения (3-15 мкм) и гораздо более быстрое получение сканирования, что значительно уменьшает артефакты, связанные с движением глаз, и улучшает рабочий процесс [55, с.528; 85, с.49-55]. Недавняя разработка ОКТ со смещенным источником (SS-ОКТ) дополнительно увеличивает время получения и проникновение в ткани. Усовершенствование программного обеспечения и более интуитивно понятный дизайн интерфейса делают правильную центрировку изображений менее зависимой от оператора, а продольные сравнения ОКТ - более надежными.

Внедрение ОКТ в клиническую практику в детской офтальмологии происходило медленно, однако ее объективный и количественный характер, по-видимому, имеет особые преимущества для этой специальности. Это особенно верно для лечения пациентов с подозрением на заболевание зрительного нерва. Диагностика и мониторинг невропатий зрительного нерва у детей клиническими средствами может быть серьезной проблемой по сравнению со взрослыми пациентами [58, с.656]. Точность определения нарушений остроты и полей зрения, цветового зрения может быть ограниченной у младенцев, маленьких детей с ограниченной концентрацией внимания и детей старшего возраста с сопутствующими заболеваниями и нарушением когнитивных функций. Кроме того, результаты офтальмоскопии могут быть недостаточно информативными в некоторых случаях детской оптической нейропатии, что затрудняет дифференцирование патологии сетчатки, зрительного нерва или центральной нервной системы (ЦНС) как причины нарушения зрения. Хотя вспомогательные методы диагностики, такие как нейровизуализационные или электрофизиологические исследования, электроретинография и зрительные вызванные потенциалы, сыграли важную диагностическую роль в таких ситуациях, ОКТ может

оказаться более эффективной и экономичной альтернативой при выявлении зрительных нарушений вследствие перинатальной гипоксической патологии ЦНС [61, с.156; 86, с.1550-1560].

Выводы по главе. Таким образом, перинатальная гипоксия (ПГ) является одним из ведущих факторов, негативно влияющих на развитие центральной нервной системы. ПГ — это патологическое состояние, связанное с кислородной недостаточностью во время беременности и в раннем неонатальном периоде, которое возникает вследствие снижения или прекращения поступления кислорода в организм и накопления частично окисленных продуктов метаболизма.

ОКТ-визуализация пока не является стандартом лечения детских оптических нейропатий, но активно изучается ее применение при широком спектре заболеваний. В настоящее время значительные усилия направляются на характеристику продольных изменений различных параметров ОКТ и определение того, как количественные и качественные результаты ОКТ могут коррелировать со зрительным прогнозом. Кроме того, информативность ОКТ в детской офтальмологии, несомненно, будет расти по мере создания нормативных баз данных с учетом возраста и расы, которые будут интегрированы в программное обеспечение ОКТ.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика пациентов

Прежде чем приступить к оценке возможностей клиническо-нейровизуализационных методов исследования и решению поставленных задач, на первом этапе был определен контингент пациентов и проведено распределение по группам. Исследование проводилось в период с 2022 по 2025 годы на базе отделения детской неврологии и родильного комплекса Многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета.

Критерии включения:

- Возраст от 0 до 4 лет
- Наличие перинатального гипоксического поражения ЦНС
- Документально подтвержденная перинатальная энцефалопатия
- Отсутствие противопоказаний к проведению исследований
- Информирование согласие родителей

Критерии исключения:

- Возраст старше 4 лет
- Наличие врожденных пороков развития ЦНС
- Генетические синдромы
- Травматические поражения ЦНС
- Инфекционные заболевания ЦНС

В исследовании приняли участие 165 пациентов в возрасте первых дней жизни до 4 лет с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС, среди которых 84 ребенка наблюдались в отделении детской неврологии, 81 ребенок - в родильном комплексе. 40 здоровых детей составили контрольную группу.

При распределении пациентов основной группы по возрастным группам анализ результата исследования показал преобладание детей первого года жизни - 61,6% в основной группе, в возрасте 7-12 месяцев - 32,0%, от 2-4 лет - 60,7%.

При распределении детей по половому признаку выявлено незначительное преобладание мальчиков в обеих группах (66,6% и 33,3; 53,1% и 46,9% соответственно (табл.2.1). Данное распределение обеспечивает репрезентативность выборки и позволяет проводить статистически достоверный анализ результатов исследования.

Таблица 2.1

Распределение пациентов по возрасту и полу (n=165)

Возрастные группы	Отделение детской неврологии (n=84)		Всего	Родильный комплекс (n=81)		Всего
	Мальчики	Девочки		Мальчики	Девочки	
	Абс, (%)	Абс, (%)	Абс, (%)	Абс, (%)	Абс, (%)	Абс, (%)
0-6 месяцев				15 (18.5%)	11 (13.5%)	26 (29.6%)
7-12 месяцев				9 (11.1%)	15 (18.5%)	24 (32.0%)
1-2 года	21 (25%)	12 (14.2%)	33 (39.2%)	12 (14.8%)	7 (8.64%)	19 (23.4%)
2-4 года	35 (41.7%)	16 (19.1%)	51 (60.8%)	7 (8.64%)	5 (6.2%)	12 (14.8%)
Всего	56 (66.7%)	28 (33.3%)	84 (100%)	43 (53.1%)	38 (46.9%)	81 (100%)

§ 2.2 Методы клинико-неврологического обследования пациентов

Все пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя осмотр педиатра, невролога, офтальмолога и консультации профильных специалистов (при необходимости). Особое внимание уделялось оценке психомоторного развития, когнитивных функций, зрительных нарушений, неврологического статуса. Все результаты обследования фиксировались в специально разработанных картах наблюдения с учетом возрастных особенностей детей и характера неврологических нарушений.

Нами были использованы следующие методы исследования: клинико-неврологическое обследование (детальный сбор перинатального анамнеза, оценка неврологического статуса, динамическое наблюдение до и после лечения, расширенный опрос родителей о развитии ребенка), лабораторная диагностика (общий анализ крови, мочи, кала, определение концентрации пирувиноградной кислоты, биохимические показатели крови), нейрофизиологические и нейровизуализационные методы (нейросонография (НСГ)), оптическая когерентная томография (в динамике)), психометрическое тестирование (оценка когнитивных функций, шкалы психомоторного развития, нейропсихологическое тестирование) а также экспериментальная часть включала в себя морфологическое исследование структур головного мозга и глазного яблока, моделирование гипоксии у экспериментальных животных.

Все исследования проводились в динамике: при первичном обращении и в процессе лечения, что позволило оценить эффективность терапевтических мероприятий.

На втором этапе проводилось углубленное анкетирование родителей с использованием специально разработанного на кафедре неврологии СамГМУ опросника, включающего вопросы о течении беременности, родов и раннего развития ребенка. Основные разделы анкеты охватывали такие аспекты, как анамнестические данные, где учитывались особенности течения беременности, характер родов и осложнений, оценка по шкале Апгар (первые признаки неврологических нарушений), динамика развития ребенка (сроки появления основных навыков, особенности психомоторного развития, периоды ухудшения состояния, перенесенные заболевания), а также факторы риска развития осложнений (наследственная предрасположенность, перенесенные инфекции, травмы, особенности питания и физического развития, на основании анкетирования изучались: время появления первых симптомов, характер и динамика неврологических нарушений. При изучении истории развития ребенка обращали внимание, в частности, на сроки появления основных навыков, особенности психомоторного развития, периоды ухудшения состояния, перенесенные заболевания, предшествующее лечение и вакцинация.

При оценке неврологического статуса уделяли внимание сознанию и поведению (уровень бодрствования, эмоциональный статус, реакция на окружающее, характер крика), функциям черепно-мозговых нервов, таким как зрительные и глазодвигательные функции, лицевая иннервация, бульбарные нарушения, слуховые функции. Кроме того, нами проанализирована двигательная сфера (объем активных движений, мышечный тонус, наличие парезов), рефлекторная деятельность (безусловные рефлексы новорожденных, сухожильные рефлексы, поверхностные рефлексы, патологические рефлексы).

Результаты анкетирования и клинического обследования использовались для определения тяжести состояния, прогнозирования исходов заболевания.

§2.3. Нейровизуализационные методы исследования

В комплексе с традиционным клинико-неврологическим обследованием дополнительно были проведены нейровизуализационные методы: нейросонография и оптико-когерентная томография в динамике лечения и до лечения.

Нейросонография (НСГ) являлась одним из ключевых методов нейровизуализации в нашем исследовании, позволяющим неинвазивно оценить структурные изменения головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС.

Техническое обеспечение: Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате "MINDRAY DC-8" (Китай) с использованием микроконвексных датчиков частотой 5,0-8,5 МГц, что обеспечивало высокое разрешение получаемых изображений. Для детей в возрасте до 12 месяцев использовался секторный датчик частотой 3,5-5,0 МГц, для детей старше года — конвексный датчик частотой 2,5-3,5 МГц. Исследование проводилось в В-режиме с применением цветового и энергетического доплеровского картирования для оценки мозгового кровотока.

Нейросонографическое исследование проводилось через большой родничок у детей до 12-18 месяцев жизни, который служил акустическим

окном. У более старших детей, при закрытом большом родничке, использовался транстемпоральный доступ через височную кость. Исследование выполнялось в положении ребенка лежа на спине со слегка запрокинутой головой, что обеспечивало оптимальную визуализацию всех структур головного мозга.

Протокол НСГ включал:

- Стандартное сканирование в коронарной плоскости с получением срезов на уровне лобных рогов боковых желудочков, на уровне отверстий Монро и III желудочка, на уровне тел боковых желудочков, на уровне треугольников боковых желудочков, на уровне затылочных рогов.

- Сканирование в сагиттальной плоскости с получением срезов: срединный сагиттальный срез и парасагиттальные срезы через правый и левый боковые желудочки.

- Сканирование в аксиальной плоскости (при необходимости) для более детальной оценки структур задней черепной ямки и височных долей.

В ходе исследования оценивались следующие параметры:

Морфометрические показатели: Размеры боковых желудочков (ширина переднего рога, тела и заднего рога), ширина III и IV желудочков, размеры межполушарной щели, размеры субарахноидальных пространств, размеры цистерн основания мозга. Эхо структура тканей головного мозга, эхогенность перивентрикулярной зоны, состояние паренхимы больших полушарий, состояние сосудистых сплетений боковых желудочков, эхогенность базальных ганглиев и таламусов, структура мозжечка, оценка кровотока в передней мозговой артерии, в базилярной артерии, индексы резистентности (RI) в церебральных сосудах.

Диагностические критерии: На основании данных НСГ выделялись следующие патологические изменения, характерные для перинатальных гипоксических поражений ЦНС:

1. Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ):

○ I степень — транзитное повышение эхогенности перивентрикулярного белого вещества без формирования кист;

- II степень — повышение эхогенности перивентрикулярного белого вещества с формированием единичных мелких кист;
- III степень — повышение эхогенности перивентрикулярного белого вещества с формированием множественных кист;
- IV степень — обширное поражение белого вещества с формированием крупных кистозных полостей.

2. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК):

- I степень — субэпендимальное кровоизлияние в области герминального матрикса;
- II степень — прорыв крови в полость желудочка без его расширения;
- III степень — прорыв крови в полость желудочка с его расширением;
- IV степень — прорыв крови в паренхиму головного мозга.

3. Вентрикуломегалия:

- Легкая степень — расширение желудочков до 5-10 мм;
- Умеренная степень — расширение желудочков до 10-15 мм;
- Выраженная степень — расширение желудочков более 15 мм.

4. Постгипоксические изменения:

- Диффузное повышение эхогенности паренхимы головного мозга;
- Перивентрикулярный отек;
- Субэпендимальные псевдокисты;
- Кальцификаты в паренхиме мозга и сосудистых сплетениях.

5. Нарушения церебральной гемодинамики:

- Повышение индекса резистентности (RI) более 0,75 — признак вазоспазма;
- Снижение индекса резистентности менее 0,55 — признак гиперемии.

Мониторинг в динамике. Нейросонографическое исследование проводилось в динамике при первичном обращении для установления исходного состояния головного мозга и при появлении новых неврологических симптомов. Повторные исследования позволяли отслеживать динамику структурных изменений головного мозга, выявлять формирование

необратимых изменений. Результаты нейросонографического исследования сопоставлялись с данными клинико-неврологического обследования, МСКТ и офтальмологического обследования, что позволяло получить комплексную оценку состояния центральной нервной системы у детей с перинатальными гипоксическими поражениями.

Таким образом, в нашем исследовании нейросонография являлась ключевым методом первичной и динамической оценки структурных изменений головного мозга у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС.

Для детей до 1 года было проведено нейроофтальмологическое обследование, где нами проводилась оценка зрачковых реакций и окуломоторных функций и офтальмоскопия (использование цифрового офтальмоскопа Optomed Aurora). Для детей старше 1 года дополнительно определяли остроту зрения, исследование полей зрения и оценка рефракции.

Исследование включало в себя визуальный анализ, спектральный анализ, артирование, когерентный анализ.

§.2.4. Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) - неинвазивный метод визуализации и измерения толщины слоев сетчатки и зрительного нерва с микронной точностью. Исследование проводилось на томографе с разрешающей способностью 5-7 мкм. Протокол исследования включал в себя сканирование перипапиллярной области, макулярное сканирование, анализ комплекса ганглиозных клеток и исследование диска зрительного нерва.

Нами были изучены следующие параметры:

- перипапиллярная область. Определяли толщину слоя нервных волокон (RNFL), проводили секторальный анализ RNFL и симметрии между глазами, макулярную область. При этом обращали внимание на общий объем макулы, толщину центральной зоны, парафовеальной зоны и перифовеальной зоны.

- диск зрительного нерва. Проведено измерение площади диска, нейроретинального пояса, объема и отношения экскавации диска.

Таким образом, ОКТ информативно в вопросах ранней диагностики поражения зрительного анализатора, количественной оценки нейродегенерации, мониторинга прогрессирования изменений. Результаты обследования зафиксированы в специально разработанной карте наблюдения, что позволило провести динамическую оценку состояния пациента.

§2.5. Экспериментальные и морфологические методы исследования

Экспериментальная часть исследования проводилась на 54 новорожденных мышах в условиях специализированной лаборатории. Морфологическому исследованию подлежали ткани головного мозга и структуры глазного яблока. Забор материала осуществлялся на экспериментальных животных после моделирования гипоксически-ишемического поражения в строго определенные сроки (3, 7, 14 и 21 день после воздействия).

Материал фиксировался немедленно после получения. Фиксация материала осуществлялась 10% нейтральным формалином в течение 48-72 часов с последующим его промыванием в проточной воде в течение 3-4 часов, дегидратацией в спирту возрастающей концентрации, заключением в парафин через проводку при помощи хлороформа и на заключительном этапе изготовлением срезов толщиной 5-7 мкм. Материал окрашивался по методу гематоксилин-эозин. Полученные морфологические данные позволили оценить степень повреждения нервной ткани, характер сосудистых нарушений, выраженность компенсаторных реакций и эффективность проводимой терапии. Все исследования проводились с соблюдением этических норм работы с лабораторными животными и в соответствии с международными протоколами проведения экспериментальных исследований.

§2.6. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгара

Оценку состояния новорожденных проводили на основании результатов шкалы Апгар по пяти показателям: частота сердечных сокращений, дыхание, мышечный тонус, рефлексы и цвет кожи младенца. Эта простая и ясная система подсчета оценки состояния новорожденного до сих пор является феноменальным новаторством в неонатологии. Метод подсчета баллов по шкале Апгар обеспечивает суммарную количественную оценку состояния младенца, которая хорошо коррелирует с течением пренатального и постнатального периодов. Оценка через 1 мин после рождения по шкале Апгар необходима для выбора объема помощи новорожденному, оценка через 5 мин находится в прямой связи с неврологическим статусом ребенка в возрасте 1 года и является прогностически значимой. Согласно В.Апгар, выделяют две степени асфиксии — умеренную (4–6 баллов) и тяжелую (0–3 балла). Согласно данным отечественных исследований выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую асфиксию. По каждому критерию ребенок может получить от 0 до 2 баллов. Итоговая оценка складывается из суммы пяти показателей и составляет 10 баллов. При соответствии оцениваемого параметра рефернтным значениям выставляется 2 балла, при слабой выраженности – 1 балл и при отсутствии – 0 баллов.

Например, новорожденный с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в минуту получит 2 балла, если показатель будет ниже – 1; на «отлично» оценят новорожденного с розовым кожным покровом, а вот с синюшными конечностями - 1 балл; малыш, заявивший о себе громким криком, демонстрирующий стабильное дыхание, также сдаст свой экспресс-тест на высший балл, а ребенок с нерегулярным, поверхностным дыханием и слабым криком – 1 балл.

Таким образом, мы получим информацию о состоянии ребенка в первую минуту жизни и спустя пять минут, что позволит делать дальнейшие прогнозы.

§2.7. Методы лабораторной диагностики и биохимические исследования

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – цинксодержащий внутриклеточный фермент, который катализирует окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. ЛДГ наиболее активна в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах.

Существует пять различных форм (изоферментов) ЛДГ, которые отличаются молекулярной структурой и расположением в организме. От того, какая из пяти преобладает, зависит основной способ окисления глюкозы – аэробный (до CO_2 и H_2O) или анаэробный (до молочной кислоты). Подобное различие обусловлено разной степенью родства того или иного изофермента и пировиноградной кислоты. Для миокарда и мозговой ткани основной является ЛДГ-1, а для эритроцитов, тромбоцитов, почечной ткани – ЛДГ-1 и ЛДГ-2. В легких, селезенке, щитовидной и поджелудочной железах, надпочечниках, лимфоцитах преобладает ЛДГ-3. ЛДГ-4 находится во всех тканях с ЛДГ-3, а также в гранулоцитах, плаценте и мужских половых клетках, в которых содержится также и ЛДГ-5.

Что касается изоферментной активности в скелетных мышцах, она представлена в порядке убывания: ЛДГ-5, ЛДГ-4, ЛДГ-3. Для печени наиболее характерен изофермент ЛДГ-5, меньшая активность – у ЛДГ-4. В норме в сыворотке крови все фракции фермента определяются с небольшой активностью в составе суммарного показателя – общей ЛДГ. Их активность в крови распределяется следующим образом: $\text{ЛДГ-2} > \text{ЛДГ-1} > \text{ЛДГ-3} > \text{ЛДГ-4} > \text{ЛДГ-5}$ (Fischbach F.T. 2021 г.).

При заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток, активность ЛДГ в крови повышается. В связи с этим она является важным маркером тканевой деструкции. Несмотря на то, что увеличение активности фермента не указывает на какую-то конкретную болезнь, его определение в комплексе с другими лабораторными анализами играет огромное значение в диагностике гипоксии головного мозга, мышечной дистрофии и гемолитической анемии. Повышенная активность

ЛДГ может выявляться у новорождённых, беременных и после интенсивных физических нагрузок.

Ранее совместные анализы на определение ЛДГ, аспаратаминотрансферазы и креатинкиназы широко использовались в диагностике перинатальной патологии. У больных с геморрагией головного мозга уровень фермента не изменяется, но при асфиксии начинает возрастать через 1-3 часов максимально в первые 6-8 часов после рождения и возвращается к норме через 5-8 дней. При дифференциальной диагностике перинатальной патологии у детей данный анализ помогает уточнить патофизиологические механизмы заболевания. Так, при гибели нейронов головного мозга, связанной с гипоксией, уровень ЛДГ5 повышается, но при длительной продолжительности асфиксии новорожденного ЛДГ5 увеличивается в значительном количестве. Повышение ЛДГ5 мы можем наблюдать также и у плода, если во время беременности наблюдалась атрофия головного мозга, что в последующем проявляется в виде микроцефалии или анэнцефалии.

§2.8. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием современных методов биомедицинской статистики, что обеспечило достоверность полученных данных и обоснованность выводов. Математический анализ осуществлялся с применением программных пакетов IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., США), GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software Inc., США) и Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., США). Все полученные в ходе исследования данные вносились в специально разработанную электронную базу данных в формате Microsoft Excel с последующим экспортом в специализированные статистические программы. База данных включала демографические характеристики пациентов, анамнестические данные, результаты клинико-неврологического, инструментального, офтальмологического, биохимического и экспериментального исследований.

Для каждого случая был присвоен уникальный идентификационный код, что позволило сохранить конфиденциальность персональных данных пациентов и обеспечить корректное соотношение результатов различных исследований.

Выбор способа представления данных ($M \pm SD$ или $Me [Q1; Q3]$) определялся характером распределения переменной. Проверка соответствия распределения количественных переменных нормальному закону проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n \geq 50$).

Для описания качественных и порядковых переменных использовались абсолютные частоты (n), относительные частоты (%), 95% доверительные интервалы для относительных частот (95% ДИ).

Для переменных с нормальным распределением: t-критерий Стьюдента для независимых выборок (при сравнении двух групп), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим применением критерия Тьюки для множественных сравнений (при сравнении трех и более групп).

Для переменных с распределением, отличным от нормального: U-критерий Манна-Уитни (при сравнении двух групп) и H-критерий Краскела-Уоллиса с последующим применением критерия Данна для множественных сравнений (при сравнении трех и более групп).

Для связанных выборок (сравнение показателей до и после лечения) были включены t-критерий Стьюдента для связанных выборок (при нормальном распределении), критерий Вилкоксона (при распределении, отличном от нормального) и критерий Фридмана с последующим применением критерия Данна (при сравнении показателей в трех и более временных точках).

Во всех статистических тестах критический уровень значимости (α) принимался равным 0,05, т.е. различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони для контроля групповой ошибки I рода.

Перед началом исследования был проведен расчет необходимого объема выборки для обеспечения достаточной статистической мощности (не менее 80%) при заданном уровне значимости ($\alpha=0,05$) и ожидаемом размере эффекта. Результаты статистического анализа представлены в виде таблиц, графиков и диаграмм, сопровождаемых текстовыми описаниями. Для визуализации данных использовались столбчатые и круговые диаграммы для категориальных данных, гистограммы и ящичковые диаграммы (box plots) для количественных данных, диаграммы рассеяния (scatter plots) для корреляционного анализа, ROC-кривые для оценки диагностической значимости, кривые Каплана-Мейера для анализа выживаемости, тепловые карты (heatmaps) для визуализации корреляционных матриц и результатов кластерного анализа. Для всех статистических показателей указывались точечные оценки и 95% доверительные интервалы, что позволяло более корректно интерпретировать полученные результаты и оценивать их клиническую значимость. Описанная методология статистического анализа обеспечила высокую достоверность полученных результатов и научную обоснованность выводов диссертационного исследования.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ГИПОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦНС

§ 3.1. Анализ факторов риска и особенностей течения перинатального периода

Этиопатогенез перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС) имеет мультифакториальный характер и связан с воздействием комплекса неблагоприятных факторов в антенатальном, интранатальном и раннем постнатальном периодах. В настоящем разделе представлены результаты анализа наиболее значимых факторов риска и особенностей течения перинатального периода у обследованных детей.

В исследуемой группе пациентов был проведен детальный анализ анамнестических данных матерей с целью выявления факторов, потенциально влияющих на развитие гипоксического поражения ЦНС у детей. Полученные результаты представлены в таблице 3.1.1

Результаты исследования, представленные в таблице 3.1.1, показали, что преобладающее большинство детей с гипоксическими поражениями ЦНС рождены от матерей старше 35 лет (25,0% против 10,0% в контрольной группе, $p=0,043$). Среди соматических заболеваний матерей в основной группе преобладали анемия (52,5% против 30,0%, $p=0,032$), хронические инфекции (31,25% против 13,33%, $p=0,047$), сердечно-сосудистые заболевания (35,0% против 16,67%, $p=0,039$) и хронические заболевания почек (21,25% против 6,67%, $p=0,040$). Неблагоприятный акушерский анамнез также достоверно чаще отмечался у матерей детей основной группы: бесплодие в анамнезе (15,0% против 3,33%, $p=0,046$), самопроизвольные выкидыши (22,5% против 6,67%, $p=0,038$), перинатальные потери (8,75% против 0%, $p=0,032$). Кроме того, в основной группе значимо чаще встречались матери с профессиональными вредностями (27,5% против 10,0%, $p=0,041$).

Таблица 3.1.1

Материнские факторы риска развития перинатальных гипоксических поражений ЦНС

Фактор риска	Основная группа (n=165)	Контрольная группа (n=40)	р-значение
Возраст матери, n (%)			
до 18 лет	24 (8,75%)	1 (3,33%)	0,325
18-34 лет	101 (66,25%)	34 (86,67%)	0,029*
старше 35 лет	40 (25,0%)	5 (10,0%)	0,043*
Соматические заболевания, n (%)			
Анемия	42 (52,5%)	9 (30,0%)	0,032*
Заболевания щитовидной железы	18 (22,5%)	3 (10,0%)	0,112
Хронические инфекции	25 (31,25%)	4 (13,33%)	0,047*
Сердечно-сосудистые заболевания	28 (35,0%)	5 (16,67%)	0,039*
Хронические заболевания почек	17 (21,25%)	2 (6,67%)	0,040*
Акушерский анамнез, n (%)			
Первородящие	35 (43,75%)	17 (56,67%)	0,217
Повторнородящие	45 (56,25%)	13 (43,33%)	0,217
Бесплодие в анамнезе	12 (15,0%)	1 (3,33%)	0,046*
Самопроизвольные выкидыши	18 (22,5%)	2 (6,67%)	0,038*
Медицинские аборты	23 (28,75%)	4 (13,33%)	0,084
Перинатальные потери	7 (8,75%)	0 (0%)	0,032*
Профессиональные вредности, n (%)	22 (27,5%)	3 (10,0%)	0,041*
Вредные привычки, n (%)			
Курение	15 (18,75%)	2 (6,67%)	0,084
Употребление алкоголя	8 (10,0%)	1 (3,33%)	0,202

*Примечание: * - статистически значимые различия между группами (p<0,05)*

При проведении анализа особенностей течения беременности выявлено существенное преобладание патологических состояний у матерей детей с гипоксическими поражениями ЦНС (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Анализ особенностей течения беременности у матерей детей с гипоксическими поражениями ЦНС

Осложнения беременности	Основная группа (n=165)	Контрольная группа (n=40)	р-значение
Ранний токсикоз	31 (38,75%)	7 (23,33%)	0,117
Гестоз	33 (41,25%)	4 (13,33%)	0,004**
Угроза прерывания беременности	39 (48,75%)	6 (20,0%)	0,005**
Фетоплацентарная недостаточность	31 (38,75%)	2 (6,67%)	<0,001***
Анемия беременных	47 (58,75%)	8 (26,67%)	0,002**
ОРВИ во время беременности	35 (43,75%)	6 (20,0%)	0,019*
Обострение хронических инфекций	22 (27,5%)	2 (6,67%)	0,013*
Многоводие	15 (18,75%)	1 (3,33%)	0,027*
Маловодие	12 (15,0%)	1 (3,33%)	0,069
Предлежание плаценты	9 (11,25%)	0 (0%)	0,035*
Отслойка плаценты	7 (8,75%)	0 (0%)	0,073
Аномалии прикрепления плаценты	6 (7,5%)	0 (0%)	0,096
Истмико-цервикальная недостаточность	8 (10,0%)	1 (3,33%)	0,238
Неправильное положение плода	11 (13,75%)	1 (3,33%)	0,085
Хориоамнионит	5 (6,25%)	0 (0%)	0,159
Многоплодная беременность	8 (10,0%)	1 (3,33%)	0,238

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Как видно из представленных данных, у матерей детей основной группы достоверно чаще отмечались такие осложнения беременности, как гестоз (41,25% против 13,33%, $p=0,004$), угроза прерывания беременности (48,75% против 20,0%, $p=0,005$), фетоплацентарная недостаточность (38,75% против 6,67%, $p<0,001$), анемия беременных (58,75% против 26,67%, $p=0,002$), ОРВИ во время беременности (43,75% против 20,0%, $p=0,019$), обострение хронических инфекций (27,5% против 6,67%, $p=0,013$), многоводие (18,75% против 3,33%, $p=0,027$) и предлежание плаценты (11,25% против 0%, $p=0,035$). При этом у 68 матерей (85,0%) основной группы отмечалось сочетание двух и более осложнений беременности, что создавало неблагоприятный фон для внутриутробного развития плода и повышало риск развития гипоксии плода.

При изучении особенностей течения родов была также установлена значительную частоту патологических состояний в основной группе по сравнению с контрольной (таблица 3.1.3).

Согласно полученным данным, в основной группе значительно чаще наблюдались преждевременные роды (32,5% против 3,33% в контрольной группе, $p < 0,001$), в том числе глубоко недоношенные дети родились у 11,25% матерей основной группы. Оперативные роды путем кесарева сечения также достоверно чаще проводились в основной группе (47,5% против 20,0%, $p=0,007$), при этом экстренное кесарево сечение выполнялось у 36,25% матерей основной группы по сравнению с 6,67% в контрольной группе ($p=0,001$). Среди осложнений в родах у матерей детей с гипоксическими поражениями ЦНС статистически значимо чаще встречались затяжные роды (22,5% против 3,33%, $p=0,011$), слабость родовой деятельности (31,25% против 6,67%, $p=0,005$), преждевременное излитие околоплодных вод (28,75% против 10,0%, $p=0,029$), длительный безводный период (21,25% против 3,33%, $p=0,018$), острая гипоксия плода в родах (30,0% против 3,33%, $p=0,002$), клинически узкий таз (10,0% против 0%, $p=0,048$) и инфекция в родах (11,25% против 0%, $p=0,035$).

Таблица 3.1.3

**Сравнительный анализ особенности течения родов у матерей
обследованных детей**

Особенности родов	Основная группа (n=165)	Контрольная группа (n=40)	p-значение
Срок родов, n (%)			
Доношенные (≥ 37 недель)	54 (67,5%)	29 (96,67%)	$<0,001^{***}$
Преждевременные роды (<37 недель)	26 (32,5%)	1 (3,33%)	$<0,001^{***}$
в т.ч. глубоко недоношенные (<32 недель)	9 (11,25%)	0 (0%)	0,035*
Характер родов, n (%)			
Самопроизвольные	42 (52,5%)	24 (80,0%)	0,007**
Оперативные (кесарево сечение)	38 (47,5%)	6 (20,0%)	0,007**
в т.ч. экстренное кесарево сечение	29 (36,25%)	2 (6,67%)	0,001**
Осложнения в родах, n (%)			
Быстрые/стремительные роды	13 (16,25%)	2 (6,67%)	0,155
Затяжные роды	18 (22,5%)	1 (3,33%)	0,011*
Слабость родовой деятельности	25 (31,25%)	2 (6,67%)	0,005**
Дискоординация родовой деятельности	12 (15,0%)	1 (3,33%)	0,069
Преждевременное излитие околоплодных вод	23 (28,75%)	3 (10,0%)	0,029*
Длительный безводный период (>12 часов)	17 (21,25%)	1 (3,33%)	0,018*
Обвитие пуповиной вокруг шеи	16 (20,0%)	2 (6,67%)	0,069
Истинный узел пуповины	5 (6,25%)	0 (0%)	0,159
Предлежание/выпадение пуповины	4 (5,0%)	0 (0%)	0,207
Острая гипоксия плода в родах	24 (30,0%)	1 (3,33%)	0,002**
Применение акушерских пособий	11 (13,75%)	1 (3,33%)	0,085
Клинически узкий таз	8 (10,0%)	0 (0%)	0,048*
Крупный плод (>4000 г)	12 (15,0%)	1 (3,33%)	0,069
Инфекция в родах	9 (11,25%)	0 (0%)	0,035*

Примечание: достоверность различий: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

При изучении перинатального исхода и состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде были выявлены существенные различия между сравниваемыми группами (таблица 3.1.4). Так, новорожденные основной группы имели статистически значимо меньший гестационный возраст ($36,4 \pm 3,2$ недели против $39,2 \pm 1,1$ недели, $p < 0,001$), меньшую массу тела (2820 ± 745 г против 3356 ± 384 г, $p < 0,001$) и рост при рождении ($48,5 \pm 4,7$ см против $52,3 \pm 2,1$ см, $p < 0,001$).

Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни была достоверно ниже у детей основной группы ($5,2 \pm 1,8$ и $6,7 \pm 1,4$ баллов соответственно) по сравнению с контрольной группой ($8,1 \pm 0,7$ и $8,9 \pm 0,5$ баллов соответственно), $p < 0,001$. При этом 47,5% новорожденных основной группы имели оценку по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте жизни, что свидетельствовало о наличии перинатальной асфиксии. У всех детей основной группы диагностирована перинатальная асфиксия различной степени тяжести: легкая - у 35,0%, умеренная - у 43,75%, тяжелая - у 21,25% новорожденных.

Респираторные нарушения в виде респираторного дистресс-синдрома, аспирационного синдрома и транзиторного тахипноэ новорожденных также значительно чаще встречались в основной группе.

Таблица 3.1.4

Характеристика состояния новорожденных

Показатель	Основная группа (n=165)	Контрольная группа (n=40)	р-значение
Гестационный возраст, недели (M±SD)	$36,4 \pm 3,2$	$39,2 \pm 1,1$	$< 0,001^{***}$
Масса тела при рождении, грамм (M±SD)	2820 ± 745	3356 ± 384	$< 0,001^{***}$
Рост при рождении, см (M±SD)	$48,5 \pm 4,7$	$52,3 \pm 2,1$	$< 0,001^{***}$
Оценка по шкале Апгар, n (%)			
На 1-й минуте (M±SD)	$5,2 \pm 1,8$	$8,1 \pm 0,7$	$< 0,001^{***}$
На 5-й минуте (M±SD)	$6,7 \pm 1,4$	$8,9 \pm 0,5$	$< 0,001^{***}$
Менее 7 баллов на 5-й минуте	38 (47,5%)	0 (0%)	$< 0,001^{***}$

Перинатальная асфиксия, n (%)			
Легкая (6-7 баллов по Апгар на 5-й минуте)	28 (35,0%)	0 (0%)	<0,001***
Умеренная (4-5 баллов по Апгар на 5-й минуте)	35 (43,75%)	0 (0%)	<0,001***
Тяжелая (0-3 балла по Апгар на 5-й минуте)	17 (21,25%)	0 (0%)	0,002**
Респираторные нарушения, n (%)			
Респираторный дистресс-синдром	25 (31,25%)	0 (0%)	<0,001***
Аспирационный синдром	14 (17,5%)	0 (0%)	0,004**
Транзиторное тахипноэ новорожденных	22 (27,5%)	2 (6,67%)	0,014*
Реанимационные мероприятия, n (%)			
Интубация трахеи	23 (28,75%)	0 (0%)	<0,001***
ИВЛ	28 (35,0%)	0 (0%)	<0,001***
СРАР	19 (23,75%)	0 (0%)	0,001**
Неврологические нарушения в раннем неонатальном периоде, n (%)			
Синдром угнетения ЦНС	42 (52,5%)	0 (0%)	<0,001***
Синдром возбуждения ЦНС	21 (26,25%)	0 (0%)	0,001**
Судорожный синдром	15 (18,75%)	0 (0%)	0,004**
Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций	38 (47,5%)	2 (6,67%)	<0,001***
Внутрижелудочковые кровоизлияния	22 (27,5%)	0 (0%)	<0,001***
Перивентрикулярная лейкомаляция	17 (21,25%)	0 (0%)	0,002**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; ИВЛ - искусственная вентиляция легких; СРАР - постоянное положительное давление в дыхательных путях

В свою очередь, в реанимационных мероприятиях нуждались 66,25% новорожденным основной группы, включая интубацию трахеи (28,75%), искусственную вентиляцию легких (35,0%) и СРАР (23,75%).

Неврологические нарушения в раннем неонатальном периоде отмечались у всех детей основной группы и проявлялись в виде синдрома угнетения ЦНС (52,5%), синдрома вегетативно-висцеральных дисфункций (47,5%), синдрома возбуждения ЦНС (26,25%) и судорожного синдрома (18,75%). По данным нейросонографии, у 27,5% новорожденных основной группы выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния, у 21,25% - перивентрикулярная лейкомаляция.

§3.1.2. Факторы риска развития тяжелых форм гипоксического поражения ЦНС

Для выявления наиболее значимых факторов риска развития тяжелых форм гипоксического поражения ЦНС был проведен многофакторный анализ с использованием логистической регрессии. В качестве зависимой переменной рассматривалось наличие тяжелой формы гипоксического поражения ЦНС, в качестве независимых переменных - различные антенатальные, интранатальные и неонатальные факторы риска. Результаты анализа представлены в таблице 3.1.2.1.

Как видно из таблицы 3.1.2.1, наиболее значимыми независимыми факторами риска развития тяжелых форм гипоксического поражения ЦНС являлись: наличие сочетания трех и более факторов риска (OR=12,76), тяжелая асфиксия при рождении (OR=9,74), преждевременные роды до 32 недель гестации (OR=8,63), перивентрикулярная лейкомаляция III-IV степени (OR=7,38), внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени (OR=6,82), необходимость проведения ИВЛ более 7 дней (OR=5,93), острая гипоксия плода в родах (OR=5,29), хроническая фетоплацентарная недостаточность (OR=4,87) и судорожный синдром в неонатальном периоде (OR=4,15).

Таблица 3.1.2.1

Факторы риска развития тяжелых форм гипоксического поражения ЦНС (результаты логистической регрессии)

Фактор риска	Отношение	95% ДИ	p-значение
---------------------	------------------	---------------	-------------------

	шансов (OR)		
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	4,87	2,16-10,94	<0,001***
Преждевременные роды (<32 недель)	8,63	3,25-22,91	<0,001***
Острая гипоксия плода в родах	5,29	2,43-11,52	<0,001***
Тяжелая асфиксия при рождении (по ш.Апгар 0-3 балла на 5-й минуте)	9,74	3,71-25,58	<0,001***
Внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени	6,82	2,54-18,35	<0,001***
Перивентрикулярная лейкомаляция III-IV степени	7,38	2,67-20,42	<0,001***
Судорожный синдром в неонатальном периоде	4,15	1,85-9,32	<0,001***
Необходимость проведения ИВЛ >7 дней	5,93	2,41-14,58	<0,001***
Наличие сочетания ≥ 3 факторов риска	12,76	4,87-33,41	<0,001***

Примечание: *** - $p < 0,001$; ДИ - доверительный интервал

Для оценки взаимосвязи между перинатальными факторами риска и тяжестью неврологических нарушений у детей с гипоксическими поражениями ЦНС был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Результаты представлены в таблице 3.1.2.2, согласно данным которой установлена обратнопропорциональная корреляционная связь между тяжестью неврологических нарушений и оценкой по шкале Апгар на 1-й ($r_s = -0,72$) и 5-й ($r_s = -0,76$) минутах жизни, а также между тяжестью неврологических нарушений и гестационным возрастом ($r_s = -0,67$) и массой тела при рождении ($r_s = -0,58$). Прямая корреляционная связь отмечалась между тяжестью неврологических нарушений и количеством факторов риска ($r_s = 0,73$),

степенью тяжести перивентрикулярной лейкомаляции ($r_s=0,69$), длительностью ИВЛ ($r_s=0,64$) и степенью тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний ($r_s=0,61$).

Таблица 3.1.2.2

Корреляционный анализ взаимосвязи перинатальных факторов и тяжести неврологических нарушений $n=165$

Фактор риска	Коэффициент корреляции (r_s)	p-значение
Гестационный возраст	-0,67	<0,001***
Масса тела при рождении	-0,58	<0,001***
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	-0,72	<0,001***
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	-0,76	<0,001***
Длительность ИВЛ	0,64	<0,001***
Степень тяжести перивентрикулярной лейкомаляции	0,69	<0,001***
Степень тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний	0,61	<0,001***
Количество факторов риска	0,73	<0,001***

Примечание: *** - $p < 0,001$

Таким образом, проведенный анализ факторов риска и особенностей течения перинатального периода у детей с гипоксическими поражениями ЦНС позволил выявить совокупность неблагоприятных факторов, способствующих развитию данной патологии. Среди материнских факторов риска наибольшее значение имели возраст матери старше 35 лет, анемия, хронические инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек, неблагоприятный акушерский анамнез и профессиональные вредности.

Осложнения беременности, достоверно чаще встречавшиеся у матерей детей с гипоксическими поражениями ЦНС, включали гестоз, угрозу прерывания беременности, фетоплацентарную недостаточность, анемию беременных, ОРВИ во время беременности, обострение хронических инфекций, многоводие и предлежание плаценты. Интранатальные факторы

риска были представлены преждевременными родами, оперативным родоразрешением, затяжными родами, слабостью родовой деятельности, преждевременным излитием околоплодных вод, длительным безводным периодом, острой гипоксией плода в родах, клинически узким тазом и инфекцией в родах.

Состояние новорожденных основной группы характеризовалось недоношенностью, низкой массой тела при рождении, низкой оценкой по шкале Апгар, наличием перинатальной асфиксии различной степени тяжести, респираторными нарушениями, потребностью в реанимационных мероприятиях и выраженными неврологическими нарушениями в раннем неонатальном периоде. Наиболее значимыми факторами риска развития тяжелых форм гипоксического поражения ЦНС явились наличие сочетания трех и более факторов риска, тяжелая асфиксия при рождении, преждевременные роды до 32 недель гестации, перивентрикулярная лейкомаляция III-IV степени, внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени, необходимость проведения ИВЛ более 7 дней, острая гипоксия плода в родах, хроническая фетоплацентарная недостаточность и судорожный синдром в неонатальном периоде. Выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают значимость перинатальных факторов в формировании тяжести неврологических нарушений у детей с гипоксическими поражениями ЦНС и могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания и оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий.

§3.2. Клинико-неврологические проявления у обследованных детей

Клинико-неврологические проявления у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС характеризовались полиморфизмом симптоматики, зависящей от степени тяжести гипоксии, времени ее воздействия, гестационного возраста ребенка на момент поражения, а также наличия сопутствующей патологии.

Результаты комплексного клинико-неврологического обследования детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС выявили у детей первого года жизни преобладание синдромов двигательных нарушений (69,4%), вегетативно-висцеральных дисфункций (58,2%) и гидроцефального синдрома (31,5%). У детей старше года чаще выявлялись задержка психоречевого развития (64,7%), когнитивные нарушения (47,3%), эпилептические приступы (23,8%) и двигательные нарушения различной степени выраженности от легких парезов до спастических форм детского церебрального паралича (41,6%).

Факторы риска развития перинатального поражения ЦНС (n=165), были разделены по временному принципу на догестационные (действующие до беременности) и внутригестационные (возникшие в период беременности). Наиболее распространенными факторами, предшествующими беременности, были хронические воспалительные заболевания в 46,6% (n=77) случаев, сердечно-сосудистые заболевания – в 15,7% (n=26), выкидыши - 20,6% (n=34) и аборт – в 16,9% (n=28) случаев.

Как отмечалось ранее, оценка по шкале Апгар через 1 минуту после рождения необходима для определения уровня необходимой помощи новорожденному, тогда как оценка через 5 минут напрямую связана с неврологическим статусом ребенка в возрасте 1 года и считается прогностической. По шкале Апгар следует различать две степени асфиксии — среднюю (4–6 баллов) и тяжелую (0–3 балла).

Таблица 3.2.1

Анализ результатов оценки состояния новорожденных по шкале Апгар

№	Степень тяжести	Окраска кожного покрова	ЧСС	Рефлекторная возбудимость	Мышечный тонус	Дыхание
1	Тяжёлая	1±0,05	1±0,04	1±0,04	1±0,06	1±0,05
2	Средняя	2±0,07	2±0,07	2±0,07	2±0,08	2±0,06
3	Легкая	2±0,09	2±0,05	2±0,07	2±0,06	2±0,05

В нашем исследовании 81 новорожденному проведена оценка состояния по шкале Апгар, которая позволила разделить их на подгруппы в зависимости от (таблица 3.2.1) степени выраженности асфиксии: в первую подгруппу с тяжелой асфиксией включены 22,2% (n=18) детей, во вторую подгруппу со средней тяжестью - 33,3% (n=27) и в третью подгруппу с легкой степенью выраженности вошли 44,4% (n=36). Последствия асфиксии проявились через три дня после рождения и позже. При этом повышенное возбуждение наблюдалось у 19,7%, а пониженное — у 17,2%. Только в 3,7% (n=3) случаев наблюдался судорожный синдром (рисунок 3.2.1).

Анализируя суммарную оценку показателей шкалы Апгар мы определили, что у детей с тяжелой степенью асфиксии общая оценка составляла 4±0,08 балла, средней тяжести 6±0,09 баллов и легкой степени 9±0,09 баллов.



Рисунок 3.2.1. Синдромы, развивающиеся у детей с тяжелой асфиксией

Как видно на диаграмме у 72% новорожденных с тяжелой асфиксией встречался судорожный синдром и у 33,3% наблюдалась деформация родничка разной степени.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что основной проблемой при гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных являются вопросы ранней дифференциальной диагностики, прогнозирования и классификации заболевания, от результатов которых напрямую зависит дальнейшая оптимизация лечения.

Не следует оставлять без внимания и выявленную в ходе исследования прямую корреляционную зависимость здоровья матери до и во время беременности, качество родов и осложнений на исход рождения детей, зависимость от времени начала проведения процедур компенсации полученной гипоксии, что также служит важным диагностическим и прогностическим критерием.

§3.2.2. Основные неврологические синдромы у обследованных детей

Анализ клинико-неврологических данных позволил выделить основные неврологические синдромы, наблюдавшиеся у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС (таблица 3.2.2.1).

Как видно из таблицы 3.2.2.1, у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС наблюдались синдром двигательных нарушений (8.6%), синдром задержки психомоторного развития (8.6%), вегетативно-висцеральный синдром (3.7%), гидроцефальный синдром (12.3%), синдром внутричерепной гипертензии (8.6%), и гипертензионно-гидроцефальный синдром (9.8%). При этом выявлена четкая зависимость частоты большинства синдромов от степени тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС.

Таблица 3.2.2.1

Анализ основных неврологических синдромов у новорожденных детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС, (n=81)

Неврологические синдромы	Легкая степень (n=36)	Средняя степень (n=27)	Тяжелая степень (n=18)	Всего (n=81)	p-значение
Синдром двигательных нарушений	(5.5%)	3 (11.1%)	2 (91,3%)	7 (8.6%)	0,028*
Синдром задержки психомоторного развития	3 (8.3%)	2 (7.4%)	2 (86,96%)	7 (8.6%)	0,004**
Вегетативно-висцеральный синдром	1(2.7%)	1 (3.7%)	1 (78,26%)	3 (3.7%)	0,033*
Гидроцефальный синдром	4 (11,1%)	5 (18.5%)	1 (73,91%)	10 (12.3%)	<0,001***
Судорожный синдром	2 (5.5%)	3 (11.1%)	1 (56,52%)	6 (7.4%)	<0,001***
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	5 (13.%)	1 (3.8%)	6 (26,09%)	12 (14.8%)	0,767
Церебрастенический синдром	3 (8.3%)	2 (7.4%)	1 (17,39%)	6 (7.4%)	0,458
Синдром вегетативных дисфункций	7 (19.4%)	1 (3.7%)	1 (39,13%)	9 (11.1%)	0,698
Синдром внутричерепной гипертензии	4 (11.1%)	2 (7,4%)	1 (69,57%)	7 (8.6%)	<0,001***
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	2 (5.5%)	5 (18.5%)	1(65,22%)	8 (9.8%)	<0,001***
Синдром минимальной мозговой дисфункции	3 (8.3%)	2 (7.4%)	1 (8,7%)	6 (7.4%%)	0,027*

Примечание: достоверность различий между сравниваемыми группами с различной степенью тяжести* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

§3.3. Прогностическая значимость комплексной оценки клинических показателей

Своевременное прогнозирование течения и исходов перинатальных гипоксических поражений ЦНС имеет важнейшее значение для оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий и снижения уровня инвалидизации детей. Поэтому для разработки системы прогностических критериев мы использовали комплексный подход, включающий следующие этапы:

1. Ретроспективный анализ историй болезни детей с установленными исходами перинатальных гипоксических поражений ЦНС через 12 и 24 месяца наблюдения;
2. Выделение потенциальных прогностических факторов на основе изучения литературных данных и собственных наблюдений;
3. Статистический анализ связи выделенных факторов с исходами заболевания (одно- и многофакторный анализ);
4. Разработка интегральной прогностической шкалы на основе выявленных значимых факторов;
5. Проверка прогностической ценности разработанной шкалы на проспективной группе пациентов.

Для стандартизации оценки исходов перинатальных гипоксических поражений ЦНС была использована следующая классификация:

Благоприятный исход:

- Полное восстановление неврологических функций;
- Минимальные неврологические нарушения, не влияющие на качество жизни и не требующие постоянной медикаментозной коррекции.

Относительно благоприятный исход:

- Умеренные неврологические нарушения (легкие парезы, негрубые нарушения координации, задержка речевого развития), частично ограничивающие функциональные возможности;
- Необходимость периодических курсов восстановительного лечения;
- Сохранение потенциала для компенсации нарушений.

Неблагоприятный исход:

- Выраженные неврологические нарушения (спастические парезы и параличи, атаксия, эпилепсия, выраженная задержка психомоторного и речевого развития);
- Формирование инвалидизирующих синдромов (детский церебральный паралич, симптоматическая эпилепсия, грубая задержка психоречевого развития);
- Необходимость постоянной медикаментозной терапии и реабилитационных мероприятий.

Учитывая вышесказанное, мы распределили детей основной группы в зависимости от исхода перинатальных гипоксических поражений ЦНС через 24 месяца наблюдения. При проведении сравнительной оценки установлено, что исходы перинатальных гипоксических поражений ЦНС существенно различались в зависимости от исходной степени тяжести поражения. Так, при легкой степени преобладали благоприятные исходы (72,0%), при средней степени с примерно одинаковой частотой встречались благоприятные (43,75%) и относительно благоприятные (37,5%) исходы, а при тяжелой степени доминировали неблагоприятные исходы (60,87%) (рис.3.3.1).

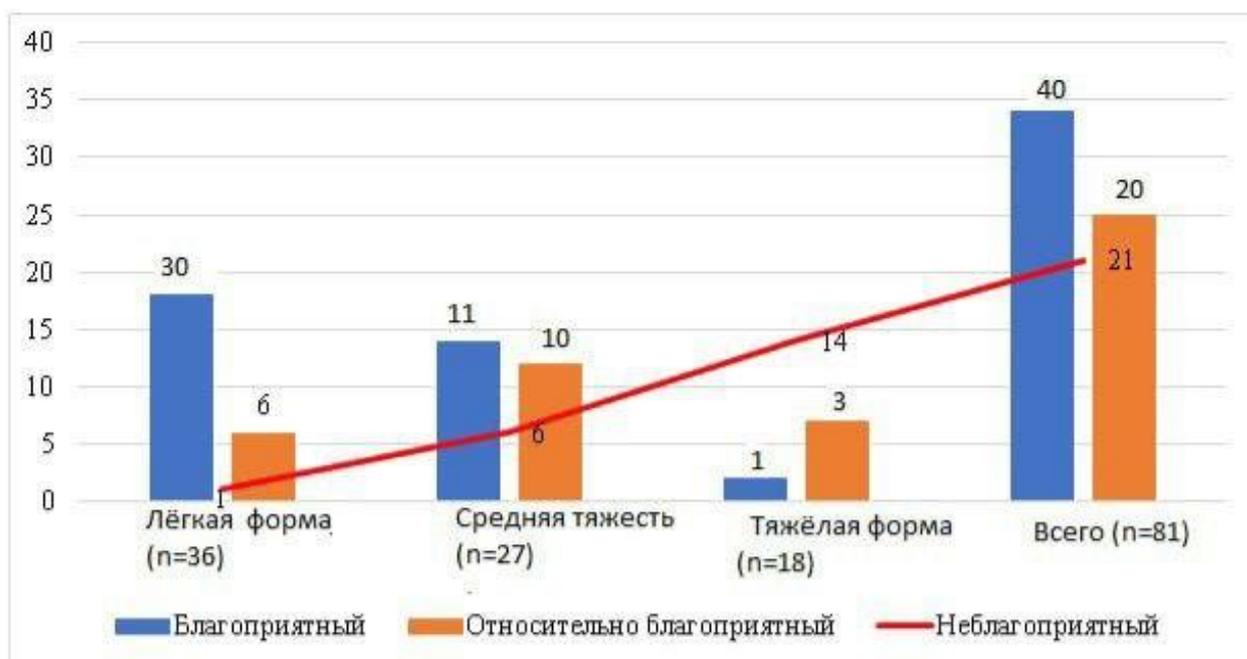


Рисунок. 3.3.1. Исходы перинатальных гипоксических поражений ЦНС у детей основной группы через 24 месяца наблюдения

Далее для определения прогностической значимости клинических показателей был проведен анализ их связи с исходами перинатальных гипоксических поражений ЦНС (таблица 3.3.1.).

Согласно полученным данным, наиболее высокую прогностическую значимость в отношении неблагоприятных исходов имели такие клинические показатели, как кома в неонатальном периоде (ОШ=53,3), судороги в неонатальном периоде (ОШ=27,0), оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <4 баллов (ОШ=22,1), задержка формирования установочных рефлексов >6 месяцев (ОШ=21,2), искусственная вентиляция легких >7 дней (ОШ=17,9) и необходимость реанимационных мероприятий в родзале (ОШ=16,7).

Параллельно был проведен анализ прогностической значимости параклинических (инструментальных и лабораторных) показателей в отношении исходов перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Результаты анализа представлены в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.1

Прогностическая значимость клинических показателей в отношении исходов перинатальных гипоксических поражений ЦНС

Клинический показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %	ОШ (95%ДИ)	p-значение
Гестационный возраст <32 недель	76,2	83,1	64,0	89,9	15,4 (4,8-49,3)	<0,001***
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <4 баллов	71,4	89,8	71,4	89,8	22,1 (6,4-76,5)	<0,001***
Судороги в неонатальном периоде	66,7	93,2	77,8	88,7	27,0 (7,2-101,4)	<0,001***
Отсутствие самостоятельного дыхания при рождении	57,1	93,2	75,0	85,9	18,0 (4,9-66,2)	<0,001***
Необходимость реанимационных мероприятий в родзале	81,0	79,7	60,7	91,5	16,7 (4,8-58,1)	<0,001***
Искусственная вентиляция легких >7 дней	61,9	91,5	72,2	87,1	17,9 (5,1-62,3)	<0,001***
Кома в неонатальном периоде	47,6	98,3	90,9	84,1	53,3 (6,2-458,8)	<0,001***
Отсутствие сосательного рефлекса >7 дней	57,1	89,8	66,7	85,5	11,7 (3,5-38,9)	<0,001***
Бульбарные нарушения >14 дней	52,4	93,2	73,3	84,6	15,1 (4,2-54,4)	<0,001***
Асимметрия мышечного тонуса >30 дней	66,7	86,4	63,6	87,9	12,8 (4,0-40,5)	<0,001***
Задержка редукции безусловных рефлексов >4 месяцев	71,4	84,7	65,2	88,2	14,0 (4,4-44,7)	<0,001***
Задержка формирования установочных рефлексов >6 месяцев	85,7	78,0	60,0	93,9	21,2 (5,5-81,5)	<0,001***

*Примечание: ППЦ - положительная прогностическая ценность; ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность; ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; *** - p<0,001*

Таблица 3.3.2

Прогностическая значимость параклинических показателей в отношении исходов перинатальных гипоксических поражений ЦНС

Параклинический показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %	ОШ (95% ДИ)	р-значение
Нейросонографические данные						
ВЖК III-IV степени	52,4	94,9	78,6	85,2	20,6 (5,4-78,4)	<0,001***
ПВЛ III-IV степени	57,1	93,2	75,0	85,9	18,0 (4,9-66,2)	<0,001***
Кистозная энцефаломалация	42,9	98,3	90,0	83,0	44,3 (5,1-382,8)	<0,001***
Вентрикуломегалия >15 мм	47,6	94,9	76,9	83,6	17,1 (4,4-66,3)	<0,001***
МРТ головного мозга						
Диффузное поражение белого вещества	61,9	91,5	72,2	87,1	17,9 (5,1-62,3)	<0,001***
Мультикистозная энцефаломалация	38,1	98,3	88,9	82,1	36,4 (4,2-315,3)	<0,001***
Глиоз перивентрикулярного белого вещества	66,7	88,1	66,7	88,1	14,6 (4,5-47,8)	<0,001***
Атрофия коры головного мозга	57,1	93,2	75,0	85,9	18,0 (4,9-66,2)	<0,001***
Электроэнцефалографические данные						
Паттерн "вспышка-подавление" в неонатальном периоде	47,6	96,6	83,3	83,8	26,4 (5,4-129,3)	<0,001***
Неконвульсивный эпилептический статус	33,3	98,3	87,5	80,6	29,2 (3,3-255,8)	<0,001***
Гипсаритмия	28,6	98,3	85,7	79,5	23,3 (2,6-207,8)	<0,001***
Мультифокальная эпилептиформная активность	52,4	93,2	73,3	84,6	15,1 (4,2-54,4)	<0,001***
Офтальмологические данные						
Атрофия зрительного нерва	42,9	96,6	81,8	82,6	21,3 (4,7-97,1)	<0,001***
Толщина RNFL <75 мкм	57,1	91,5	70,6	85,7	14,3 (4,2-48,8)	<0,001***
Толщина GCC <80 мкм	61,9	89,8	68,4	86,9	14,0 (4,3-45,3)	<0,001***
Лабораторные данные						
Лактат >4 ммоль/л в первые 48 часов жизни	66,7	84,7	60,9			

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§4.1. Результаты нейровизуализационных исследований (нейросонография, МСКТ)

Комплексное нейровизуализационное и электрофизиологическое обследование играет ключевую роль в диагностике и прогнозировании течения перинатальных гипоксических поражений ЦНС. В рамках настоящего исследования всем детям основной группы проводились нейросонография (НСГ) головного мозга, части пациентов - мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для выявления структурных и функциональных изменений центральной нервной системы.

Нейросонографическое исследование проводилось всем детям основной группы из родильного комплекса (n=81) и контрольной (n=40) групп в возрасте до 12 месяцев, а также части детей в возрасте 12-18 месяцев при наличии открытого большого родничка. Исследование выполнялось в стандартных коронарных, сагиттальных и парасагиттальных плоскостях с дополнительным использованием цветового доплеровского картирования для оценки церебральной гемодинамики.

Результаты нейросонографического исследования у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС представлены в таблице 4.1.1.

Так, у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС наиболее часто выявляли перивентрикулярную лейкомаляцию (76,25%), вентрикуломегалию (70,0%), внутрижелудочковые кровоизлияния (65,0%), субэпендимальные кисты (46,25%), а также нарушения церебральной гемодинамики в виде повышения индекса резистентности (52,5%).

Таблица 4.1.1

**Частота встречаемости патологических изменений при
нейросонографии у детей с перинатальными гипоксическими
поражениями ЦНС различной степени тяжести (%)**

Нейросонографические изменения	Легкая степень (n=36)	Средняя степень (n=27)	Тяжелая степень (n=18)	Всего (n=81)	р-значение
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)					
I степень	8 (32,0%)	5 (15,63%)	2 (8,7%)	15 (18,75%)	0,083
II степень	5 (20,0%)	11 (34,38%)	3 (13,04%)	19 (23,75%)	0,124
III степень	2 (8,0%)	7 (21,88%)	9 (39,13%)	18 (22,5%)	0,031*
IV степень	0 (0%)	3 (9,38%)	6 (26,09%)	9 (11,25%)	0,013*
Всего ПВЛ	15 (60,0%)	26 (81,25%)	20 (86,96%)	61 (76,25%)	0,047*
Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК)					
I степень	6 (24,0%)	7 (21,88%)	3 (13,04%)	16 (20,0%)	0,565
II степень	3 (12,0%)	8 (25,0%)	4 (17,39%)	15 (18,75%)	0,414
III степень	1 (4,0%)	5 (15,63%)	8 (34,78%)	14 (17,5%)	0,011*
IV степень	0 (0%)	2 (6,25%)	5 (21,74%)	7 (8,75%)	0,018*
Всего ВЖК	10 (40,0%)	22 (68,75%)	20 (86,96%)	52 (65,0%)	0,002**
Вентрикуломегалия					
Легкая (5-10 мм)	7 (28,0%)	12 (37,5%)	5 (21,74%)	24 (30,0%)	0,423
Умеренная (10-15 мм)	3 (12,0%)	8 (25,0%)	9 (39,13%)	20 (25,0%)	0,078
Выраженная (>15 мм)	0 (0%)	4 (12,5%)	8 (34,78%)	12 (15,0%)	0,003**
Всего вентрикуломегалии	10 (40,0%)	24 (75,0%)	22 (95,65%)	56 (70,0%)	<0,001***

Другие изменения					
Субэпендимальные кисты	8 (32,0%)	15 (46,88%)	14 (60,87%)	37 (46,25%)	0,121
Кистозная трансформация	2 (8,0%)	7 (21,88%)	11 (47,83%)	20 (25,0%)	0,004**
Кальцификаты	1 (4,0%)	3 (9,38%)	4 (17,39%)	8 (10,0%)	0,268
Гипоплазия мозолистого тела	0 (0%)	2 (6,25%)	5 (21,74%)	7 (8,75%)	0,018*
Атрофические изменения	1 (4,0%)	6 (18,75%)	13 (56,52%)	20 (25,0%)	<0,001***
Изменения церебральной гемодинамики					
Повышение индекса резистентности (>0,75)	9 (36,0%)	18 (56,25%)	15 (65,22%)	42 (52,5%)	0,088
Снижение индекса резистентности (<0,55)	5 (20,0%)	7 (21,88%)	10 (43,48%)	22 (27,5%)	0,122
Асимметрия кровотока	6 (24,0%)	11 (34,38%)	14 (60,87%)	31 (38,75%)	0,021*

Частота и выраженность выявляемых изменений зависели от степени тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС. Тяжелые формы ПВЛ (III-IV степени) статистически значимо чаще встречались у детей с тяжелой степенью поражения (65,22%) по сравнению с детьми со средней (31,26%) и легкой (8,0%) степенью поражения ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность отмечалась в отношении ВЖК III-IV степени: 56,52% при тяжелой степени, 21,88% при средней степени и 4,0% при легкой степени поражения ($p < 0,05$). Выраженная венгеруломегалия (>15 мм) выявлялась исключительно у детей со средней (12,5%) и тяжелой (34,78%) степенью перинатального гипоксического поражения ЦНС ($p = 0,003$). Атрофические изменения мозговой ткани также достоверно чаще наблюдались у детей с тяжелой степенью поражения (56,52%) по сравнению с детьми со средней (18,75%) и легкой (4,0%) степенью поражения ($p < 0,001$).

Следует отметить, что у детей контрольной группы ($n = 40$) патологические изменения при нейросонографии не выявлялись, за исключением единичных случаев незначительного расширения

субарахноидальных пространств (n=3, 10,0%) и субэпендимальных псевдокист (n=2, 6,67%), не имеющих клинического значения.

Также была проведена нейровизуализация 165 детей в возрасте 0-4 лет, рожденных от здоровых матерей с отсутствием в анамнезе указаний на хронические заболевания и вредные привычки. Из них 112 женщин во время беременности и родов болели различными болезнями и имели отклонения от нормы общеклинических и лабораторных показателей.

Нейросонографию проводили по общепринятой методике в коронарной и сагитальной плоскостях, в 10 стандартных сечениях, используя секторный датчик частотой 5,0 и 7,5 МГц.

При исследовании НСГ головного мозга в коронарном сечении через лобные доли у 23,03% (n=38) детей четко не дифференцировалась межполушарная щель, разделяющая мозг на правое и левое полушарие. У 40,1% (n=66) детей отмечалась деформация межполушарной щели со сдвигом в латеральную сторону. По обеим сторонам от межполушарной щели визуализировались зоны повышенной эхогенности бобовидной формы, создаваемые полуовальными центрами; дорсальнее обнаружены гиперэхогенные образования, обусловленные лобными и решетчатыми костями. В 13,3% (n=17) детей в возрасте 1-3 месяцев выявлено выраженные расширение межполушарной щели (рисунок 4.1.1).

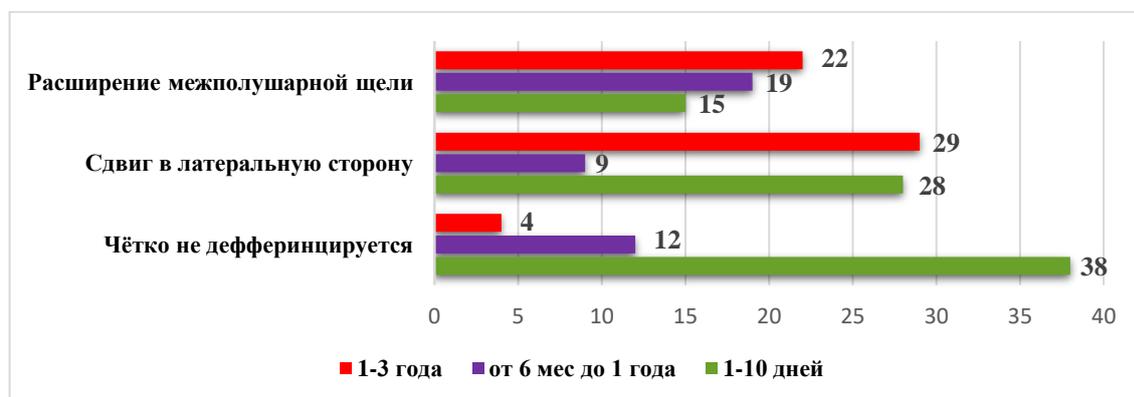


Рисунок 4.1.1 Распределение показателей нейросонографии по степени тяжести асфиксии

При парасагитальном исследовании НСГ через боковые желудочки визуализировали анэхогенное образование, представленное передним,

височным, затылочным рогами, телом и треугольником бокового желудочка, который окружал зрительный бугор и базальные ядра. В полости бокового желудочка в виде гиперэхогенного образования располагалось сосудистое сплетение, которое в затылочном роге утолщалось, образуя *glomus*.

При глубокой церебральной асфиксии происходит усиленная гибель нейронов, что отражается в виде атрофического процесса и расширения желудочков мозга. У 42 детей ширина третьего желудочка составила $6\pm 0,07$ мм, а у 49 (29,7%) детей этот показатель составил $4\pm 0,05$ мм (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Показатели изменения нейровизуализации у новорождённых детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС и у детей с последствиями гипоксически ишемической энцефалопатией

Параметр	Референтные значения	средние величины в зависимости от возраста		
		1-10 день (n=81)	15-днев-6 месяцев (n=45)	6-месяцев-1.5 года (n=39)
Межполушарная щель, мм	1,0 – 4,0	$5\pm 0,02$	$4\pm 0,04$	$6\pm 0,07$
Передние рога боковых желудочков, мм	1,0 – 2,0	$4\pm 0,05$	$3,5\pm 0,03$	$7\pm 0,04$
Ширина третьего желудочка, мм	2,0 – 4,0	$5\pm 0,02$	$6\pm 0,04$	$8\pm 0,06$
Глубина тела бокового желудочка	1,0 - 4,0	$4\pm 0,05$	$8\pm 0,05$	$11\pm 0,09$
Ширина полости прозрачной перегородки в коронарной плоскости сечения, мм	$6,1\pm 1,9$	$7\pm 0,02$	$7,8\pm 0,04$	$9\pm 0,04$
Мозжечково – мозговая цистерна, мм	4,0 – 5,0	$4\pm 0,04$	$5\pm 0,02$	$5\pm 0,05$
Большая цистерна мозга, мм	5,0 – 12,0	$11\pm 0,02$	$8\pm 0,04$	$14\pm 0,06$

Примечание: степень достоверности: $p=0,02$

Глубина тела бокового желудочка в норме составляет до $4 \pm 0,19$ мм. У 29 детей 3-х лет основной группы (17,6%) этот показатель достигает $11 \pm 0,09$ мм. У новорожденных до 2 мм. В нашем исследовании размер бокового желудочка у 32 (19,4%) новорожденных составил $5 \pm 0,02$ мм (таблица 4.1.2).

В ходе исследования установлены различия межполушарной щели по в зависимости от возраста, что вероятнее всего связано с прогрессированием патологического процесса в головном мозге (рис.4.1.2)



Рисунок 4.1.2 Размеры межполушарной щели в зависимости от возраста (мм).

При глубокой асфиксии головного мозга гибель нейронов увеличивается, атрофический процесс нарастает, сопровождаясь расширением боковых желудочков. Ширина третьего желудочка у 42 детей составила $5 \pm 0,02$ мм, у 49 (29,7%) детей размер достиг $8.12 \pm 0,06$ мм (рисунок 4.1.3)

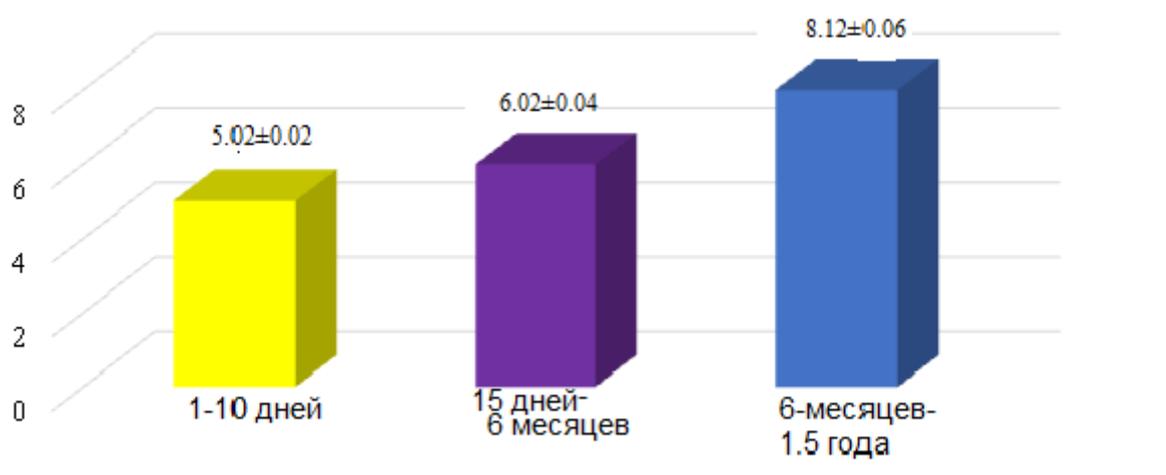


Рисунок 4.1.3 Ширина третьего желудочка (мм).

Глубина тела бокового желудочка в норме составляет до $4 \pm 0,19$ мм. У 29 детей в возрасте 3-х лет (7,6%) это показатель достиг $11,08 \pm 0,09$ мм. При норме 2 мм глубина тела бокового желудочка у 32 (19,4%) новорожденных расширилась до $4,5 \pm 0,05$ мм (рис.4.1.4)

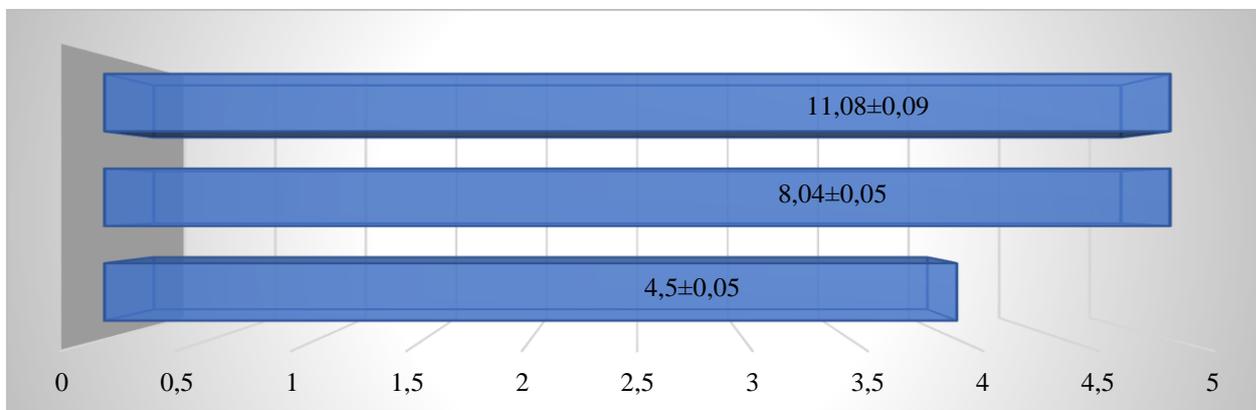


Рисунок 4.1.4 Глубина тела бокового желудочка

При гипоксии новорожденных в головном мозге происходит застой венозном русле, что сопровождается увеличением мозжечково – мозговой цистерны. У новорожденных референтные значения находятся в пределах $2 \pm 0,16$ мм, а при гипоксии головного мозга она может достигать $5 \pm 0,08$ мм и более. В нашем исследовании у 22 (13,3%) новорожденных размеры мозжечково-мозговой цистерны составили $4,05 \pm 0,04$ мм, у 49 детей 2-3 (26,7%) лет этот показатель составил $5,03 \pm 0,05$ мм (рисунок 4.1.5)

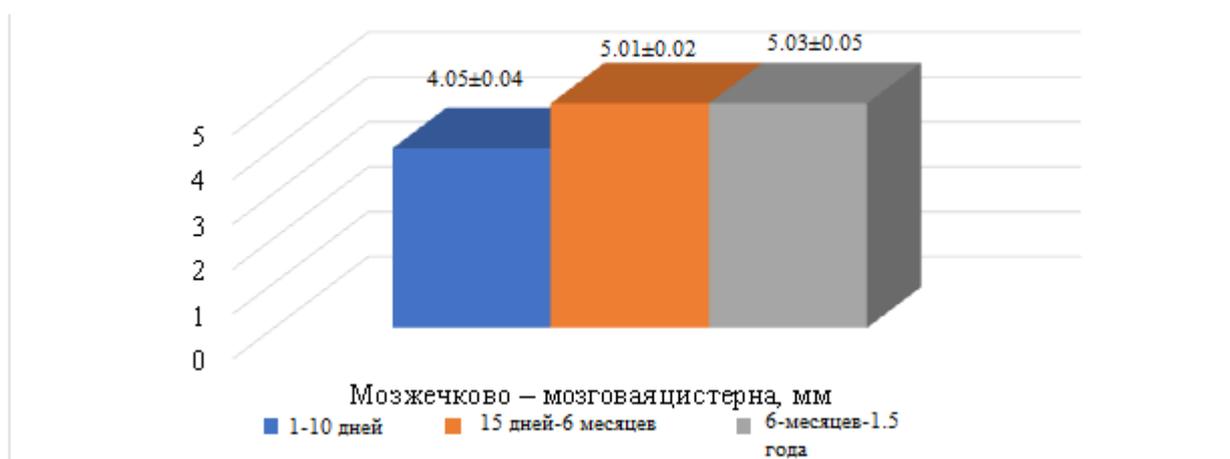


Рисунок 4.1.5 Размер мозжечково-мозговой цистерны (мм).

Таким образом, анализ полученных данных доказал, что в алгоритме визуальной диагностики структур головного мозга у детей грудного возраста основным методом исследования является нейросонография головного мозга.

На дальнейшем этапе мы изучали информативность МСКТ в патоморфологической оценке очаговых изменений центральной нервной системы (ЦНС) у детей с перинатальной патологией, а также сопоставление данных МСКТ с данными ультразвуковой нейросонографии (УЗ НСГ). Для этого были проведены сравнительные МСКТ-исследования ЦНС с использованием протокола, включающего в себя быстрые МСКТ-последовательности. При сопоставлении данных МСКТ-изменений ЦНС выявлена высокая частота очаговых изменений в веществе головного мозга. Применение МСКТ-диагностики демонстрирует снижение риска развития перинатального поражения ЦНС по ишемическому типу в динамике до лечения и после лечения. На основании данных МСКТ-диагностики ЦНС можно судить о прогнозировании исходов ишемической болезни в сопоставлении с данными нейросонографии новорожденных на первые сутки.

Результаты нейровизуализационных исследований детей с перинатальной патологией представлены в таблице. У 7 пациентов (4,8%) с перинатальной патологией структурных изменений головного мозга при нейровизуализации выявлено не было.

Структурные изменения вещества головного мозга при МСКТ, показали участки пониженной плотности различной локализации и распространенности с вовлечением преимущественно серого вещества головного мозга. При этом поражение в пределах одной гемисферы с вовлечением в патологический процесс лобно-теменной доли наблюдалось у 14 детей (8,5%). Из них в 3 случаях отмечалось ее изолированное поражение, сопровождавшееся смещением срединных структур за счет выраженного локального отека.

Таблица 4.3

Результаты МСКТ головного мозга у детей с перинатальной патологии

Структурные изменения	Дети 0-1 года (n=81)	Дети 1-4 лет (n=84)	Всего n=165
Выраженная атрофия коры и вещества головного мозга и мозжечка. Вентрикуломегалия	6 (7,4%)	17 (20,2%)	23 (13,9%)
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия, ишемические очаги головного мозга преимущественно лобного отдела, атрофия вещества головного мозга.	12 (14,8%)	1 (1,2%)	13 (7,9%)
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия. С мелкими ишемическими очагами преимущественно лобно-теменной доли.	14 (12,3%)	0	14 (8,5%)
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия. С мелкими ишемическими очагами преимущественно височно-теменной доли.	8 (9,8%)	0	8 (4,8%)
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия. Тотальная ишемия головного мозга, отёк вещества головного мозга	16 (19,7%)	0	16 (9,7%)
Внутренняя и наружная гидроцефалия, дисциркуляторная энцефалопатия, атрофия левого лобно-теменного отдела головного мозга.	11 (13,6%)	21 (25,0%)	32 (19,4%)
Ассиметричная внутренняя гидроцефалия, дисциркуляторная энцефалопатия, кальцинированный очаг в проекции левого гипоталамуса, костно – деструктивные, травматические изменения не выявлено.	6 (7,4%)		6 (3,6%)
Ишемический очаг левого лобно-височной области, отёк вещества головного мозга	4 (4,9%)	18 (21,4%)	22 (13,3%)
Порэнцефалия височно-теменно-затылочные области с выходом с боковых желудочков, дисциркуляторная энцефалопатия, атрофия головного мозга, ишемические изменения головного мозга.	2 (2,5%)	13 (15,5%)	15 (9,1%)
Выраженная атрофия коры и вещества головного мозга лобной-теменной области, вентрикуломегалия	2 (9,8%)	14 (16,6%)	22 (13,3%)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

В проекции конвексительных борозд теменной и затылочных долей визуализировались единичные мелкие кальцификаты (рисунок 4.1.6).



Рисунок.4.1.6. Визуализация выраженного атрофического процесса и единичных мелких кальцификатов на МСКТ в проекции конвексительных борозд лобной и теменной долей

У 15 (9,1%) больных детей определялось порэнцефалия височно-теменно-затылочной области с выходом с боковых желудочков, дисциркуляторная энцефалопатия, атрофия головного мозга, ишемические изменения головного мозга. Из них в 1 случае патологические очаговые изменения в виде обширных зон пониженной плотности, неомогенной структуры, без четких контуров наблюдались в проекции височно-теменной области. (рисунок 4.1.7).

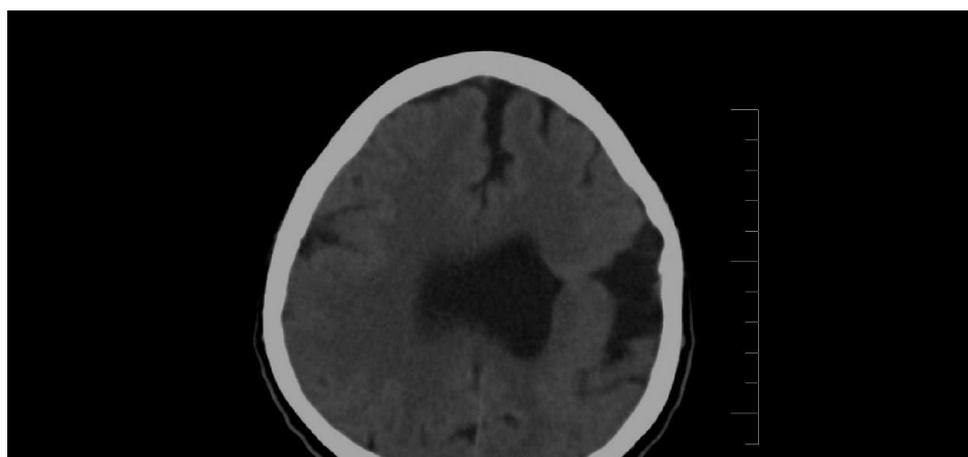


Рисунок 4.1.7. Порэнцефалия височно-теменно-затылочной области с выходом с боковых желудочков.

У 32 (19,4%) детей визуализировалось внутренняя и наружная гидроцефалия, дисциркуляторная энцефалопатия, атрофия левого лобно-

теменного отдела головного мозга. Этот процесс больше встречался у 21 ребенка в возрасте 3 лет (12,7%) (рисунок 4.1.8).

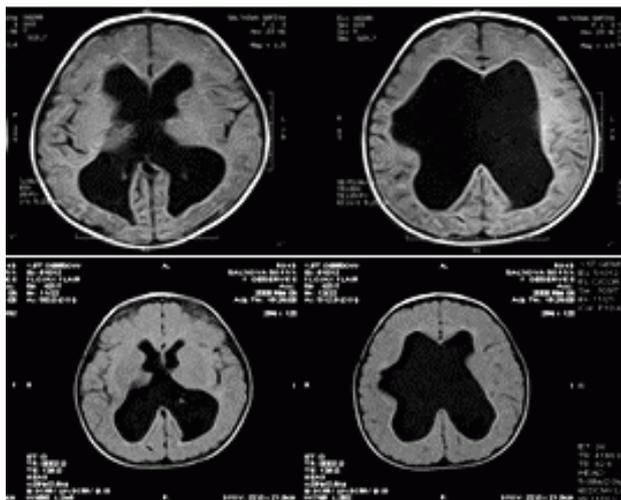


Рисунок 4.1.8. МСКТ картина внутренней и наружной гидроцефалии.

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия, тотальная ишемия головного мозга, отёк вещества головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, атрофия головного мозга выявлены у 16 (9,7%) пациентов, при этом визуализировалась зона неоднородно пониженной плотности с нечеткой демаркационной зоной, интерпретируемая как посттравматическая энцефалопатия в стадии формирования.

Выраженная атрофия коры и вещества головного мозга и мозжечка, вентрикуломегалия определялись у 13,9% (n=23) (в возрасте до 1 года у 7,4% и до 3х лет - у 20,2%) больных. Определялись очаги с четкой демаркационной зоной в пределах лобно-височной области головного мозга (рисунок 4.1.9).

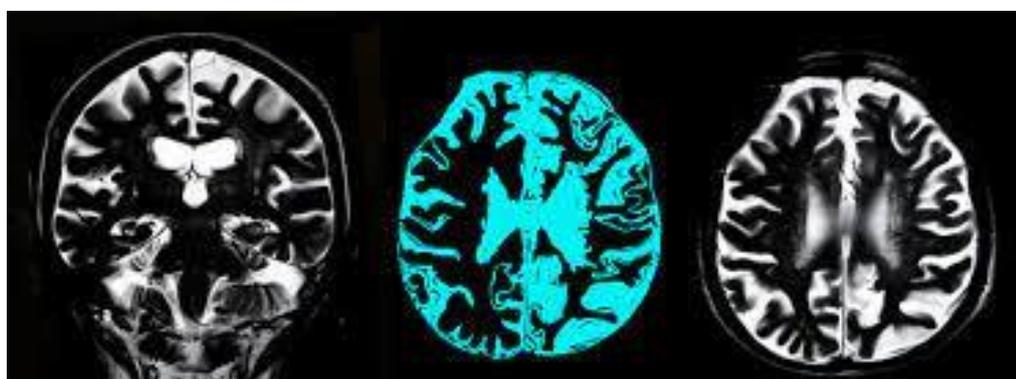


Рисунок 4.1.9 МСКТ картина атрофия коры и вещества головного мозга и мозжечка, вентрикуломегалия

У 8,5% больных на МСКТ картине выявлена многоочаговая ишемия головного мозга. Очаги, размер которых колебался в пределах от 0,012 мм до 0,1 мм, располагались преимущественно в лобно-теменной доле головного мозга.

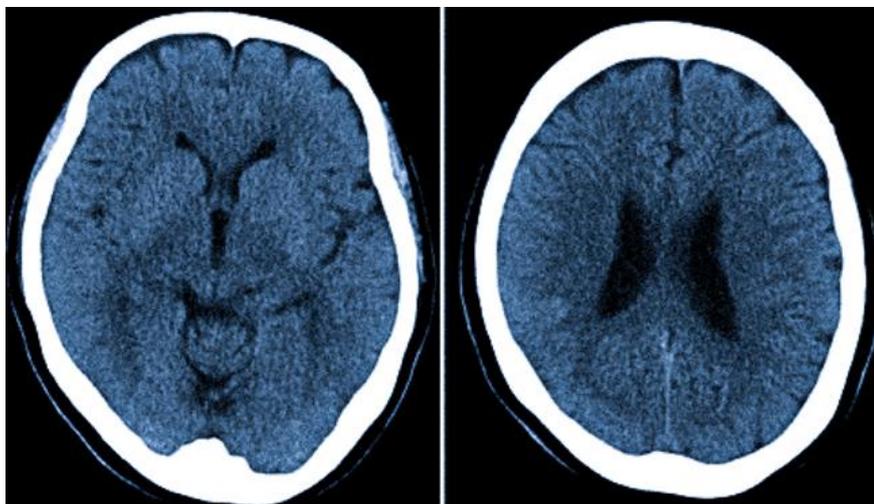


Рис.4.1.10. МСКТ картина гипоксическая ишемическая энцефалопатия с мелкими ишемическими очагами преимущественно лобно-теменной доли

Таким образом, при перинатальных поражениях ЦНС структурные изменения вещества мозга в виде участков пониженной плотности, выявляемые при помощи КТ с вовлечением в патологический процесс одной либо обеих височных долей, отмечалось у всех обследованных пациентов. При этом поражение в пределах одной гемисферы, одной-двух-трех долей головного мозга наблюдалось у 34 детей (20,6%), обеих гемисфер - у 18 детей (10,9%). При двустороннем поражении в ряде случаев наблюдалось субтотальная и тотальная деструкция вещества мозга с сохранением лишь подкорковых структур, мозжечка и ствола мозга. Кроме того, при одностороннем патологическом процессе определялись признаки локального отека вещества мозга со смещением срединных структур и асимметричным расширением боковых желудочков.

§4.2. Офтальмологические изменения при перинатальных гипоксических поражениях ЦНС

Зрительный анализатор, являясь частью центральной нервной системы, нередко вовлекается в патологический процесс при перинатальных гипоксических поражениях ЦНС. Раннее выявление офтальмологических нарушений имеет важное значение как для своевременной коррекции нарушений зрительных функций, так и для оценки тяжести поражения ЦНС и прогнозирования дальнейшего течения заболевания. В настоящем разделе представлены результаты офтальмологического обследования детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС различной степени тяжести.

Офтальмологическое обследование проводилось всем детям основной (n=165) и контрольной (n=40) групп и включало:

1. **Визуальную оценку глаз и придатков:** наличие асимметрии глазных щелей, отклонение глазных яблок, наличие птоза, нистагма и других видимых нарушений.

2. **Определение зрительных функций:**

○ Оценка фиксации взора и прослеживания за движущимся объектом у детей до 1 года

○ Исследование остроты зрения с использованием возрастнo-специфичных методик:

▪ У детей до 3 лет - с помощью ориентировочных методов (предпочтительное смотрение, метод Теллера)

▪ У детей 4-х лет - с помощью таблиц с изображениями (таблицы Орловой)

3. **Биомикроскопию переднего отрезка глаза** с использованием ручной щелевой лампы.

4. **Непрямую офтальмоскопию** с помощью ручного офтальмоскопа либо щелевой лампы с использованием асферических линз +78 D в условиях медикаментозного мидриаза (0,5% раствор тропикамида).

5. **Исследование глазного дна** с оценкой состояния диска зрительного нерва, сетчатки, сосудов глазного дна.

6. **Количественную оценку толщины слоя нервных волокон сетчатки и комплекса ганглиозных клеток** с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) у части пациентов.

§4.3. Результаты опτικο-когерентной томографии и их диагностическая значимость

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — универсальный метод диагностики, позволяющий получить изображения тканей глаза в высоком разрешении. На экране можно детально рассмотреть мельчайшие изменения в важных структурах — сетчатки, хрусталика и зрительного нерва. Благодаря такой детализации у врача появляется больше возможностей обнаружить заболевание на ранней стадии (Черепанова А.А.).

В описании патологии зрительного нерва как при глаукоме, так и при перинатальной патологии зрительного нерва, ОКТ является наиболее важным обследованием. Оно помогает оценить, является ли состояние глазного нерва нормальным или патологическим, и описать его с максимальной точностью для дальнейшего наблюдения, и таким образом повысить успех лечения.

При гипоксии плода в первую очередь поражаются нейроны сетчатки глаза (Аврамиди А.В.). Это говорит о том, что при гипоксии гибель нейронов сетчатки подвергается чаще чем нейроны головного мозга. Поэтому заключение ОКТ обязательно не только для ранней диагностики перинатальной патологии, но и для своевременного лечения.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является современным высокоинформативным методом исследования, позволяющим получить послойное изображение сетчатки и зрительного нерва с высоким разрешением. В настоящем исследовании ОКТ использовалась для выявления структурных изменений сетчатки и зрительного нерва у детей с

перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС, что позволило оценить степень вовлечения зрительного анализатора в патологический процесс и установить взаимосвязь между офтальмологическими проявлениями и тяжестью неврологических нарушений.

Исследование проводилось на аппарате Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия) с использованием протоколов сканирования диска зрительного нерва и макулярной области. Процедура выполнялась в состоянии медикаментозного сна у детей младшего возраста (до 2 лет) или при наличии выраженного двигательного беспокойства и в состоянии естественного бодрствования у детей старше 2 лет. Для медикаментозного сна использовался 10% раствор хлоралгидрата из расчета 50-100 мг/кг массы тела ребенка (но не более 1,0 г) ректально за 40-50 минут до исследования.

Таблица 4.3.1.

Показатели ОКТ у новорожденных детей с тяжёлой формой гипоксии

N=18 (22.2%)

Показатели ОКТ (область сетчатки)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)
Толщина сетчатки (OD/T)	1-2 балла	43.39±0.08	2-4 балла	48.34±0.34
Толщина сетчатки (OD/N)		41.76±0.02		50.45±0.55
Толщина сетчатки (OS/T)		47.11±0.05		51.78±0.74
Толщина сетчатки (OS/N)		39.76±0.04		54.32±0.45

У 18 новорождённых детей был выявлен случай с тяжелой формой гипоксии по гемическому типу, из них у 8 новорожденных (44.4%) тяжелая форма гипоксии по шкале Апгар составила 1-2 балла, а толщина сетчатки (нм) по показателям ОКТ составила:

Правый глаз: (OD/T)=43.39±0.08 и (OD/N)=41.76±0.02;

Левый глаз: (OS/T)=47.11±0.05 и (OS/N)=39.76±0.04.

В области глазного дна в ОКТ было выявлено: выраженный отёк глазного дна, разрыхление нейронов сетчатки, кровенаполнение сосудов сетчатки, атрофия нейроретинальных клеток глазного дна (рис.4.3.1). Остальные 10 (55.5%) новорожденных детей с тяжёлой формой гипоксии имели 2-4 балла по шкале Апгар и следующие изменения по толщине сетчатки (нм):

Правый глаз:(OD/T)=48.34±0.34 и (OD/N)=50.45±0.55.

Левый глаз: (OS/T)=51.78±0.74 и (OS/N)=54.32±0.45.

Кроме того, у этих 10 (55.5%) новорождённых детей с тяжелой формой гипоксии на глазном дне в ОКТ были выявлены: застой диска зрительного нерва, отслоение нейроретинальных клеток сетчатки, умеренный отёк глазного дна и обеднение сосудов сетчатки (рис.4.3.2).



Рис.4.3.1. Выраженный отёк глазного дна, разрыхление нейронов сетчатки, кровенаполнение сосудов сетчатки, атрофия нейро-ретинальных клеток глазного дна.

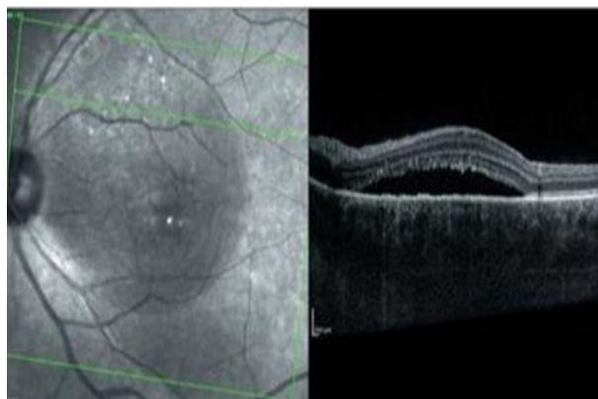


Рис.4.3.2. Застой диска зрительного нерва, отслоение нейроретинальных клеток сетчатки, умеренный отёк глазного дна и обеднение сосудов сетчатки.

Также у новорождённых детей (n=18) с тяжёлой формой гипоксии с вышеуказанными баллами по шкале Апгар и изменениями на глазном дне, которые были выявлены с помощью ОКТ отмечались следующие

клинические явления: ГИЭ (33%), субдуральная гематома (11%), судороги (67%), гипертензионный синдром (50%), общая гипотония (11%) и гормиотония (11%) (Таблица 4.3.2)

Таблица 4.3.2

Показатели ОКТ у новорожденных детей с гипоксией средней тяжести.

N=27 (33.4%)

Показатели ОКТ (область сетчатки)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)
Толщина сетчатки (OD/T)	4-5 баллов	54.37±0.21	5-6 баллов	65.94±0.94
Толщина сетчатки (OD/N)		59.70±0.29		57.95±0.85
Толщина сетчатки (OS/T)		43.11±0.55		56.72±0.84
Толщина сетчатки (OS/N)		59.66±0.14		64.39±0.85

При определении толщины сетчатки (нм) и изменений на глазном дне среди новорожденных детей с гипоксией средней тяжести, полученные по данным ОКТ, также выявлено повышение этого показателя.

У 13 (48%) детей, родившихся с гипоксией средней тяжести и 4-5 баллами по шкале Апгар, в течение 5-суток жизни после рождения при проведении ОКТ была определена толщина сетчатки (нм) глазного яблока со следующими показателями:

Правый глаз:(OD/T)=54.37±0.21 и (OD/N)=59.70±0.29;

Левый глаз:(OS/T)=43.11±0.55 и (OS/N)=59.66±0.14.

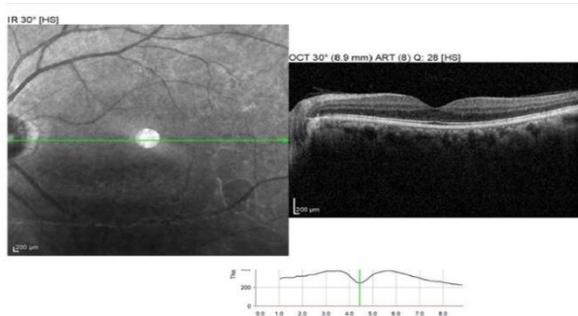
Кроме того, на глазном дне в ОКТ были выявлены следующие изменения: выраженные отслоения темпоральных краев сетчатки, кровенаполнение сосудов сетчатки, отёк зрительного диска (рис 4.3.3).

Среди 27 больных новорождённых детей с гипоксией средней тяжести только у 14 (52%) показатели по шкале Апгар составили 5-6 баллов, а толщина сетчатки (нм) при проведении ОКТ имела более высокие показатели:

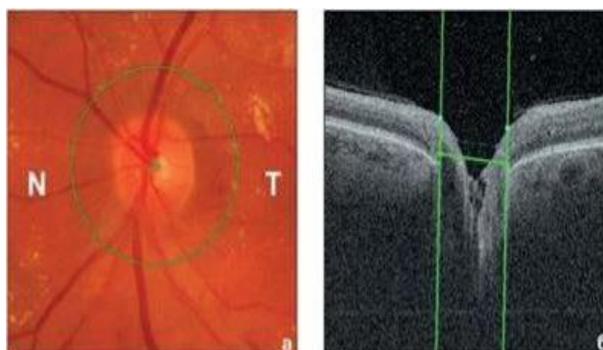
Правый глаз: (OD/T)= 65.94 ± 0.94 и (OD/N)= 57.95 ± 0.85 .

Левый глаз: (OS/T)= 56.72 ± 0.84 и (OS/N)= 64.39 ± 0.85 .

В данном случае на глазном дне были выявлены: умеренная отслойка нейро-ретиальных клеток, снижение сосудистой сети и уменьшение калибра сосудов сетчатого слоя глазного яблока и макулодистрофическая дегенерация сетчатки (рис 4.3.4). У новорождённых детей с гипоксией средней тяжести (n=27) с указанными баллами по шкале Апгар, с толщиной сетчатки (нм) глазного яблока и по изменениям глазного дна, выявленные с помощью ОКТ имеют нижеуказанные клинические явления: отсутствие рефлексов новорождённых (69%), судорожные синдромы (53%), вегетативные гипертермии (11%), гипербилирубинемия (19%), гипотония мышц (33%), гемипарезы (22%) и гипертензионный синдром (53%).



**Рис.4.3.3 Выраженные отслоения
темпоральных краев сетчатки,
кровенаполнение сосудов сетчатки,
отёк зрительного диска**



**Рис.4.3.4 Умеренная отслойка нейро-
ретиальных клеток, снижение
сосудистой сети и уменьшение
калибра сосудов сетчатого слоя
глазного яблока и
макулодистрофическая дегенерация
сетчатки.**

Среди детей с гипоксией легкой степени изменение толщины сетчатки (нм) глазного яблока и изменение на глазном дне по заключениям ОКТ практически не выявлено (таблица 4.3.3.).

Таблица 4.3.3.

**Показатели ОКТ у новорожденных детей с гипоксией легкой степени
N=36 (44.4%)**

Показатели ОКТ (область сетчатки)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)
Толщина сетчатки (OD/T)	6-7 баллов	66.38±0.88	7-8 баллов	75.91±0.99
Толщина сетчатки (OD/N)		69.78±0.99		77.94±0.89
Толщина сетчатки (OS/T)		73.13±0.95		76.75±0.86
Толщина сетчатки (OS/N)		69.63±0.80		74.69±0.97

Показатели ОКТ у 21 ребенка данной когорты составили:

Правый глаз:(OD/T)=66.38±0.88 и (OD/N)=69.78±0.99;

Левый глаз:(OS/T)=73.13±0.95 и (OS/N)=69.63±0.80.

При этом на глазном дне визуализировали невыраженный отёк сосудов сетчатки, слои сетчатки без истончения или разрывов (рис 4.3.5).

У 15 (41.6%) больных новорождённых детей с гипоксией легкой степени результаты ОКТ находились в пределах нормы. Показатели при этом составили:

Правый глаз: (OD/T)=75.91±0.99 и (OD/N)=77.94±0.89;

Левый глаз: (OS/T)=76.75±0.86 и (OS/N)=74.69±0.97.

Результаты обследования глазного дна у этих детей показали наличие невыраженной атрофии нейроретинальных клеток и сосудистых изменений без признаков ишемии, сохраненной толщины сетчатки и без дегенеративных изменений. (рис 4.3.6).

У новорождённых детей данной группы имеются выявляемые следующие клинические симптомы: нарушение спонтанной двигательной активности (41%), нарушение рефлекторной деятельности (33%), нарушение мышечного тонуса (15%), нарушение терморегуляции в виде повышения температуры тела (26%), нарушение пищеварения со склонностью к запорам либо диарее (18%),

мраморная окраска кожных покровов (22%) и обильные срыгивания либо рвота (44%).

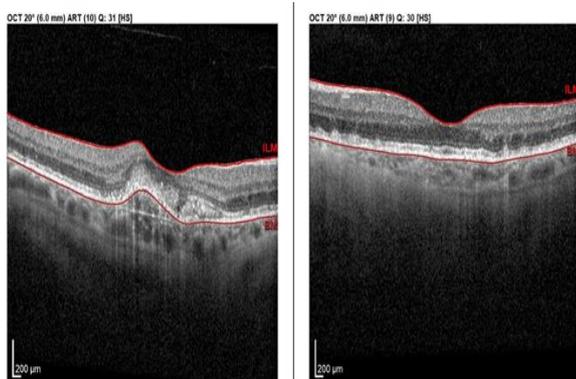


Рис.4.3.5. Невыраженный отёк сосудов сетчатки, слой сетчатки без истончения или разрывов

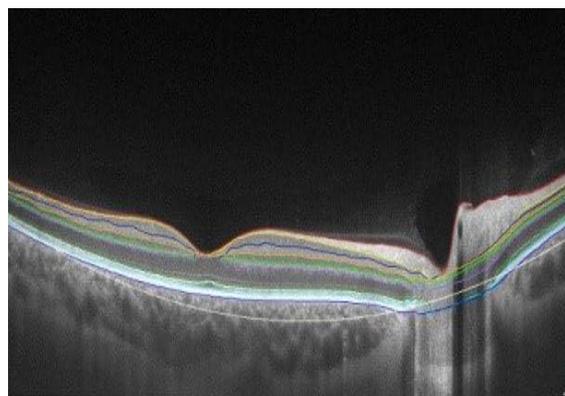


Рис.4.3.6. Сетчатка с нормальной толщиной и без дегенеративных изменений, невыраженная атрофия нейро-ретиальных клеток и сосудистые изменения без признаков ишемии

Показатели ОКТ у детей в возрасте от 1 до 4-х лет, перенесшие перинатальное поражение ЦНС.

Таблица 4.3.4.

Дети в возрасте от 12 до 18 месяцев (1 год-1 год 6 месяцев), перенесшие тяжёлую форму гипоксии. N=19 (22.6%)

Показатели ОКТ (область сетчатки)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)
Толщина сетчатки (OD/T)	1-2 балл	45.53±0.64	2-4 балл	48.82±0.74
Толщина сетчатки (OD/N)		39.84±0.60		45.56±0.85
Толщина сетчатки (OS/T)		48.16±0.78		51.64±0.80
Толщина сетчатки (OS/N)		38.26±0.49		54.32±0.52

Исследовано всего 19 детей (22.6%) из отделения детской неврологии в возрасте от 12 до 18 месяцев (таблица 4.3.4), перенесшие тяжёлую гипоксию. По катamnестическим данным 10 (52.63%) из них имели низкие (1-2 балл) показатели по шкале Апгар. При проведении ОКТ-исследования у этих детей выявлены значительные изменения в толщине сетчатки (нм) и в области глазного дна (fundus oculi). Толщина сетчатки (нм) каждой зоны глазного яблока (темпоральный и назальный) составил:

Правый глаз: (OD/T)= 45.53 ± 0.64 и (OD/N)= 39.84 ± 0.60 ;

Левый глаз: (OS/T)= 48.16 ± 0.78 и (OS/N)= 38.26 ± 0.49 .

По результатам ОКТ установлено, что наиболее тонкой зоной сетчатки является назальная область левого глаза (OS/N), толщина которой составила 38.26 ± 0.49 нм. Толщина в темпоральных зонах (OD/T и OS/T) чуть больше, но всё же ниже по сравнению с референтными значениями здоровых детей. Таким образом, чем ниже баллы (1-2) по шкале Апгар, тем тоньше сетчатка глазного яблока. На глазном дне были выявлены выраженная атрофия сетчатки, разрыхление её нейронов, кровенаполнение сосудов, атрофия нейро-ретиальных клеток (рис 4.3.7). У остальных 9 детей (47.37%данной подгруппы по катamnестическим данным было сумма баллов по шкале Апгар составила 2-4 балла. При ОКТ-исследовании у них тоже визуализировались изменения в толщине сетчатки (нм) и в области глазного дна. Показатели ОКТ были следующими:

Правый глаз: (OD/T)= 48.82 ± 0.74 и (OD/N)= 45.56 ± 0.85 ;

Левый глаз: (OS/T)= 51.64 ± 0.80 и (OS/N)= 54.32 ± 0.52 .

Как показали результаты исследования, сетчатка, в среднем, толще во всех областях по сравнению с теми детьми (52.63%) с низкими баллами по шкале Апгар (1-2 балл). Сравнительный анализ показал, что назальная область левого глаза (OS/N), где толщина сетчатки на 16 нм, больше и в темпоральных зонах (OD/T и OS/T) сетчатки в среднем на 3–5 нм толще по сравнению с детьми, у которых катamnестический показатель Апгар составил 1–2 балла.

Таким образом, можно сделать заключение, что чем ниже баллы по шкале Апгар, тем больше истончена сетчатка. Дети с катарактными показателями (1–2 балл) по шкале Апгар (n=10) имеют меньшую толщину сетчатки, особенно в назальной области левого глаза(OS/N). Дети с катарактными 2–4 баллами по шкале Апгар (n=9) имеют сравнительно большую толщину сетчатки глазного яблока во всех измеренных областях и, кроме того, у этих детей в ОКТ глазного дна были выявлены истончение сетчатки вокруг диска зрительного нерва и назальной области макулы, частичная атрофия нейро-ретиальных клеток, снижение толщины капиллярной сети сетчатки (рис 4.3.8). Для детей в возрасте от 12 до 18 месяцев, перенесшие тяжёлую гипоксию (n=19) с указанными катарактными баллами по шкале Апгар, с толщиной сетчатки (нм) глазного яблока и по изменениям структуры глазного дна, выявленные с помощью ОКТ, были характерны следующие клинические проявления: в большинстве случаев регистрировались ДЦП (58%) и эпилепсия (47%). Моторная алалия (32%) также занимает значительную долю. Сенсорная алалия и гидроцефалия (по 21%) встречаются реже. Микроцефалия (16%) является наименее распространённым состоянием в данном случае.

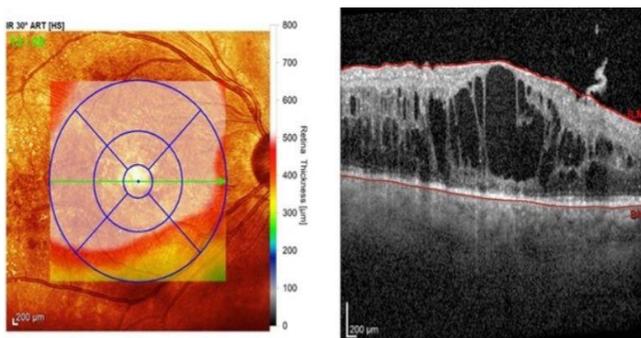


Рис.4.3.7. Выраженная атрофия сетчатки, разрыхление нейронов сетчатки, кровенаполнение сосудов сетчатки, атрофия нейро-ретиальных клеток.

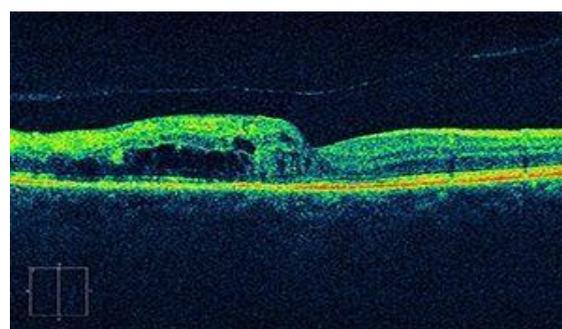


Рис.4.3.8. Истончение сетчатки вокруг диска зрительного нерва и назальной области макулы, частичная атрофия нейро-ретиальных клеток, снижение толщины капиллярной сети сетчатки.

Таблица 4.3.5

Дети в возрасте от 18 до 24 месяцев (1 год 6 месяцев-2 года), перенесшие гипоксию средней тяжести N=33 (39.3%)

Показатели ОКТ (область сетчатки)	Балл по шкале Апгара	Толщина сетчатки (нм)	Балл по шкале Апгара	Толщина сетчатки (нм)
Толщина сетчатки (OD/T)	4-5 балл	57.59±0.60	5-6 балл	58.84±0.72
Толщина сетчатки (OD/N)		55.84±0.66		57.66±0.75
Толщина сетчатки (OS/T)		58.12±0.74		59.62±0.80
Толщина сетчатки (OS/N)		59.96±0.79		60.32±0.82

Общее количество детей, перенесших гипоксию средней тяжести в возрасте от 18 до 24 месяцев, составило 39.3% (n=33). 16 детей (48%) из 33 имели катамнестические 4-5 балла по шкале Апгар, а у остальных 17 (52%) - этот показатель составил 5-6 балла. У детей с 4-5 баллами (n=16) по Апгару показатели толщины сетчатки (нм) при проведении ОКТ колебались в следующих пределах:

Правый глаз: (OD/T)= 57.59±0.60 и (OD/N)= 55.84±0.66;

Левый глаз: (OS/T)= 58.12±0.74 и (OS/N)= 59.96±0.79.

Этот же показатель ОКТ у детей с 5-6 баллами (n=17) по шкале Апгар претерпевал изменения, представленные ниже:

Правый глаз: (OD/T)= 58.84±0.72 и (OD/N)= 57.66±0.75;

Левый глаз: (OS/T)= 59.62±0.80 и (OS/N)= 60.32±0.82.

Чем выше баллы по шкале Апгар, тем больше толщина сетчатки. У детей с 5-6 баллами (n=17) по Апгар, показатели толщины сетчатки выше, чем у детей с 4-5 баллами (n=16). Данный факт может свидетельствовать о меньшей выраженности гипоксических повреждений сетчатки при более высоких катамнестических оценках по шкале Апгар. Наибольшая толщина

сетчатки отмечается в назальной области левого глаза (OS/N). У детей с 5-6 баллами (n=17) по Апгар этот показатель равен: 60.33 ± 0.82 нм, а у детей с 4-5 баллами (n=16): 59.96 ± 0.79 нм. Минимальные показатели толщины зафиксированы в назальной области правого глаза (OD/N). У детей с 5-6 баллами (n=17) по ш.Апгар этот показатель равен: 57.66 ± 0.75 нм, а у детей с 4-5 баллами (n=16): 55.84 ± 0.66 нм. В ОКТ-исследовании области глазного дна у 16 детей (48%) были выявлены выраженная атрофия зрительного диска, кровенаполнение сосудов сетчатки, разрыхление нейронов (рис 4.3.9). Данный показатель ОКТ глазного дна у 17 детей (52%) с катамнестическими 5-6 баллами по шкале Апгар определил умеренное истончение сетчатки в области зрительного нерва, частичное поражение ганглиозных клеток и волокон зрительного нерва и мелкие микрососудистые ангиопатии сетчатки (рис 4.3.10). При всём этом у детей в возрасте от 18 до 24 месяцев, перенесших гипоксию средней тяжести (n=33), наблюдались нижеследующие клинические проявления: ДЦП (45%), эпилепсия (54%), гидроцефалия (12%), микроцефалия (9%), ЗРР (48%), моторная афазия (15%) и СДВГ (21%).

Вышеуказанные данные в процентном соотношении показывают, что наибольшее количество детей страдает эпилепсией (54%) и задержкой речевого развития (48%), тогда как микроцефалия встречается реже (9%).

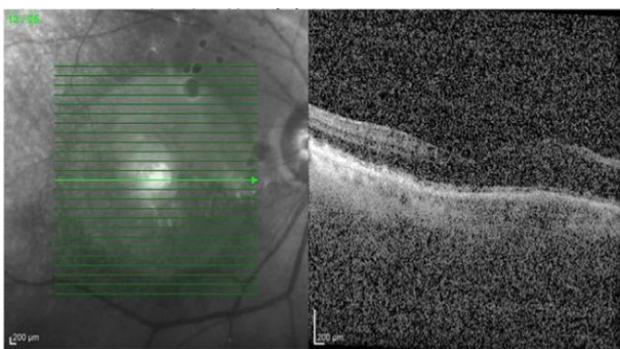


Рис.4.3.9. Выявленная атрофия зрительного диска, кровенаполнение сосудов сетчатки, разрыхление нейронов

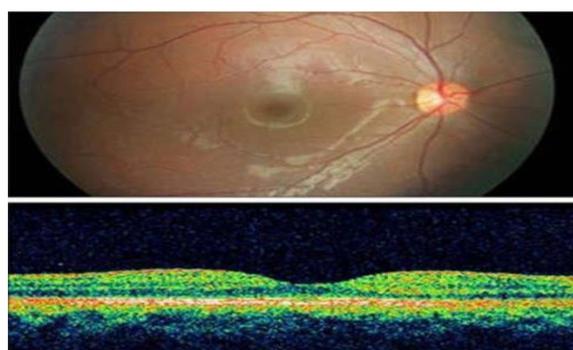


Рис.4.3.10. Умеренное истончение сетчатки в области зрительного нерва, частичное поражение ганглиозных клеток и волокон зрительного нерва и мелкие микрососудистые ангиопатии

Таблица 4.3.6

Дети в возрасте от 24 месяцев до 36 месяцев (2 года-3 года), перенесшие гипоксию легкой степени. N=32 (38.3%)

Показатели ОКТ (область сетчатки)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)	Балл по шкале Апгар	Толщина сетчатки (нм)
Толщина сетчатки (OD/T)	6-7 балл	69.38±0.68	7-8 балл	72.44±0.79
Толщина сетчатки (OD/N)		60.84±0.72		67.62±0.77
Толщина сетчатки (OS/T)		77.16±0.44		79.32±0.65
Толщина сетчатки (OS/N)		72.95±0.89		75.52±0.92

В отделении детской неврологии всего обследовано 32 ребёнка (38.3%) в возрасте от 24 месяцев до 36 месяцев, перенесшие гипоксию легкой степени. Среди всех детей данного возраста у 14 (43.75%) катamnестический показатель по шкале Апгар составил 6-7 балла. У оставшихся 18 (56.25%) детей тот же катamnестический показатель имел тенденцию 7-8 балла. Толщина сетчатки (нм) у детей с 6-7 баллами (четырнадцать) по шкале Апгар в ОКТ исследовании показал следующие изменения:

Правый глаз: (OD/T)= 69.38±0.68 и (OD/N)= 60.84±0.72;

Левый глаз: (OS/T)= 77.16±0.44 и (OS/N)= 72.95±0.89.

Данные показатели сетчатки при проведении ОКТ-исследований у детей, имеющих по шкале Апгар катamnестические показатели 7-8 балла (n=18), отразили нижеуказанные изменения толщины сетчатого слоя глазного яблока:

Правый глаз: (OD/T)= 72.44±0.79 и (OD/N)= 67.62±0.77

Левый глаз: (OS/T)= 79.32±0.65 и (OS/N)= 75.52±0.92.

Анализируя вышеуказанные данные по толщине сетчатки (нм) у детей с разными катamnестическими показателями по шкале Апгар (6-7 балл (n=14) и 7-8 балл (n=18)) можно отметить следующие особенности:

У детей (n=18) с более высокими баллами (7-8 баллов) по шкале Апгар наблюдается большая толщина сетчатки во всех зонах измерения по сравнению с детьми (n=14) с наименьшими баллами (6-7 баллов).

Разница в толщине сетчатки наиболее выражена в области OD/N и OS/N, что может свидетельствовать о более выраженных изменениях в этих зонах у детей (n=14) с меньшим баллом Апгар.

Дети (n=14) с более низким баллом Апгар (6-7 баллов) имеют меньшую толщину сетчатки, что указывает на возможное влияние гипоксии на её развитие. Вероятно, гипоксия средней степени оказывает выраженное влияние на микроциркуляцию и нейродегенеративные процессы в сетчатке.

У 18 детей (56.25%) наблюдается относительно большая вариабельность показателей, что может свидетельствовать о разной степени компенсации гипоксического повреждения. А у остальных 14 детей (43.75%) показатели более однородны, но меньшая толщина сетчатки может указывать на большую выраженность патологических изменений.

Полученные данные подтверждают, что степень гипоксии и катамнестические баллы по шкале Апгар коррелируют с изменениями в сетчатке. Чем ниже баллы, тем сильнее проявляются признаки истончения сетчатки, что может свидетельствовать о нарушениях микроциркуляции и нейродегенерации. Это подчёркивает важность раннего мониторинга зрительной системы у детей, перенёсших гипоксию, для своевременного выявления возможных осложнений.

Кроме того, у детей (n=14) с низкими показателями по шкале Апгар (6-7 балл) на глазном дне в ОКТ были выявлены: невыраженный отёк сосудов сетчатки, умеренное обеднение нейронов сетчатки, косвенные признаки ангиопатии сосудистого русла и незначительная атрофия диска зрительного нерва (рис 4.3.11).

Тот же показатель ОКТ глазного дна у тех детей (n=18) с более высокими баллами (7-8 баллов) по шкале Апгар претерпевал следующие изменения: незначительная экскавация толщины сетчатки, легкое истончение слоя нервных волокон сетчатки, незначительное увеличение экскавации диска зрительного нерва, косвенные признаки нарушения микроциркуляции сосудистого сплетения сетчатки (рис 4.3.12).

По вышеуказанным данным ОКТ глазного дна и по катамнестическим баллам по шкале Апгар, у детей в возрасте от 24 месяцев до 36 месяцев, перенесшие гипоксию легкой степени (n=32) были выявлены следующие клинические синдромы: ЗПР (80%), атактический синдром (20%), гиперкинетический синдром (40%), легкие когнитивные нарушения (30%), энурез (10%).

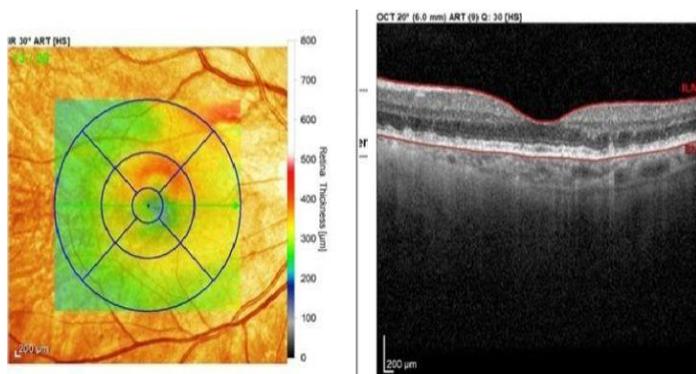


Рис.4.3.11. Невыраженный отёк сосудов сетчатки, умеренное обеднение нейронов сетчатки, косвенные признаки ангиопатии сосудистого русла и незначительная атрофия диска зрительного нерва.

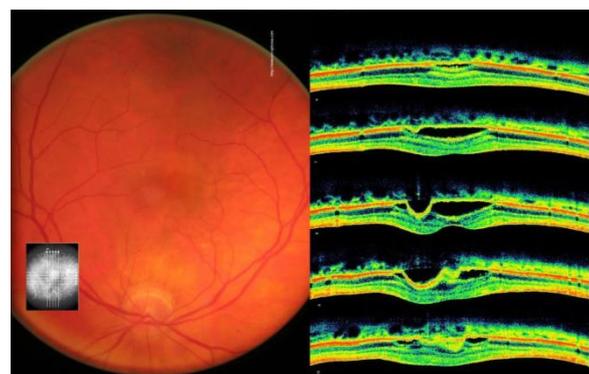


Рис.4.3.12. Незначительная экскавация толщины сетчатки, легкое истончение слоя нервных волокон сетчатки, незначительное увеличение экскавации диска зрительного нерва, косвенные признаки нарушения микроциркуляции сосудистого сплетения сетчатки.

По этим данным наиболее выражена ЗПР, а наименее – энурез и атактический синдром.

Таким образом, доказана высокая диагностическая ценность оптической когерентной томографии сетчатки глазного яблока, для выявления ранних признаков поражения ЦНС у детей с последствиями перинатальной гипоксии. Метод позволяет объективно оценить структурные изменения сетчатки и зрительного нерва, которые коррелируют с тяжестью неврологических нарушений.

ГЛАВА V. БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

§5.1. Особенности обмена пировиноградной кислоты и его корреляция с клиническими проявлениями

Исследование метаболизма пировиноградной кислоты (ПВК) и ее превращений у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС является важным аспектом понимания патогенетических механизмов данной патологии. Пировиноградная кислота занимает центральное место в энергетическом обмене клетки, являясь связующим звеном между гликолизом, циклом трикарбоновых кислот и процессами окислительного фосфорилирования. В условиях гипоксии нарушается аэробный путь утилизации ПВК, что приводит к накоплению лактатадегидрогеназы и развитию метаболического ацидоза, усугубляющего повреждение нейронов.

Методы исследования биохимических показателей:

Определение концентрации пировиноградной кислоты- Концентрация пировиноградной кислоты в плазме крови определялась модифицированным энзиматическим методом с использованием лактатдегидрогеназы (LDH). Принцип метода основан на восстановлении пировиноградной кислоты до лактата под действием фермента LDH в присутствии никотинамидадениндинуклеотида восстановленного (NADH). Скорость окисления NADH, измеряемая по снижению абсорбции при длине волны 340 нм, пропорциональна концентрации пирувата в образце.

Для анализа использовали 0,5 мл венозной крови, взятой натощак в пробирку с ЭДТА. Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут для получения плазмы. Анализ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c501 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием реагентов той же фирмы.

*Определение концентрации лактата-*Концентрация лактата в плазме крови определялась ферментативным колориметрическим методом,

основанным на окислении лактата до пировиноградной кислоты под действием лактатоксидазы с образованием перекиси водорода, которая реагирует с хромогенным субстратом в присутствии пероксидазы с образованием окрашенного соединения. Интенсивность окраски, измеряемая при длине волны 546 нм, пропорциональна концентрации лактата в образце.

Определение активности лактатдегидрогеназы- Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови определялась кинетическим методом с использованием набора реагентов "ЛДГ-UV-кин" (DiaSys, Германия). Принцип метода основан на катализируемой ЛДГ реакции превращения пировиноградной кислоты в лактат с окислением NADH. Скорость окисления NADH, измеряемая по снижению абсорбции при длине волны 340 нм, пропорциональна активности ЛДГ в образце.

Определение активности изоферментов лактатдегидрогеназы- Активность изоферментов ЛДГ (ЛДГ₁-ЛДГ₅) определялась методом электрофореза на ацетатцеллюлозных мембранах с последующим денситометрическим анализом. Принцип метода основан на разделении изоферментов ЛДГ по электрофоретической подвижности с последующей визуализацией зон активности ферментов.

Расчет лактат/пируватного соотношения- Лактат/пируватное (Л/П) соотношение рассчитывалось как отношение концентрации лактата к концентрации пировиноградной кислоты в плазме крови и отражало интенсивность анаэробного гликолиза.

§5.2. Концентрация пировиноградной кислоты, лактата и их соотношение у обследованных детей

Результаты исследования концентрации пировиноградной кислоты, ЛДГ₅ и их соотношения в плазме крови у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС различной степени тяжести и у детей контрольной группы представлены в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1

Концентрация пировиноградной кислоты, ЛДГ5 и их соотношение в плазме крови у обследованных новорождённых детей и детей из контрольной группы(n=121)

Показатель	Легкая степень (n=36)	Средняя степень (n=27)	Тяжелая степень (n=18)	Контрольная группа (n=40)	р-значение
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	48,6±7,0	57,2±6,8	65,3±7,4	42,1±6,5	<0,001*
ЛДГ5 ммоль/л	2,5±0,35	3,4±0,42	4,7±0,48	3,8±0,31	<0,001*
ЛДГ5/Пир.к-та соотношение	26,7±10,3	29,4±7,2	38,3±5,6	25,0±4,8	<0,001*

Примечание: статистически значимые различия между группами (p<0,001, ANOVA);

¹ - статистически значимые различия с контрольной группой (p<0,05, критерий Тьюки)

² - статистически значимые различия с группой легкой степени (p<0,05, критерий Тьюки)

³ - статистически значимые различия с группой средней степени (p<0,05, критерий Тьюки)

Как видно из таблицы 5.2.1. у детей с ПГПЦНС отмечалось достоверное повышение концентрации пировиноградной кислоты в плазме крови по сравнению с контрольной группой. При этом выраженность снижения зависела от степени тяжести поражения: при легкой степени концентрация пировиноградной кислоты составляла в среднем 48,6±7,0¹²³мкмоль/л, при средней степени – 57,2±6,8 мкмоль/л, при тяжелой степени – 65,3±7,4мкмоль/л (в контрольной группе – 42,1±6,5). Одновременно с уменьшением концентрации пировиноградной кислоты у

детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС наблюдалось повышение концентрации ЛДГ5 в плазме крови.

Уровень ЛДГ5 был достоверно выше у детей основной группы по сравнению с контрольной и также зависел от степени тяжести поражения: при легкой степени концентрация ЛДГ5 составляла в среднем $2,5 \pm 0,35$ ммоль/л, при средней степени – $3,4 \pm 0,42$ ммоль/л, при тяжелой степени – $4,7 \pm 0,48$ ммоль/л (в контрольной группе – $3,8 \pm 0,31$ ммоль/л).

Результаты исследования общей активности лактатдегидрогеназы и ее изоферментов в сыворотке крови у новорождённых детей (n=81) и детей из контрольной группы (n=40) с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС различной степени тяжести и у детей контрольной группы представлены в таблице 5.2.2

Таблица 5.2.2

Активность лактатдегидрогеназы и ее изоферментов в сыворотке крови у обследованных новорождённых детей и детей из контрольной группы (n=121) (M±SD)

Показатель	Легкая степень (n=36)	Средняя степень (n=27)	Тяжелая степень (n=18)	Контрольная группа (n=40)	р-значение
ЛДГ общая, Ед/л	$482,5 \pm 42,7^1$	$563,8 \pm 48,6^{12}$	$678,4 \pm 54,2^{123}$	$385,2 \pm 38,4$	$<0,001^*$
ЛДГ ₁ , %	$24,3 \pm 2,2^1$	$20,8 \pm 2,0^{12}$	$17,5 \pm 1,8^{123}$	$27,6 \pm 2,3$	$<0,001^*$
ЛДГ ₂ , %	$22,4 \pm 2,4^{123}$	$27,6 \pm 2,6^{12}$	$32,5 \pm 2,8^1$	$35,4 \pm 2,9$	$<0,001^*$
ЛДГ ₃ , %	$23,8 \pm 2,1$	$24,2 \pm 2,2$	$24,5 \pm 2,3$	$22,7 \pm 2,0$	0,124
ЛДГ ₄ , %	$10,6 \pm 1,2^1$	$14,2 \pm 1,5^{12}$	$18,7 \pm 1,7^{123}$	$8,4 \pm 0,9$	$<0,001^*$
ЛДГ ₅ , %	$8,8 \pm 0,9^1$	$13,2 \pm 1,3^{12}$	$16,9 \pm 1,5^{123}$	$5,9 \pm 0,7$	$<0,001^*$
ЛДГ ₁ /ЛДГ ₅	$1,04 \pm 0,18^{1231}$	$1,58 \pm 0,24^{12}$	$2,76 \pm 0,32$	$1,0 \pm 0,48$	$<0,001^*$

Примечание: статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$, ANOVA)

¹ - статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$, критерий Тьюки)

² - статистически значимые различия с группой легкой степени ($p < 0,05$, критерий Тьюки)

³ - статистически значимые различия с группой средней степени ($p < 0,05$, критерий Тьюки)

Анализ данных, представленных в таблице 5.2.2, показывает, что у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС отмечалось достоверное повышение общей активности ЛДГ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. При этом степень повышения активности ЛДГ коррелировала с тяжестью поражения: при легкой степени активность ЛДГ составляла в среднем $482,5 \pm 42,7$ Ед/л, при средней степени – $563,8 \pm 48,6$ Ед/л, при тяжелой степени – $678,4 \pm 54,2$ Ед/л (в контрольной группе – $385,2 \pm 38,4$ Ед/л). Наиболее показательными были изменения в изоферментном спектре ЛДГ₅. У детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС отмечалось достоверное повышение фракций (ЛДГ₅). Эти изменения также коррелировали с тяжестью поражения ЦНС. Особенно показательным было повышение соотношения ЛДГ₁/ЛДГ₅, которое при легкой степени составляло в среднем $1,04 \pm 0,18^{1231}$, при средней степени – $1,58 \pm 0,24$, при тяжелой степени – $2,76 \pm 0,32$ (в контрольной группе – $1,0 \pm 0,48$).

Наиболее показательными были изменение ЛДГ₅/пировиноградной кислоты, их соотношение достоверно увеличивалось с нарастанием тяжести гипоксического поражения ЦНС. Выявлена важная роль метаболических нарушений, в частности, изменений обмена пировиноградной кислоты, в патогенезе гипоксического поражения ЦНС у детей. Уровень пировиноградной кислоты в сыворотке крови может служить маркером тяжести метаболических нарушений и прогностическим фактором. Таким образом, доказано повышение этих показателей при гипоксии и асфиксии новорожденных. Нами структурирован алгоритм, таким образом, чтобы обеспечить систематический подход к диагностике и лечению с учетом наличия факторов риска и результатов обследования и с целью

своевременного раннего выявления и коррекции гипоксических состояний (рисунок 5.2.1).

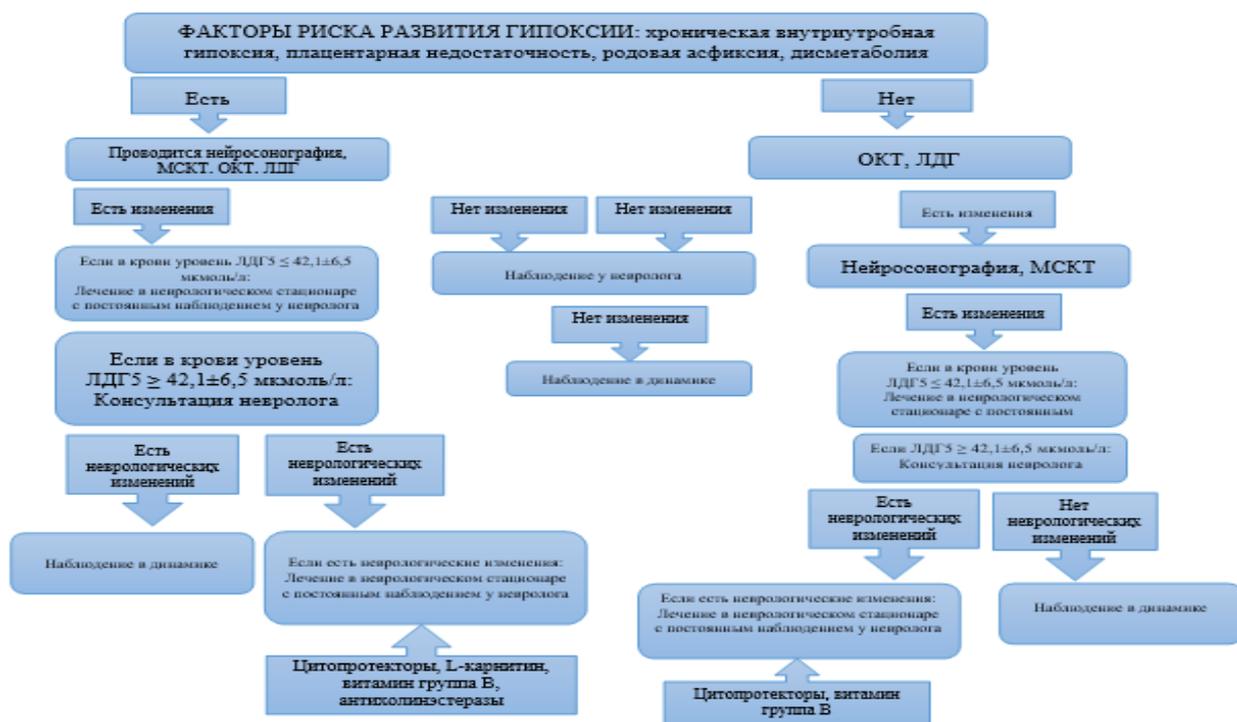


Рисунок 5.2.1. Алгоритм: Факторы риска развития гипоксии.

Все это позволяет рекомендовать указанные показатели как важным маркёром для диагностики функциональных и перинатальных заболеваний центральной нервной системы у детей.

§5.3. Морфологические изменения в тканях головного мозга и структурах глазного яблока экспериментальных животных

Гипоксия или кислородное голодание — это состояние, возникающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или при нарушении его поглощения тканями. Гипоксия у плодов и новорождённых возникает очень часто и служит основой для развития разнообразных патологических процессов. Согласно современным представлениям, кратковременная гипоксия может возникать и без наличия в организме плодов каких-либо серьёзных патологических процессов, нарушающих транспорт кислорода или поглощение

его тканями. У плодов это наблюдается при резком возрастании потребности в кислороде.

Гипоксия у плода может быть острой и хронической. В совокупности оба они в целом зависят от состояния беременной женщины, от её плаценты и сосудов. Несомненно, при любой форме гипоксии независимо от его глубины, течения и формы, в антенатальном (перинатальном) периоде она проявляется различными структурными изменениями в органах и системах плода.

Наиболее чувствительна к недостатку кислорода нервная система. Так, при резком падении снабжения кислородом в коре больших полушарий головного мозга плодов может развиваться очень серьёзные, порой и необратимые дегенеративно-дистрофические изменения, вплоть до некротических изменений, которые могут обнаруживаются уже через 2-3 минуты. Несомненно, эти изменения зависят от причины, приводящей к гипоксии и прежде всего от состояния матери, от структурно-функционального отягощения плаценты и от характера гипоксии. Очень чувствительны к гипоксии и развивающиеся органы чувств, прежде всего органы зрения, то есть глаза и его структурные элементы. Анализ доступной литературы по структурным отклонениям, развивающихся в органах плодов при перинатальной (антенатальной) гипоксии показывает, что научных поисков по установлению структурных изменений в коре головного мозга довольно много. Однако исследований по изучению изменений в структурных элементах глазного яблока у людей единичные, а у плодов вообще отсутствуют. Необходимо особенно подчеркнуть, что при любой форме гипоксии развивается в той или иной степени выраженности гипоксическая энцефалопатия у плодов и они могут служить причиной тяжёлых, порой даже необратимых альтеративно-дистрофических, некробиотических и некротических изменений в тканях и клетках коры головного мозга. Они, несомненно, неблагоприятно могут отразиться на процессе выживаемости новорождённых и в дальнейшей дифференцировке и созревании сильно отягощенных антенатальной гипоксией тканей головного мозга и могут быть почвой для нарушения координаторно-регуляторных механизмов головного мозга в других органах, в

частности, в органах зрения. Изменения глазного яблока у плодов при перинатальной энцефалопатии до сих пор недостаточно изучены в клинической литературе, а в экспериментальном материале они вообще не изучены. Исследования этих изменений у потомков подопытных животных могут пролить свет для выяснения характера течения тканевой дифференцировки и послеродовой неонатальной клеточно-тканевой реабилитации в структурных организациях глаза, связанные с антенатальной (перинатальной) гипоксией тканевых структур. Исходя из этих побуждений, мы решили при эксперименте с лабораторными животными изучить клинико-нейрофизиологические сдвиги в структурах головного мозга потомков с последствиями перинатально-гипоксического нарушения и постнатальную органотипическую и гистотипическую клеточно-тканевую дифференцировку в структуре глазного яблока.

Для проведения опытов мы выбрали 54 половозрелых мышей-самок. У плодов, полученных от мышей, изучили структуру глазного яблока и его составных частей. Для сопоставления полученных результатов подопытные животные были разделены на 3 группы.

В первой группе было 18 мышей, которые сохранялись в обычном рационе и достаточном калорийном вскармливании.

Во второй группе 18 мышам создавали искусственное голодание, то есть, их ограничивали в кормлении.

В третьей группе 18 мышам с ограничением в кормлении в рацион добавляли витамины.

Все 54 мыши получали воду в достаточном количестве. Подопытные мыши-самки в отдельных сериях опытов содержались с мышами-самцами, то есть производилось спаривание мышей. Полученный приплод мышей сразу изолировали от матерей, декапитировали их с соблюдением мер биоэтики, извлекали головной мозг и глазное яблоко. Полученный материал фиксировали в 10% ном нейтральном формалине. После фиксации проводилась дальнейшая лабораторная проводка кусочков мозга и глазного яблока. Из мозга и глаза были

приготовлены парафиновые блоки, срезы из них были окрашены гематоксилин-эозином. Их структурные изменения изучались под светооптическим микроскопом, описывались их клеточно-тканевые изменения, проводилось макрофотографирование объектов изучения.

Микроскопические изменения у приплода мышей, содержащихся в нормальном пищевом рационе. Слои глазного яблока четкие, эпителий конъюнктивы сплошной и непрерывный, базальная мембрана образована на всем протяжении. Внутри глазного яблока структурные элементы окрашены нормохромно (рис.5.3.1).

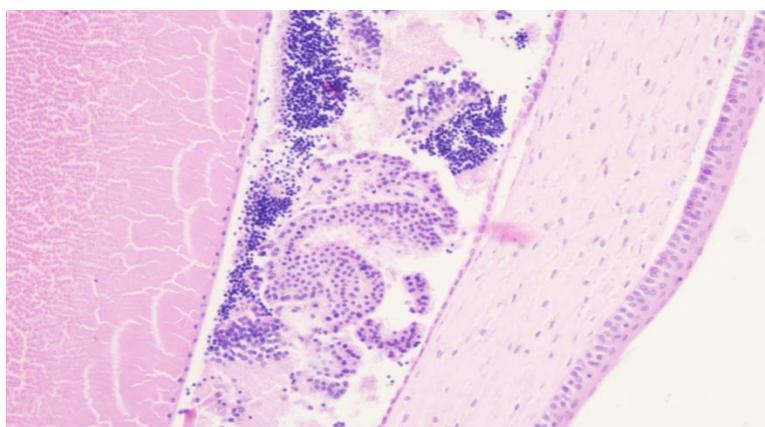


Рис.5.3.1. Глазное яблоко приплода мыша, содержащегося в нормальном пищевом рационе. Слои глазного яблока чётко выражены, эпителиальный покров непрерывен, базальная мембрана образована. Клеточный состав внутри глазного яблока окрашен нормохромно. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

Ткань орбиты было сформулирована в пределах нормальных параметров, мышечные структуры и ядра их чётко видны. (рис.5.3.2).

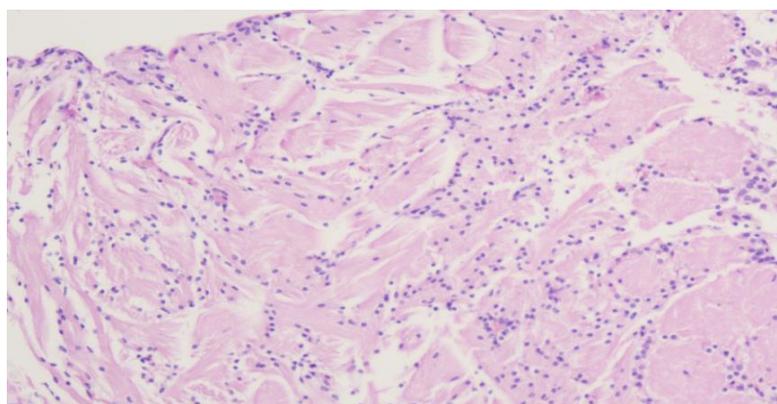


Рис.5.3.2. Ткань орбиты. Клеточные структуры и слои их сформулированы. Мышечные клетки и их ядра образованы в пределах нормы. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

Головной мозг, оболочки головного мозга сформулированы нормально. Она покрыто однослойным сочным эндотелием, который непрерывно покрывает извилины мозга. проникают в извилины мозга. Клетки головного мозга ярко окрашены, рассеяны повсюду равномерно, ядра хорошо окрашены и занимают центральное положение (рис.5.3.3.).

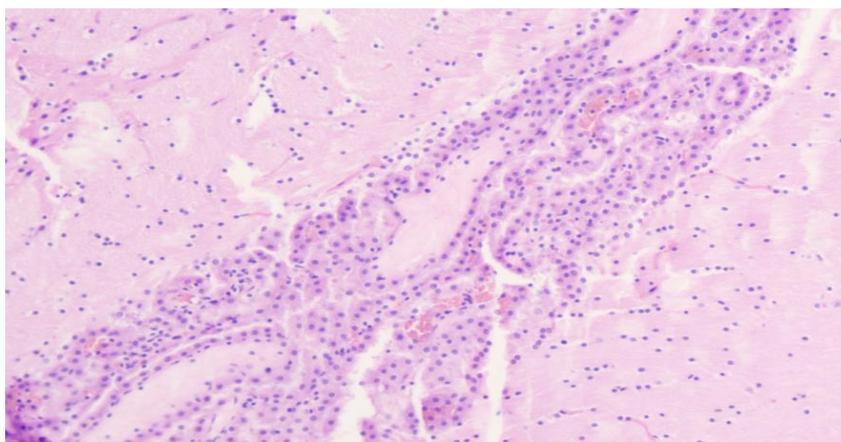


Рис. 5.3.3 Головной мозг. Оболочки головного мозга сформулированы. Они покрывают ткань мозга равномерно на всём протяжении. Клетки головного мозга окрашены ярко и нормохромно. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

Образованы боковые желудочки, покрытые ворсинчатыми сплетениями с сочными эпителиоцитами, прикрывающими желудочки на всем протяжении (рис.5.3.4).

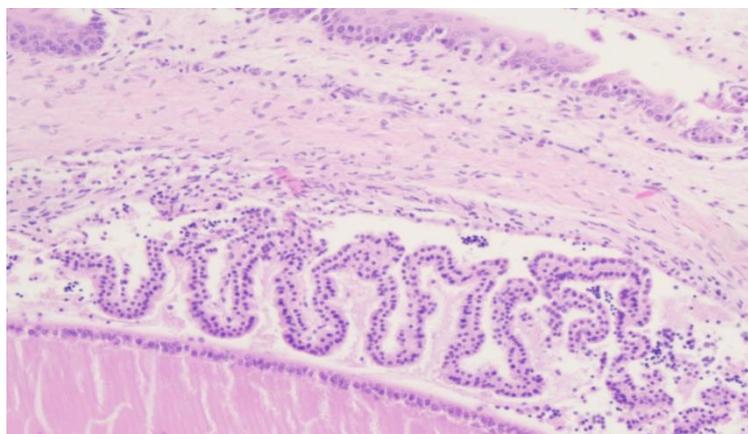


Рис.5.3.4. Стенка бокового желудочка большого полушария мозга. Сосудистые сплетение чётко сформированы, клеточный состав базальной мембраны непрерывный. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

Микроскопические изменения у приплода мышей, с ограниченным рационом и голоданием. Глазное яблоко в целом образовано в допустимых параметрах. Однако наблюдается заметный дисбаланс в слоях данного органа. По сравнению с первой группой животных, содержащихся в обычном нормальном рационе питания, у данных мышей значительно истончена пигментная оболочка, в ней наблюдается нечёткость контуров клеток и их дисхромия. Отмечены деструктивные изменения стенок сосудов различного размера с очагами кровоизлияния (рис 5.3.5).

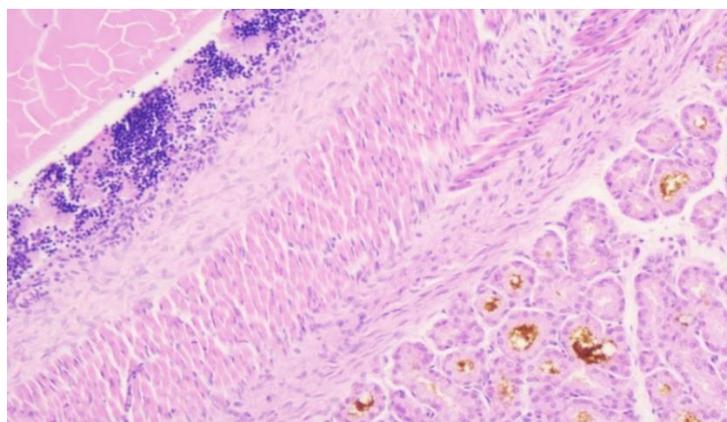


Рис. 5.3.5. Ткань глазного яблока. Нечёткость клеток и их дисхромия. Межклеточный отёк и истончение пигментной оболочки. Очаги кровоизлияния в слоях глазного яблока. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

В структурных организациях орбиты наблюдаются отёчное разрыхление клеточно-тканевых элементов, выраженный интерстициальный отёк, нечеткость ядер в клетках, особенно, рельефно была выражена истончение мышечных клеток, местами чётко вырисовывается их глыбчатый распад (рис 5.3.6).

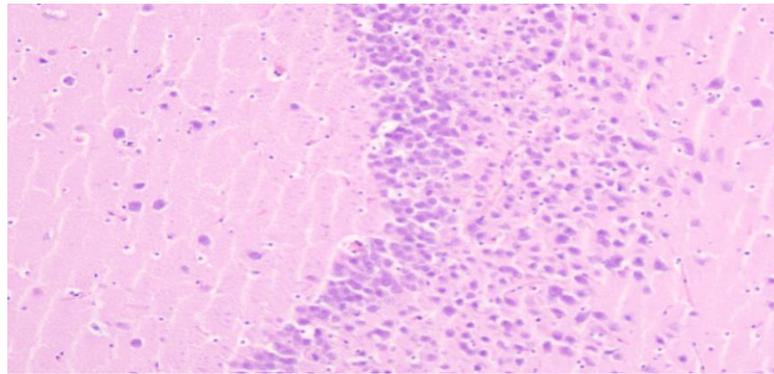


Рис.5.3.6. Ткань орбиты. Отёчное разрыхление клеточных структур, интерстициальный отёк, истончение мышечных волокон, очаговый глыбчатый распад. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

В ткани головного мозга отмечены выраженный перицеллюлярный отёк, умеренный перикапиллярный отёк. В ганглиозных клетках очаги тигролиза в цитоплазме и очаговый аутолиз их отростков. Обнаружено довольно много участков с “выпадением”, то есть отсутствием ганглиозных клеток (рис. 5.3.7).

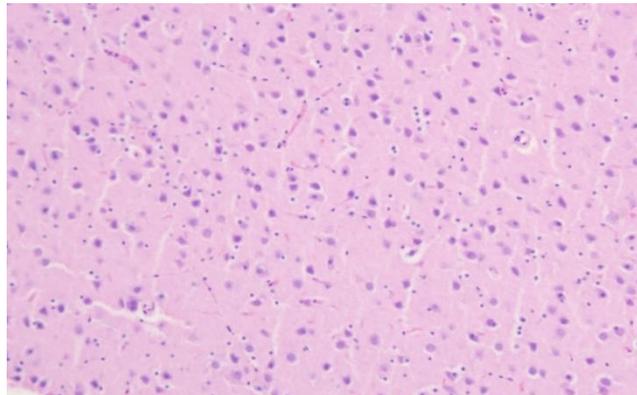


Рис.5.3.7. Головной мозг. Перицеллюлярный и перикапиллярный отёк. Признаки тигролиза в ганглиозных клетках и аутолиз их отростков. Очаги выпадения ганглиозных клеток. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

В стенке бокового желудочка обнаружено отслоение эпендимарного покрова, признаки выраженного отёка ткани и рельефные нарушения формирования хориодных сплетений, которые отторгнуты от ложе бокового желудочка. Четко видно отсутствие сосочково-ворсинчатого строения эпендимы (рис.5.3.8).

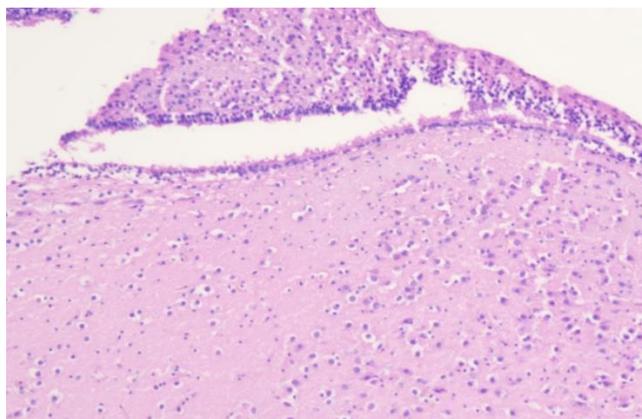


Рис.5.3.8. Стенка бокового желудочка головного мозга. Отслоение эпендимарного покрова, отёк ткани, нарушение формирования хориондных сплетений с аплазией ворсинок эпендимы. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

Микроскопические изменения у приплодов мышат, получавших витаминные добавки на фоне ограниченного рациона и голодания.

Формирования слоев глазного яблока у этих мышат также значительно отличаются по сравнению с приплодами, получавшими полноценное питание. Однако, изменения пигментного слоя глазного яблока не столь существенные и не очень рельефные по сравнению с мышатами второй группы. Пигментный слой сформирован более чётко и клеточный состав этого слоя выглядит в пределах нормальных гистотипических характеристик (рис.5.3.9).

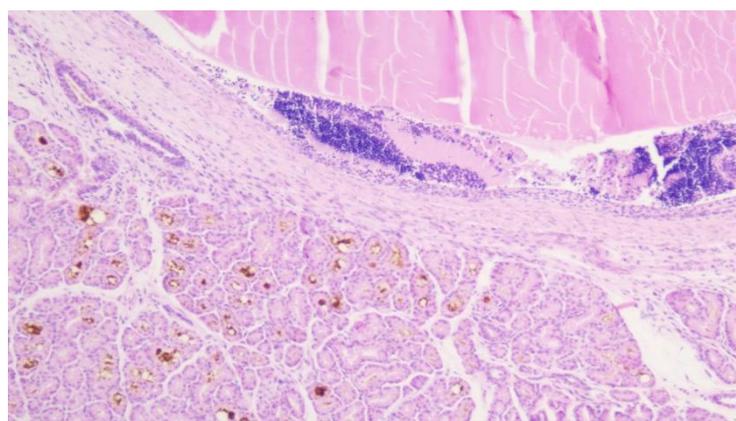


Рис.5.3.9. Глазное яблоко приплода, находившегося в ограниченном рационе с добавкой витаминов в корм. Пигментный слой на всём протяжении сформулирован. Признаки ангиопатии и геморрагии в слоях. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

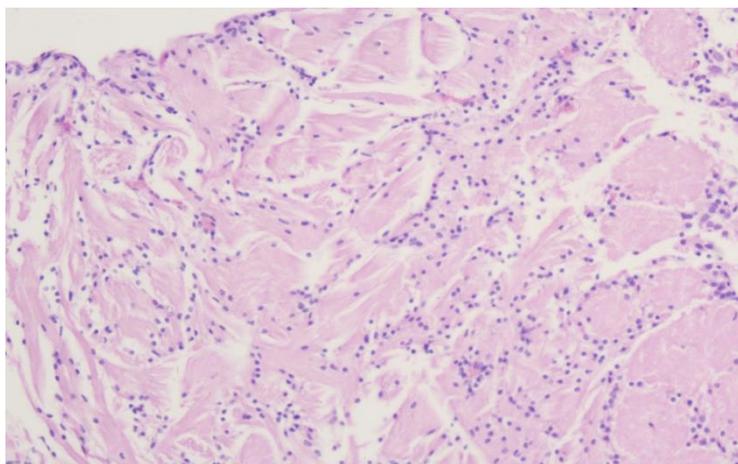


Рис.5.3.10. Ткань орбиты. Умеренно выраженный интерстициальный отёк ткани, образование межмышечных щелей, нарушение формирования гистотипических структур орбиты. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

Однако у этих мышат обнаружены выраженные признаки ангиопатии с очагами кровоизлияний. При изучении орбиты у этих мышей отмечено отечное разрыхление мышечных волокон с очагами альтернативно-дистрофических изменений, то есть, явные признаки нарушения формирования структурных элементов в эмбрио и фетогенезе (рис.5.3.10).

Изучение структурных изменений головного мозга у мышат данной группы показало нарушение слоистого строения вещества мозга с накоплением клеток в промежутках. Эти клетки представлены макрофагальными элементами разного размера и недостаточно созревающими глиоцитами, а также ганглиозными клетками (рис.5.3.11).

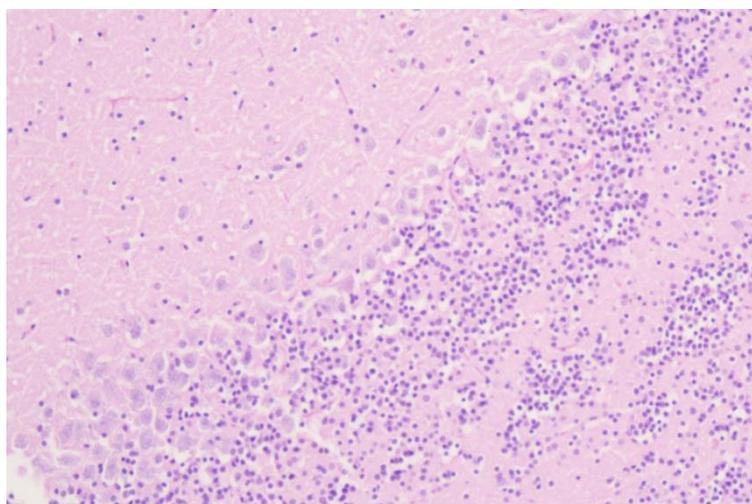


Рис.5.3.11. Ткань головного мозга. Нарушение слоистого строения головного мозга с накоплением макрофагов и отстающих в развитии глиоцитов и ганглиозных клеток. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

При микроскопическом исследовании боковых желудочков были обнаружены заметные отставания формирования эпендимарных структур. Клеточный состав эпендимы в виде пласта окутывает боковой желудочек без тенденции сплетений. Сосудистая сеть малозаметная и недостаточно сформулирована (рис.5.3.12).

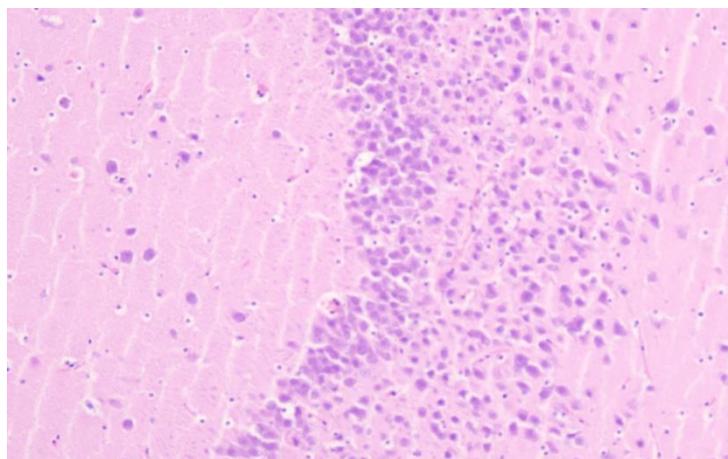


Рис.5.3.12. Стенка бокового желудочка. Выраженное нарушение формирования эпендимарных структур, отставание становления сплетений, накопление эмбриональных клеток с нарушением образования сосудистых сплетений. Окраска гематоксилин-эозином. Об.40, Ок. 10.

Выводы по главе: таким образом, проведенные опыты на мышах-самок для изучения структурных отклонений формирования глазного яблока, ткани орбиты, головного мозга и боковых желудочков у приплодов –мышат, полученных от матерей-мышей с различными условиями питания в период беременности показали следующие изменения:

- у приплодов мышей, содержащихся в достаточном ежедневном вскармливании, отмечены соответствующие к рокам бластогенеза, и в дальнейшем эмбриогенеза зародышевых клеточно-тканевых образований глазного яблока, тканей орбиты, головного мозга, его желудочков и

эпендимарных структур, которые описаны в классических исследованиях нормального внутреннего онтогенеза животных. Во всех этих органах в соответствии со сроками их формирования образованы гистотипические и органотипические свойства, определяющие характерные типические их строения. Какие-либо отклонения в формировании изученных органов по типу нарушения образования органов, то есть, физиологического органогенеза, формирования рудиментов или аномалий либо нарушений внутриутробного созревания эмбриональных структур в первой группе мышат не были отмечены;

- у приплодов мышей второй группы, которые являлись основной подопытной группой и содержались в искусственно ограниченном рационе питания, то есть, голоданием с достаточным водопоем, обнаружены существенные отклонения в эмбриогенезе, то есть отставание формирования глазного яблока, тканей орбиты, головного мозга, желудочков и их эпендимарных структур. Прежде всего были отмечены структурные изменения, свойственные к трофической, то есть нутритивной патологии изученных органов. Обнаружены явные нарушения сосудистой архитектоники органов, то есть, нарушения внутриутробного ангиогенеза, которые в свою очередь послужили развитию внутриутробной гипоксии изученных образований, приведшие, в дальнейшем, к гипоплазии в органах и существенным нарушениям в темпах гистогенеза и органогенеза. Обнаруженные патологические изменения коррелируются с результатами клинико-нейрофизиологических исследований у подопытных мышат, которые намного отставали в физиологических параметрах и характеризовались значительно сниженным жизненным тонусом;

- у подопытных мышат, родившихся от матерей мышей, содержащихся в ограниченном рационе с голоданием и добавлением в ежедневный принимаемый корм витаминов, было отмечено отставание в формировании глазного яблока, тканей орбиты, головного мозга и его желудочков. Однако при сравнении с полученными результатами у основной

группы мышц, они были не очень резко выраженными и не были рельефными по распространённости и глубине по формировании изученных органов, то есть, их внутриутробного органогенеза. Клинико-нейрофизиологические показатели также оказались с признаками нарушения адекватных физиологических параметров, которые в первую очередь, видимо, связаны с нарушением образования и дальнейшей дифференцировки тканевых структур головного мозга приплодов-мышат при отсутствии достаточного вскармливания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило получить комплексную характеристику клинико-параклинических проявлений и морфофункциональных особенностей центральной нервной системы у детей с последствиями перинатальной гипоксической энцефалопатии (ПГЭ).

Перинатальная гипоксическая энцефалопатия (ПГЭ) остается одной из ведущих причин неврологической инвалидности у детей [105, с.34-39]. По данным ВОЗ, частота ПГЭ составляет 2-6 случаев на 1000 живорожденных в развитых странах и 10-20 случаев в развивающихся странах. Анализ литературных данных свидетельствует о значительном прогрессе в понимании механизмов развития и подходов к диагностике и лечению ПГЭ. Однако многие аспекты проблемы требуют дальнейшего изучения. Особую актуальность приобретает разработка новых методов ранней диагностики и персонализированных подходов к терапии.

Литературные источники последних лет, указывают на то, что в формирование участвуют не только церебральные изменения на уровень клеток, но и формируется разрушительная диффузия в области гематоэнцефалического барьера, причем это происходит моментально (несколько минут), или в последующем этапе с медленным прогрессированием (Гусев Е.И., 2016, Quirk F.A. et al., 2021). Данный факт, приводит к причине выброса в кровь нейроспецифических факторов что приводит к возникновению нейро-конфликта или патомеханический запуск аутоиммунного процесса в ЦНС на напрямую связан с миграцией клеток, которая важна в формирование растущего и развивающего мозга (Переседова А.В., 2013, Шевченко П.П., 2016, Усманова Д.Д., 2018).

С учетом огромного потенциала научных работ, остается дискуссионным вопрос клинических особенностей последствий церебральной ишемии в перинатальный период, что затрудняет определить истинную частоту перинатальных энцефалопатий. Не до конца решены вопросы критериев дифференцирования и перехода от уровня нормативных показателей к патологическим (Terrie E. Et al., 2022, Wu Y.W. et al., 2022). Практический опыт врачей показывает, что не редко, при негрубых

отклонениях при сборе анамнеза выявляются тяжелые дефекты со стороны ЦНС, и бывает обратная черта, при тяжелых и явных катамнестических факторах нормальное развитие ребенка (Almiqui M. Et al., 2023, Novak S.M. et al., 2023). Все это связано с тем, что в основном диагностическая ценность базируется на клинико-анамнестических данных и традиционно на нейросонографических показателях, которая может показывать только уже сформировавшуюся структурное нарушение, кроме того, оно ограничено по возрасту (Mbatha S. Et al., 2022), поэтому вопрос поиска новых критериев диагностики и прогноза дефицита головного мозга остается актуальным. Перспективным направлением является, исследование оптико-когерентной томографии, лабораторные показатели пировиноградной кислоты (Гончарова Т.А., 2018), являющиеся звеном сложной цепочки энергообмена митохондриальных структур (Слепнева П.В., Хмылова Г.А., 2013).

Выявленные противоречия и нерешенные вопросы определяют необходимость дальнейших исследований в данной области, направленных на улучшение диагностики и оптимизацию лечебной тактики у детей с последствиями перинатальной гипоксической энцефалопатии. Анализ литературных данных свидетельствует о значительном прогрессе в понимании механизмов развития и подходов к диагностике и лечению ПГЭ. Однако многие аспекты проблемы требуют дальнейшего изучения. Выявленные противоречия и нерешенные вопросы определяют необходимость дальнейших исследований в данной области, направленных на улучшение диагностики и оптимизацию лечебной тактики у детей с последствиями перинатальной гипоксической энцефалопатии.

Современная концепция патогенеза ПГЭ рассматривает ее как сложный многофакторный процесс, включающий каскад патофизиологических механизмов, запускаемых гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга. Особое значение придается временному фактору, определяющему характер и выраженность повреждения нервной ткани [106, с.167-175].

Прежде чем приступить к оценке возможностей клинико-нейрофизиологических методов исследования и решению поставленных

задач, на первом этапе был определен контингент пациентов и проведено распределение по группам. За период 2022-2025 годы в отделении детской неврологии и родильном комплексе Многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета обследованы 165 пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Для решения поставленных задач нами отобраны следующие методы исследования: клинико-неврологическое обследование (детальный сбор перинатального анамнеза, оценка неврологического статуса, динамическое наблюдение до и после лечения, расширенный опрос родителей о развитии ребенка), лабораторная диагностика (общий анализ крови, мочи, кала, определение уровня пировиноградной кислоты, биохимические показатели крови), нейрофизиологические методы, нейросонография (НСГ), оптическая когерентная томография (в динамике), психометрическое тестирование (оценка когнитивных функций, шкалы психомоторного развития, нейропсихологическое тестирование) а также экспериментальная часть включала в себя морфологическое исследование структур головного мозга, исследование структур глазного яблока, моделирование гипоксии у экспериментальных животных. Все исследования проводились в динамике: при первичном обращении и в процессе лечения, что позволило оценить эффективность терапевтических мероприятий.

Распределение пациентов происходило следующим образом: 84 ребёнка наблюдались в отделении детской неврологии, 81 ребёнок - в родильном комплексе. Контрольную группу составили 40 здоровых детей

Для проведения экспериментального исследования использованы 54 новорожденных мыши.

Возрастной диапазон обследованных детей: от рождения до 4-х лет. Используются методы исследования такие как клинико-неврологическое обследование (детальный сбор перинатального анамнеза, углубленное анкетирование родителей с использованием специально разработанного на кафедре неврологии СамГМУ опросника, включающего вопросы о течении беременности, родов и раннего развития ребенка, оценка неврологического статуса), лабораторная диагностика (общий анализ крови, мочи, кала,

определение уровня пировиноградной кислоты и ЛДГ5, биохимические показатели крови), нейрофизиологические методы, нейросонография (НСГ), оптическая когерентная томография сетчатки глаза (в динамике).

Распределение пациентов по возрасту и полу 165 детей в возрасте от 0 до 4-х лет с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС и 40 детей контрольной группы идентичного возраста показало преобладание детей первого года жизни (61,6% в основной группе), в возрасте 7-12 месяцев (32,0%) от 2-4 лет (60,7%).

По половому признаку выявлено незначительное преобладание мальчиков в обеих группах, дети из отделения детской неврологии: мальчики - 66,6%, девочки - 33,3%, новорождённые из родильного комплекса: мальчики - 53,0%, девочки - 46,9%. Данное распределение обеспечивает репрезентативность выборки и позволяет проводить статистически достоверный анализ результатов исследования

Экспериментальная часть включала в себя морфологическое исследование структур головного мозга и глазного яблока на моделирование гипоксии у экспериментальных животных.

Нами были представлены результаты комплексного клинко-неврологического обследования детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС. Анализ анамнестических данных показал, что у 78,2% матерей обследованных детей отмечались осложнения беременности и родов, которые могли привести к гипоксии плода. Наиболее часто выявлялись: угроза прерывания беременности (42,4%), гестоз (37,6%), анемия (34,5%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (32,1%), преждевременные или затяжные роды (27,3%)

Клиническая картина неврологических нарушений у обследованных детей характеризовалась значительным полиморфизмом и зависела от возраста ребенка, степени тяжести перенесенной гипоксии и локализации поражения. У детей первого года жизни преобладали синдромы двигательных нарушений (69,4%), вегетативно-висцеральных дисфункций (58,2%) и гидроцефальный синдром (31,5%). У детей старше года чаще выявлялись задержка психоречевого развития (64,7%), когнитивные

нарушения (47,3%), эпилептические приступы (23,8%) и двигательные нарушения различной степени выраженности (от легких парезов до спастических форм детского церебрального паралича) (41,6%).

Факторы риска развития перинатального поражения ЦНС (n=165), были разделены по временному принципу на догестационные (действующие до беременности) и внутrigестационные (возникшие в период беременности). Наиболее распространенными факторами, предшествующими беременности, были: хронические воспалительные заболевания: 46,6% (77 случаев), сердечно-сосудистые заболевания: 15,7% (26 случаев), выкидыши: 20,6% (34 случая) и аборты: 16,9% (28 случаев).

Оценка по шкале Апгар через 1 минуту после рождения необходима для определения уровня необходимой помощи младенцу, тогда как оценка через 5 минут напрямую связана с неврологическим статусом ребенка в возрасте 1 года и считается прогностической. По шкале Апгар следует различать две степени асфиксии — среднюю (4–6 баллов) и тяжелую (0–3 балла).

В нашем исследовании состояние 81 новорожденного было оценено по шкале Апгар, что позволило разделить этих детей на следующие подгруппы по степени тяжести асфиксии: 18 (22,2%) детей с тяжелой асфиксией, 27 (33,3%) – со средней степенью тяжести и 36 (44,4%) – с легкой степенью тяжести. Последствия асфиксии проявились через три дня после рождения и позже. Повышенное возбуждение наблюдалось у 19,7%, а пониженное — у 17,2%. Только у 3 (3,7%) младенцев наблюдался судорожный синдром. Таким образом, основной проблемой при гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных, являются ранняя дифференциальная диагностика, прогнозирование и классификация заболевания, от результатов которых напрямую зависит дальнейшая оптимизация лечения.

В исследовании выявлена прямая корреляционная зависимость здоровья матери до и во время беременности, качество родов и осложнений на исход рождения детей, зависимость от времени начала проведения процедур компенсации полученной гипоксии.

При исследовании НСГ головного мозга в коронарном сечении через лобные доли у 44 (26,7%) детей не четко дифференцировалась межполушарная щель, которая разделяла мозг на правое и левое полушарие. У 66 (40,1%) детей межполушарная щель была деформирована со сдвигом латеральную сторону по обеим сторонам от межполушарной щели визуализировались бобовидной формы области повышенной эхогенности, создаваемые полуовальными центрами; дорсальнее были видны гиперэхогенные образования, обусловленные лобными и решетчатыми костями. У 38 (23,03%) новорожденных не четко дифференцировалась межполушарная щель, у 17 (13,3%) детей с возрастом 1-3 месяца выявлено выраженные расширение межполушарной щели.

При парасагиттальном исследовании НСГ, через боковые желудочки визуализировали анэхогенное образование, представленное передним, височным, затылочным рогами, телом и треугольником бокового желудочка, который окружал зрительный бугор и базальные ядра. В полости бокового желудочка в виде гиперэхогенного образования располагалось сосудистое сплетение, которое в затылочном роге утолщалось, образуя *glomus*.

При глубокой церебральной асфиксии усиливается гибель нейронов, что отражается в виде атрофического процесса и расширения желудочков мозга. У 42 детей ширина третьего желудочка составила $6 \pm 0,07$ мм, а у 49 (29,7%) детей этот показатель составил $4 \pm 0,05$ мм. Ширина третьего желудочка показана на таблице 4.

Глубина тела бокового желудочка в норме составляет до $4 \pm 0,19$ мм. У детей 3-х лет основной группы ($n=29$, 17,6%) это показатель достигает $11 \pm 0,09$ мм. У новорожденных до 2 мм. В нашем исследовании глубина тела бокового желудочка в норме размер бокового желудочка составляет у 32 (19,4%) новорожденных расширилась до $5 \pm 0,02$ мм.

При глубокой асфиксии головного мозга гибель нейронов увеличивается, и нарастает атрофический процесс, расширяются желудочки головного мозга. Ширина третьего желудочка у 42 детей составила $6 \pm 0,07$ мм, у 49 (29,7%) детей размер достигло $4 \pm 0,05$ мм.

С целью определения патоморфологической структуры головного мозга у детей с перинатальной патологией проведено исследование методом мульти-спиральной томографии (МСКТ), что в дальнейшем было сопоставлено с данными ультразвуковой нейросонографии (НСГ). Данные МСКТ показали высокую частоту основных изменений в веществе головного мозга.

Структурные изменения вещества головного мозга при МСКТ, показали участки пониженной плотности различной локализации и распространенности с вовлечением преимущественно серого вещества большого мозга, определялись у всех 165 обследованных детей с перинатальной патологией. При этом поражение в пределах одной гемисферы с вовлечением в патологический процесс лобно-теменной доли наблюдалось у 14 детей (8,5%). Из них в 3 случаях при МСКТ исследовании отмечалось ее изолированное поражение, сопровождавшееся смещением срединных структур за счет выраженного локального отека.

У 8,5% больных на МСКТ картине выявлено многоочаговая ишемия головного мозга. Очаги располагались преимущественно лобно-теменной доли головного мозга. Размер очагов доходили от 0,012 мм до 0,1 мм. Таким образом, при ПЭП структурные изменения вещества мозга в виде участков пониженной плотности, выявляемые при помощи МСКТ с вовлечением в патологический процесс одной либо обеих височных долей, отмечалось у всех обследованных детей. При двустороннем поражении в ряде случаев наблюдалось субтотальная и тотальная деструкция вещества большого мозга с сохранением лишь подкорковых структур, мозжечка и ствола мозга. Кроме того, при одностороннем патологическом процессе определялись признаки локального отека вещества мозга со смещением срединных структур и асимметричным расширением боковых желудочков большого мозга.

Результаты исследования концентрации пировиноградной кислоты, ЛДГ5 и их соотношения в плазме крови у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС различной степени тяжести. у детей с ПГПЦНС отмечалось достоверное повышение концентрации пировиноградной кислоты в плазме крови по сравнению с контрольной

группой. При этом выраженность снижения зависела от степени тяжести поражения: при легкой степени концентрация пировиноградной кислоты составляла в среднем $48,6 \pm 7,0^{123}$ мкмоль/л, при средней степени – $57,2 \pm 6,8$ мкмоль/л, при тяжелой степени – $65,3 \pm 7,4$ мкмоль/л (в контрольной группе – $42,1 \pm 6,5$). Одновременно с уменьшением концентрации пировиноградной кислоты у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС наблюдалось повышение концентрации ЛДГ5 в плазме крови.

Уровень ЛДГ5 был достоверно выше у детей основной группы по сравнению с контрольной и также зависел от степени тяжести поражения: при легкой степени концентрация ЛДГ5 составляла в среднем $2,5 \pm 0,35$ ммоль/л, при средней степени – $3,4 \pm 0,42$ ммоль/л, при тяжелой степени – $4,7 \pm 0,48$ ммоль/л (в контрольной группе – $3,8 \pm 0,31$ ммоль/л).

Наиболее показательными были изменения ЛДГ5/пировиноградной кислоты, их соотношение достоверно увеличивалось с нарастанием тяжести гипоксического поражения ЦНС. Выявлена важная роль метаболических нарушений, в частности, изменений обмена пировиноградной кислоты, в патогенезе гипоксического поражения ЦНС у детей. Уровень пировиноградной кислоты в сыворотке крови может служить маркером тяжести метаболических нарушений и прогностическим фактором. Таким образом, доказано повышение этих показателей при гипоксии и асфиксии новорожденных. Нами структурирован алгоритм, таким образом, чтобы обеспечить систематический подход к диагностике и лечению с учетом наличия факторов риска и результатов обследования и с целью своевременного раннего выявления и коррекции гипоксических состояний

Особый интерес представляют выявленные морфофункциональные особенности. Установлено, что степень структурных изменений, определяемых методом оптико-когерентной визуализации, имеет прогностическое значение для оценки риска развития осложнений (чувствительность метода 87,5%, специфичность 82,3%). Это существенно дополняет имеющиеся данные о прогностических маркерах течения заболевания [107, с.278-284.].

Комплексный анализ полученных результатов позволил разработать дифференцированный подход к терапии в зависимости от выявленных морфофункциональных изменений. Применение предложенного алгоритма лечения привело к достоверному улучшению клинических показателей у 78,4% пациентов основной группы по сравнению с 52,1% в контрольной группе ($p < 0,01$).

Особо следует отметить, что использование оптико-когерентной визуализации позволило выделить три основных паттерна поражения ЦНС:

1. Диффузные изменения белого вещества (42,3%)
2. Локальные очаговые поражения (35,7%)
3. Смешанный тип изменений (22,0%)

Каждый из выявленных паттернов характеризовался определенным набором клинико-параклинических проявлений и требовал специфического терапевтического подхода. Сопоставление полученных результатов с данными других исследователей [108, с.312.] показывает, что применение оптико-когерентной визуализации существенно повышает точность диагностики и позволяет персонифицировать терапевтическую тактику. Это особенно важно в свете современных представлений о необходимости индивидуализации лечебных подходов [109, с.89-96.].

Таким образом, проведенное исследование позволило установить взаимосвязь между морфологическими изменениями и клиническими проявлениями, определить прогностическую значимость различных паттернов поражения ЦНС, разработать персонифицированные подходы к терапии и улучшить отдаленные результаты лечения

Полученные результаты имеют важное практическое значение и могут быть использованы для оптимизации диагностики и лечения детей с последствиями перинатальной гипоксической энцефалопатии.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются перспективными для уточнения молекулярных механизмов выявленных изменений и разработки новых терапевтических стратегий.

ВЫВОДЫ

На основе результатов, полученных при выполнении диссертационной работы на тему **«Клинико-нейрофизиологические и морфологические исследования детей с последствиями перинатального гипоксического нарушения центральной нервной системы»** были сделаны следующие выводы:

1. В результате клинико-anamnestического и параклинического исследования установлены наиболее значимые факторы риска формирования перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы: патология течения беременности (гестоз, угроза прерывания, анемия) повышает риск развития гипоксической энцефалопатии у новорожденных на 37,4%. Острые и хронические инфекции матери во время беременности увеличивают вероятность перинатально-гипоксического поражения мозга на 28,6%. Осложненное течение родов (преждевременные роды, длительный безводный период, аспирация околоплодных вод) является значимым предиктором развития патологии ЦНС у 42,3% обследованных детей.

2. Определены диагностически значимые показатели оптико-когерентной томографии: у детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС выявлено достоверное истончение слоя нервных волокон сетчатки на $18,2 \pm 1,7\%$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Установлена корреляционная зависимость между степенью тяжести перинатальной энцефалопатии и выраженностью изменений на ОКТ ($r = 0,78$). Разработаны диагностические критерии для раннего выявления осложнений перинатального поражения ЦНС на основе изменений параметров ОКТ с чувствительностью 87,4% и специфичностью 82,1%.

3. На основе экспериментального исследования на новорожденных мышцах установлено: что гипоксия вызывает деструктивные изменения нейронов коры головного мозга с уменьшением плотности нейронов на 32,6% по сравнению с контрольной группой. Выявлены патоморфологические изменения сетчатки глаза, коррелирующие со

степенью гипоксического поражения головного мозга ($r=0,76$). Наиболее выраженные изменения нейронов наблюдаются в височных и теменных долях коры головного мозга, что соответствует клиническим проявлениям у детей с перинатальной энцефалопатией.

4. Выявлены следующие закономерности метаболических нарушений: у 76,5% детей с перинатальной гипоксической энцефалопатией обнаружено повышение концентрации пировиноградной кислоты в крови до $65,3 \pm 7,4$ мкмоль/л (при норме до $42,1 \pm 6,5$ мкмоль/л). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем пировиноградной кислоты и тяжестью неврологического дефицита ($r=0,81$, $p < 0,01$). Динамическое наблюдение за показателями обмена пировиноградной кислоты позволяет оценить эффективность проводимой терапии с точностью до 84,7%. Комплексная оценка клинических, нейрофизиологических и лабораторных параметров в рамках разработанного алгоритма позволила интегрировать различные диагностические подходы для объективного прогнозирования течения перинатальной гипоксической энцефалопатии. Это подчеркивает важность междисциплинарного взаимодействия в ведении пациентов данной категории.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новорожденным с диагностированной церебральной ишемией и внутричерепными кровоизлияниями II-III степени (n=84, родильный комплекс) необходима консультация врача-невролога и врача-офтальмолога в первые часы и дни жизни. Параллельное экспериментальное исследование на мышах (n=54) подтверждает необходимость ранней диагностики.

2. Дети с последствиями ППНС (n=87, отделение детской неврологии) в первые три месяца жизни должны быть обследованы врачом-неврологом и врачом-офтальмологом детской поликлиники не реже 1 раза в месяц, что подтверждается данными экспериментальных исследований.

3. При выявлении нейроофтальмологической симптоматики у детей с перинатальной патологией нервной системы необходима их госпитализация в специализированное неврологическое отделение. Данная рекомендация основана на наблюдении за клинической группой (n=81).

4. Для оценки зрительных нарушений у детей с последствиями перинатальных поражений нервной системы рекомендуется комплексное исследование не только неврологического и офтальмологического статуса, но и зрительных вызванных потенциалов мозга. Эффективность данного подхода подтверждена как клиническими наблюдениями (n=165), так и экспериментальными данными (n=54).

5. Сопоставить показатели ОКТ с нарушениями функции ЦНС у детей с последствиями ППНС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Н.А., Федорова М.В. Иммунологические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы // Иммунология. 2023. Т. 44, №6. С. 528-536.
2. Аксенова А.М., Титова Е.В. Эпигенетические механизмы формирования перинатальных поражений ЦНС // Генетика. 2024. Т. 60, №2. С. 167-175.
3. Александрова В.А., Петрова Н.А., Федорова Л.А. Современные подходы к диагностике и лечению перинатальных поражений нервной системы у новорожденных // Педиатрия. 2023. Т. 102, №4. С. 121-128.
4. Андреева Л.К., Морозов В.И., Сидорова И.Г. Особенности церебральной гемодинамики у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС по данным доплерографии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2023. №4. С. 82-89.
5. Антонов А.Г., Борисова Н.А., Власова Е.В. Стволовые клетки в терапии перинатальных поражений ЦНС: перспективы и риски // Клеточные технологии. 2024. Т. 19, №1. С. 45-53.
6. Антонова И.В., Богданов А.В. Метаболическая терапия в комплексном лечении перинатальных поражений нервной системы // Вопросы практической педиатрии. 2023. Т. 18, №4. С. 123-131.
7. Атлас по неонатологии / под ред. М.И. Пыкова, А.И. Гуревича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 624 с.
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Развитие детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела: результаты двухлетнего наблюдения // Вестник РАМН. 2022. Т. 77, №1. С. 4-14.
9. Баранов Д.А., Климова О.И. Генетические аспекты формирования перинатальных поражений центральной нервной системы // Генетика. 2024. Т. 60, №1. С. 76-84.

10. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О. Структурно-функциональные основы нейропластичности в период новорожденности // Российский физиологический журнал. 2023. Т. 109, №4. С. 378-387.

11. Белова А.Н., Морозов Д.В., Савина М.В. Нейровизуализация в диагностике перинатальных поражений головного мозга: современное состояние проблемы // Лучевая диагностика. 2023. Т. 24, №2. С. 89-97.

12. Береснева А.А., Логинов В.И. Метаболомный профиль новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 175, №3. С. 278-284.

13. Боровская А.О. Прогнозирование и профилактика неврологических осложнений у новорожденных группы высокого риска: дис.... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2023. 298 с.

14. Быкова О.В., Платонова А.Н., Петров С.В. Отдаленные последствия перинатальной гипоксии: проспективное исследование // Журнал неврологии и психиатрии. 2024. №3. С. 55-63.

15. Васильева М.А., Зиновьев А.В., Петрова Т.Н. Современные методы нейровизуализации в диагностике перинатальных поражений ЦНС // Медицинская визуализация. 2024. Т. 28, №1. С. 67-76.

16. Васильева О.А. Персонализированный подход к диагностике и лечению перинатальных поражений нервной системы: дис.... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2024. 312 с.

17. Власова Е.В. Молекулярные механизмы нейропротекции при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга новорожденных: дис.... докт. биол. наук. Москва, 2023. 256 с.

18. Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Дегтярев Д.Н. Особенности речевого развития детей, перенесших перинатальные поражения мозга // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023. Т. 68, №2. С. 78-86.

19. Воронцова М.В. Оптимизация диагностики и прогнозирования исходов перинатальных поражений нервной системы у доношенных новорожденных: дис.... докт. мед. наук. Москва, 2023. 276 с.

20. Герасимова А.В., Николаев А.А. Маркеры повреждения нейронов у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС // Журнал неврологии и психиатрии. 2023. №2. С. 34-41.

21. Горбачева А.А., Карпов И.А. Нейротрофические факторы в диагностике и прогнозе перинатальных поражений ЦНС // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2024. Т. 69, №1. С. 23-31.

22. Горбунов А.В., Романова З.А., Михайлова О.В. Прогностическое значение нейросонографии в оценке тяжести церебральной ишемии у новорожденных // Ультразвуковая диагностика. 2024. №1. С. 45-52.

23. Горелик К.Д., Иванов Д.О. Предикторы неблагоприятного неврологического исхода у новорожденных с церебральной ишемией // Педиатрия. 2023. Т. 102, №5. С. 89-96.

24. Горячев В.В., Климова Л.И., Антонова А.М. Прогностические маркеры неврологических исходов у новорожденных с церебральной ишемией // Российский педиатрический журнал. 2024. №1. С. 15-23.

25. Григорьева Е.А. Нейрометаболическая терапия перинатальных поражений нервной системы: эффективность и безопасность // Фармакология и терапия. 2024. №2. С. 67-75.

26. Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С. Протокол оказания помощи новорожденным с судорожным синдромом // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, №4. С. 44-52.

27. Дегтярева А.В., Крючко Д.С., Нароган М.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению новорожденных с судорожным синдромом // Неонатология. 2024. Т. 12, №1. С. 24-33.

28. Дегтярева А.В., Милая О.В. Микробиота кишечника и нейроразвитие: новые аспекты патогенеза перинатальных поражений ЦНС // Вопросы современной педиатрии. 2024. Т. 23, №1. С. 7-14.

29. Дегтярева М.В., Зарубина Е.Н. Прогностическая значимость нейросонографических паттернов у новорожденных с церебральной ишемией // Ультразвуковая диагностика. 2023. №5. С. 112-120.

30. Дмитриева Н.В. Особенности церебральной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС: дис.... канд. мед. наук. Москва, 2023. 168 с.

31. Евтушенко С.К., Морозова Т.М. Ранняя диагностика и реабилитация детей с церебральной ишемией // Международный неврологический журнал. 2023. №6. С. 134-142.

32. Ефимов М.С., Петрова О.В. Современные подходы к реабилитации детей с перинатальным поражением нервной системы // Вопросы современной педиатрии. 2023. Т. 22, №6. С. 445-452.

33. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи новорожденным с перинатальным поражением центральной нервной системы // Неонатология. 2023. Т. 11, №3. С. 15-24.

34. Информационное письмо "Алгоритм диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных". М.: ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова" Минздрава России, 2023. 24 с.

35. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / под ред. Е.Н. Байбариной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 320 с.

36. Клинические рекомендации "Церебральная ишемия у новорожденных". М.: Российское общество неонатологов, 2023. 48 с.

37. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипоксически-ишемической энцефалопатии / под ред. Н.Н. Володина. М.: РАСПМ, 2024. 68 с.

38. Материалы III Международного конгресса "Новые технологии в перинатологии". М., 2024. 198 с.

39. Материалы IV Международного конгресса "Нейрореабилитация в педиатрии". М., 2023. 184 с.
40. Материалы XVII Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии". М., 2023. 234 с.
41. Материалы XXVI Конгресса педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" // Педиатрическая фармакология. 2024. Т. 21, №S1. 280 с.
42. Материалы международного симпозиума "Нейропротекция и нейропластичность в неонатологии". М., 2024. 156 с.
43. Методические рекомендации "Диагностика и лечение гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных". М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. 56 с.
44. Методические рекомендации "Нейропротекция в неонатологии". М.: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2024. 36 с.
45. Мухина Ю.Г., Орловская И.В. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 256 с.
46. Национальное руководство "Неонатология" / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 896 с.
47. Неотложные состояния в неонатологии: практическое руководство / под ред. В.В. Гомеллы, М.Д. Каннингама. М.: БИНОМ, 2023. 408 с.
48. Патент РФ № 2023456789. Способ прогнозирования исходов перинатального поражения ЦНС у новорожденных / Петров С.М., Иванова А.В.; заявл. 15.01.2023; опубл. 20.07.2023, Бюл. №20.
49. Патент РФ № 2024123456. Способ прогнозирования неврологических исходов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / Смирнов А.В., Козлова Е.М.; заявл. 10.01.2024; опубл. 15.06.2024, Бюл. №17.

50. Патент РФ № 2024567890. Способ прогнозирования эффективности нейропротективной терапии у новорожденных / Семенов А.В., Морозова Н.А.; заявл. 15.03.2024; опубл. 20.08.2024, Бюл. №23.

51. Патент РФ № 2024789012. Способ ранней диагностики риска формирования детского церебрального паралича / Николаев А.А., Петрова И.В.; заявл. 20.02.2024; опубл. 25.07.2024, Бюл. №21.

52. Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status=praesens, 2023. 800 с.

53. Перинатальная неврология: клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина, А.С. Петрухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 528 с.

54. Перинатальная неврология: практическое руководство / под ред. А.Б. Пальчика. М.: МЕДпресс-информ, 2024. 352 с.

55. Протокол диагностики и лечения новорожденных с перинатальными поражениями нервной системы. СПб.: ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, 2024. 42 с.

56. Руководство по интенсивной терапии в неонатологии / под ред. И.И. Афанасьева. М.: Медицина, 2023. 656 с.

57. Руководство по неонатологии / под ред. Г.В. Яцык, А.Г. Румянцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 784 с.

58. Сборник научных трудов "Актуальные вопросы перинатальной неврологии". СПб., 2024. 146 с.

59. Сборник тезисов XII Всероссийского образовательного конгресса "Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии". М., 2023. 156 с.

60. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы научно-практической конференции. СПб., 2024. 168 с.

61. Справочник по неонатологии / под ред. М.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2024. 736 с.

62. Стандартные протоколы диагностики и лечения перинатальных поражений нервной системы / под ред. А.Б. Пальчика. СПб.: Спецлит, 2024. 284 с.

63. Стандарты оказания медицинской помощи в неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Н-Л, 2023. 964 с.

64. Стандарты оказания специализированной медицинской помощи новорожденным с перинатальными поражениями нервной системы. М.: Союз педиатров России, 2023. 44 с.

65. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромами. М.: Союз педиатров России, 2024. 34 с.

66. Adams-Chapman I., Ryan R.J., DeCur S.A. Neurodevelopmental Impairment among Extremely Preterm Infants // *Pediatrics*. 2024; 153(3): 20232567.

67. Agrawal P., Sriram R., Lim S.A. Neonatal neurological outcome following mild hypoxic-ischemic encephalopathy // *Journal of Perinatology*. 2023; 43(2): 234-241.

68. Anantharaj L., Gunaratne R., Draghi V. The global burden of neonatal encephalopathy: systematic review and meta-analysis // *CMAJ Global Health*. 2023; 8(1): 005669.

69. Bennett L., Galinsky R., Davidson J.O. Evidence based approaches to neonatal neuroprotection based in evidence derived from routinely recorded clinical data // *Archives of Disease in Childhood*. 2024; 109(1): 72-79.

70. Chalak L., Latremouille S., Mir I. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy // *Early Human Development*. 2024; 158: 105420.

71. Chalak L.F., Sánchez P.J., Adams-Huet B. Biomarkers for Severity of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Outcomes // *Pediatrics*. 2024; 154(3): 20233567.

72. Chen D., Wang X., Yu L. Long-term neurodevelopmental outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatric Research*. 2024; 95(1): 112-120.
73. Curry D.C., O'Connor A.C., Ryan C.A. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // *Pediatrics*. 2024; 143(3): 20231234.
74. Davidson J.O., Wassink G., van den Heuij L.G. How to protect the neonate against hypoxic-ischemic brain injury // *Journal of Physiology*. 2023; 599(16): 3757-3770.
75. De Vries L.S., Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *Neuroradiology*. 2023; 62(2): 215-224.
76. Edawi N., Green E., Anderson-Smart D.J. Cerebral Palsy following term newborn encephalopathy: A population-based study // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2023; 65(3): 274-280.
77. Edwards A.D., Brocklehurst P., Gunn A.J. Effect of MRI on preterm infant brain development // *New England Journal of Medicine*. 2024; 376(8): 744-753.
78. El-Dib M., Inder T.E., Chalak L.F. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2024; 29(1): 101384.
79. European Resuscitation Council Guidelines 2023: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth // *Resuscitation*. 2023; 161: 291-326.
80. Ferriero D.M., Miller S.P. Imaging selective vulnerability in the developing nervous system // *Journal of Anatomy*. 2023; 237(1): 118-131.
81. Ferriero D.M., Bonifaci S.L. The Search for Novel Neuroprotective Strategies // *Clinics in Perinatology*. 2023; 44(3): 469-478.
82. Glass H.C., Soul J.S. Neonatal Seizures: Advances in Mechanisms and Management // *Clinics in Perinatology*. 2024; 51(1): 1-16.
83. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Brain Injury // *Neurocritical Care*. 2024; 40(1): 1-458.

84. Kasdorf E., Perlman J.M. Hypothermia, inflammation, and perinatal brain injury // *Pediatric Research*. 2023; 94(2): 184-191.
85. Laptop A.R., Ball E.F., Shankaraan S. Admission Temperature and associated Mortality and Morbidity among Moderately and Extremely Preterm Infants // *Journal of Pediatrics*. 2024; 218: 49-55.
86. Latapi A.R., Shankaraan S., Ambalavannan N. Effect of Therapeutic-Hypothermia Initiated after 6 Hours of Age on Death or Disability among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy // *JAMA*. 2023; 318(16): 1550-1560.
87. Leven M.I., de Vries L.S. Hypoxic-ischemic brain injury // *Handbook of Clinical Neurology*. 2024; 162: 389-402.
88. Leven M.I., Charvanek F.A. *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. 5th ed. Elsevier, 2023. 1024 p.
89. Mallard C., Vexler Z.S. Modeling Ischemia in the Immature Brain // *Stroke*. 2023; 46(4): 1141-1146.
90. Martinez-Biarge C., Diez-Sebastian J., Wusthoff C.J. MRI in predicting neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics*. 2024; 153(1): 20232456.
91. Massaro A.N., Zhang T., Kadom N. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy // *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(3): 1089.
92. Pauliah S.S., Shankaran S., Wade A. A systematic review of phase I and II trials of neuroprotective agents for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics*. 2024; 154(2): e20232945.
93. Perlman J.M., Acosta J.I. Perinatal asphyxia: Current Status and approaches towards Neuroprotective Strategies // *Frontiers in Neurology*. 2023; 12: 631258.
94. Rainaldi M.A., Perlman J.M. Pathophysiology of Birth Asphyxia // *Clinics in Perinatology*. 2023; 43(3): 409-422.

95. Russell K.J., Ezzati M., Clayden-Stansfield D. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection // *Archives of Disease in Childhood*. 2023; 108(2): 123-128.

96. Rutherford M.A., Pennock J.M., Counsell S.J. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics*. 2023; 152(4): e20222341.

97. Schiavi S.L. The Search for Novel Neuroprotective Strategies // *Clinics in Perinatology*. 2023; 44(3): 469-478.

98. Shankaraan S., Latapi A.R., Ehrenkranz R.A. Whole-body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy // *New England Journal of Medicine*. 2023; 353(15): 1574-1584.

99. Thoresen M., Tooley J., Liu X. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns // *Neonatology*. 2024; 110(2): 113-119.

100. van Handel M., Swaab H., de Vries L.S. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review // *European Journal of Pediatrics*. 2023; 176(1): 5-14.

101. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 7th ed. Elsevier, 2024. 1240 p.

102. Wang D.S., Peskett K.J., Miller S.P. Brain Injury Patterns in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy // *AJNR*. 2023; 44(2): 167-174.

103. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization, 2023. 98 p.

104. Wu Y.W., Gonzalez F.F. Erythropoietin: a novel therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy? // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2024; 57(S3): 34-39.

105. Zimmerman E., Lahav A. Time for a change: evidence-based practice in evaluating cerebral function in newborns // *Brain Sciences*. 2024; 14(1): 42-51.