

УДК: 616-053.2

Прогноз эффективности терапии у детей с перинатальными поражениями нервной системы

Кожевникова Е.Н.¹, Петкевич Н.П.¹, Черкасова С.В.², Чугунова О.Л.², Батышева Т.Т.³, Морозов С.Г.¹¹ ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, г.Москва, ул. Балтийская, д. 8. niioopp@mail.ru² РФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул. Островитянова, д. 1. rsmu@rsmu.ru³ ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г.Москвы». 119602, г.Москва, Мичуринский проспект, д. 74. Npcdp@zdrav.mos.ru

Проведена оценка эффективности лечения 28 детей в возрасте до 15,9 мес. с перинатальными поражениями нервной системы и их последствиями в зависимости от активности деструктивного процесса в ткани мозга, определяемой с помощью технологии «Нейро-тест», включающей определение активности в сыворотке лейкоцитарной эластазы, α 1-протеиназного ингибитора и уровней аутоантител к белкам нервной ткани S100, ОБМ, GFAP и ФРН. Оценку неврологического статуса проводили с помощью международной шкалы INFANIB (Infant Neurological International Battery, 1995 г.). Показано, что чем более выражены были изменения показателей «Нейро-теста», тем менее эффективны были проводимые лечебные мероприятия.

Ключевые слова: дети, перинатальные поражения, лейкоцитарная эластаза, аутоантитела к белкам нервной ткани, технология «Нейро-тест».

Для цитирования: Кожевникова Е.Н., Петкевич Н.П., Черкасова С.В., Чугунова О.Л., Батышева Т.Т., Морозов С.Г. Прогноз эффективности терапии у детей с перинатальными поражениями нервной системы. Патогенез. 2016; 14(4): 57–62.

Для корреспонденции: Морозов Сергей Георгиевич, докт.мед.наук, профессор, член-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», e-mail: biopharm@list.ru.

Финансирование. Данная работа поддержана Грантом РФНФ 15-06-10472 «Снижение инвалидности у детей с перинатальными поражениями нервной системы».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.09.2016

Forecast effective therapy in children with perinatal nervous system lesions

Kozhevnikova E.N.¹, Pyatkevich N.P.¹, Cherkasov S.V.²,
Chugunova O.L.², Batysheva T.T.³, Morozov S.G.¹¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Baltiyskaya st, 8. niioopp@mail.ru² — N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, 117997, Moscow, Ostrovityanova st, 1. rsmu@rsmu.ru³ — Scientific Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Health Department 119602, Moscow, Michurinsk prospectus, 74. Npcdp@zdrav.mos.ru

For correspondence Kozhevnikova Elena, niioopp@mail.ru

Evaluation of the effectiveness of treatment of 28 children under the age of 15.9 months with perinatal lesions of the nervous system and their effects depending on the activity of the destructive process in the brain tissue determined with the help of technology «Neuro-test», which includes the determination of the activity of serum leukocyte elastase, α 1-proteinase inhibitor and levels of autoantibodies to proteins of neural tissue S100, OBM, GFAP and NGF. Assessment of the neurological status was performed using the international scale INFANIB, the (Infant Neurological International Battery, 1995). It is shown that the more pronounced were the changes in the indices of «Neuro tests», the less effective was the ongoing therapeutic measures.

Key words: children, perinatal injury, leukocyte elastase, autoantibodies to proteins of nervous tissue, the technology of «Neural test».

For citation: Kozhevnikova E.N., Pyatkevich N.P., Cherkasov S.V., Chugunova O.L., Batysheva T.T., Morozov S.G. Forecast effective therapy in children with perinatal nervous system lesions. Patogenez. 2016; 14(4): 57–62 (In Russian).

For correspondence: Morozov Sergey G., MD, professor, corresponding member. Russian Academy of Sciences, Director Federal State Budgetary Scientific Institute «Scientific institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, ul. Baltiyskaya, 125315, Moscow, Russian Federation, e-mail: biopharm@list.ru.

Funding. Funding: This work was supported by the Russian State National Fund. Project number 15-06-10472 «The reduction of disability in children with the perinatal lesions of the nervous system».

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.09.2016

Введение

Особую актуальность в современной педиатрии приобретает проблема перинатальных поражений нервной системы (ППНС). Индуцированный ППНС патологический процесс может продолжаться и в последующие месяцы/годы. Кроме того, за последние 10 лет более чем на 15% возросло количество детей с различной патологией, опосредованно влияющей на увеличение числа детей с неврологическими проблемами [1]. За последние 20 лет численность детей-инвалидов в России увеличилась в 12 раз [2]. Одной из главных причин детской инвалидности являются болезни нервной системы, в том числе психические расстройства [3]. Ранняя диагностика поражений нервной системы и лечение в период её интенсивного созревания и развития во многом определяют исходы данной патологии. Среди этиологических факторов, наиболее значимых в патогенезе ППНС, лидирующая роль принадлежит гипоксии [3–7]. На сегодняшний день разработана «Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предусматривающая четкие клинические и инструментальные критерии диагностики нозологических форм перинатальных церебральных повреждений [8, 9].

Несмотря на наличие современных методов диагностики и нейровизуализации, таких, как нейросонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, степень и характер структурного дефекта не всегда коррелируют с выраженностью формирующихся неврологических отклонений, что не позволяет надежно прогнозировать исход поражения [10–12]. Среди детей с тяжелыми ППНС возможен исход с умеренным, преимущественно двигательным неврологическим дефицитом. В то же время у детей, перенесших перинатальную гипоксию с отсутствием грубых структурных изменений ЦНС, могут формироваться выраженные неврологические и нейропсихические отклонения, ограничивающие социальную адаптацию [10, 13].

Для объективизации последствий ППНС и мониторинга таких детей разрабатывались методики иммуноферментного определения в сыворотке крови нейроспецифических белков, которые попадают туда вследствие повреждения нервной ткани и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в направлении «мозг-кровь» [14–17].

Однако нейроспецифические антигены в свободном состоянии могут находиться в крови лишь ограниченное время, так как связываются с соответствующими иммуноглобулинами, выводящими их из циркуляции, что может существенно исказить результаты исследования.

В настоящее время доказана роль иммунных механизмов в развитии деструктивных процессов в нервной ткани при ППНС. При этом вначале происходит активация врожденного иммунитета путем взаимодействия ТOLL-подобных рецепторов (2, 4 подтипы) на моноцитах, макрофагах, микроглии со своими лигандами, которыми могут являться продукты деструкции нервной ткани при различном повреждении, например, ишемии мозга [18]. При этом наблюдается повышение таких показателей, как лейкоцитарная эластаза (ЛЭ), α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), С-реактивный белок [19]. В случае наиболее выраженных повреждений происходит повышение уровней аутоантител (аАТ) к белкам нервной ткани. Наблюдаемые изменения врожденного и приобретенного иммунитета носят санационный характер, однако могут проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении ткани мозга.

Ранее было показано, что комплексная оценка показателей врожденного и приобретенного иммунитета при последствиях ППНС, а именно активности ЛЭ, α 1-ПИ и уровней аАТ к белкам нервной ткани S100, ОБМ, GFAP и ФРН (Медицинская технология «Нейро-тест») дает эффективное представление об активности деструктивного процесса в ткани мозга и дополняет клиническое психоневрологическое обследование ребенка [19].

Особенно актуально применение указанной технологии должно быть у недоношенных новорожденных, так как у 50–60% из них в перинатальном периоде развиваются поражения головного мозга в результате расстройства церебрального кровообращения [17, 20]. Следует также отметить, что при угрожающих преждевременных родах отмечаются различные нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод» с развитием внутриутробной гипоксии и плацентарной недостаточности, что на фоне осложненных родов определяет увеличение частоты воспалительных поражений мозговой ткани и оболочек [9].

Цель работы состояла в обследовании детей раннего возраста с ППНС с помощью технологии «Нейро-тест» для оценки эффективности проводимой терапии.

Таблица 1

Диагнозы обследованных детей (n = 35), абс.

Диагнозы	Абс.
Недоношенность	19
Врожденные пороки развития	12
Церебральная ишемия/депрессия	14/2
Перивентрикулярная лейкомаляция	3
Субэпидемальная гематома	2
Неонатальные судороги	2
Внутриутробная пневмония/инфекция	1/1
Гипотрофия 3-й степени	1
Кишечная непроходимость	1
Органическое поражение ЦНС	1
Судорожный синдром	1

Примечание. Количество диагнозов и детей не совпадает, т.к. у одного ребенка может быть несколько диагнозов.

Контингент, материалы и методы

Обследовано 35 детей, средний возраст 2,5 мес. (мин. — 0,3 мес., макс. — 15,9 мес.), госпитализированных в 2016 г. в Филатовскую ДКБ. У всех детей наблюдали неврологическую симптоматику, обусловленную ППНС, в частности, внутрижелудочковыми кровоизлияния (9 (28,1%)) (табл. 1). Большая часть детей госпитализирована по поводу недоношенности — 19 (54,3%), несколько реже — с пороками развития (12 (34,3%)).

Всем детям проводили забор крови из вены для проведения анализа «Нейро-тест». Технология «Нейро-тест» включает определение ряда показателей, характеризующих состояние врожденного (неспецифического) и приобретенного иммунитета, а именно активности ЛЭ, активности α 1-ПИ и уровней идиотипических (аАТ1) и антиидиотипических аутоантител (аАТ2) к 4 белкам нервной ткани: S100, основному белку миелина (ОБМ), глиофибрилярному белку (GFAP) и фактору роста нервов (ФРН).

Для определения активности ЛЭ, находящейся в сыворотке крови в комплексе с α 1-ПИ применяли спектрофотометрический метод с использованием в качестве хромогенного субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин-p-нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) в присутствии ацетонитрила [Доценко В.Л. и др., 1994]. В присутствии органического растворителя и при определенном составе буферного раствора происходит разрыхление комплекса, приводящее к отгеснению ингибитора и проникновению BOC-Ala-ONp к активному центру фермента. Анализ проводили с использованием Набора реагентов для количественного определения активности ЛЭ в сыворотке крови (ЭЛАСТАЗА) (ООО «Биофарм-тест», Россия) в соответствии с Инструкцией по применению данного набора.

Спектрофотометрический метод определения активности α 1-ПИ в сыворотке крови основан на взаимодействии этого ингибитора с трипсином при использовании в качестве субстрата N- α -бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ): α 1-ПИ сыворотки крови образует с трипсином комплекс, не расщепляющий БАЭЭ. Поэтому активность α 1-ПИ определяли по степени торможения расщепления

трипсином низкомолекулярного субстрата. Анализ проводили с помощью Набора реагентов для количественного определения активности α 1-ПИ в сыворотке крови человека (АЛЬФА-1-ПИ) (ООО «Биофарм-тест», Москва) в соответствии с Инструкцией производителя.

Определение содержания идиотипических и антиидиотипических аАТ к ОБМ, S100, GFAP и ФРН в образцах сыворотки крови проводили методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов «ИФА-НЕЙРО-АТ» (ООО «Биофарм-тест», Россия). При определении антиидиотипических аАТ в лунках планшета сорбированы F(ab)₂-фрагменты соответствующих идиотипических антител.

Далее проводили комплексную оценку полученных результатов в соответствии с технологией «Нейро-тест» (табл. 2).

Для оценки неврологических функций у 28 детей и степени их нарушений в динамике проводили количественную оценку мышечно-постурального тонуса по международной шкале балльной оценки двигательных функций INFANIB (Infant Neurological International Battery, 1995 г.) [21, 22]. Шкала INFANIB предусматривает тестирование по 20 пунктам с оценкой в баллах от 0 до 5. Суммарная оценка может соответствовать одному из 3 диапазонов — «патология», «транзиторное нарушение» или «норма». Цифровое значение диапазона зависит от возраста ребенка с учетом степени гестационной зрелости. Так как часть детей в исследовании были рождены недоношенными, то их оценку проводили в скорректированном возрасте 40 и 44–46 недель. В возрасте до 4 мес. нормальное развитие оценивается в 66 и более баллов, транзиторное нарушение (темповая задержка) — 49–65 баллов, патология — 48 баллов и менее. В возрасте 4–8 мес.: норма — 72 балла и более, транзиторное нарушение — 55–71 балл, патология — 54 балла и менее. У детей старше 8 мес. нормальное развитие оценивается в 83 балла и более, транзиторное нарушение — 69–82 балла и аномальное — 68 баллов и менее.

27 детям в исследовании была проведена нейросонография.

Лечение обследованных детей в отделении проводилось в зависимости от патологии, специальной выборки по данному признаку не было.

Таблица 2

Оценка степени тяжести последствий ППНС, согласно методике «Нейро-тест»

Уровни аАТ1 и аАТ2 к антигенам нервной ткани	Активность ЛЭ, нмоль / (мин x мл)	Активность α 1-ПИ, ИЕ/мл	Заключение	
			Компенсаторный потенциал	Характеристика текущего деструктивного процесса в ткани мозга
В норме	105–200	25–35	В норме	Признаки последствий ППНС отсутствуют
В норме или ниже нормы	201–250	>35	Достаточный	Легкая степень
		<35	Недостаточный	
В норме или ниже нормы	251–300	>35	Достаточный	Средняя степень тяжести
		25–35	Недостаточный	
		<25	Истощенный	
Выше нормы	251–300	>35	Достаточный	Тяжелая степень
		25–35	Недостаточный	
		<25	Истощенный	
	Выше 300	>45	Достаточный	
		35–45	Недостаточный	
	<35	Истощенный		

Результаты и обсуждение

В табл. 3 приведены результаты обследования детей с помощью технологии «Нейро-тест». Только у 3 детей из 35 (8,6%) исследуемые показатели были в норме (2 ребенка с ВПР, 1 недоношенный ребенок из двойни с ППНС легкой степени). У 32 детей (91,4%) были признаки деструктивного процесса в ткани мозга различной степени тяжести: легкой степени — у 17 детей (48,6%), средней степени тяжести — у 12 (34,4%), тяжелой — у 3 детей (8,6%).

Проведенные ранее исследования показали, что активность ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ сыворотки крови отражает степень активности врожденного иммунитета, а также состояние антипротеолитического потенциала [Клюшник и др., 2007]. Попадая во внеклеточное пространство, ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран, выступая в ряде случаев в качестве мощного деструктивного фактора [Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1989]. При ППНС дегрануляция нейтрофилов с освобождением ЛЭ происходит непосредственно на эндотелии сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя дальнейшему развитию деструктивного процесса. Поэтому активность данного фермента в сыворотке крови во многом определяет активность текущего деструктивного процесса в ткани мозга (табл. 2). В норме неспецифический иммунитет не активирован и активность ЛЭ не повышена, что может служить подтверждением отсутствия тех или иных патологических состояний, связанных с воспалительными реакциями, в том числе при перинатальных поражениях ЦНС.

Недостаточность антипротеолитического компенсаторного потенциала (активности $\alpha 1$ -ПИ) выявлена у 11 детей (37,9%) (табл. 3). $\alpha 1$ -ПИ является основным регулятором активности ЛЭ, связываясь с ней с высокой константой ассоциации ($>10^7 \text{ M}^{-1} \times \text{с}^{-1}$). В сыворотке крови ЛЭ находится преимущественно в комплексе с $\alpha 1$ -ПИ и лишена протеолитической активности. Контролируя протеолитическую активность ЛЭ, этот ингибитор создает условия для ограничения очага воспаления или деструкции, поэтому уровень $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови определяет течение многих воспалительных и деструктивных процессов. Наблюдаемое при повышении активности ЛЭ параллельное повышение активности $\alpha 1$ -ПИ направлено на ограничение деструктивных реакций и свидетельствует о сохранности антипротеолитического потенциала. Снижение активности $\alpha 1$ -ПИ свидетельствует о недостаточности антипротеолитической емкости

сыворотки крови и при повышении активности ЛЭ является неблагоприятным прогностическим фактором в плане дальнейшего разворачивания деструктивного процесса.

Повышение уровня аАТ по сравнению с контролем свидетельствует о запуске специфических аутоиммунных реакций, которые сопровождают наиболее тяжелые поражения нервной системы. Стойкое увеличение концентрации аАТ к белкам нервной ткани в сыворотке крови детей, начиная с первого месяца жизни и затем в течение нескольких месяцев и даже лет, сопутствует или опережает развитие клинически выраженных нарушений нервной системы по типу задержки психомоторного развития, формирования эпилептиформной симптоматики и др. Однако следует иметь в виду, что около половины иммуноглобулинов класса G у новорожденного имеют материнское происхождение и элиминируются нескольких месяцев, поэтому если у ребенка в возрасте до 1—2 мес. определяемые аАТ повышены, то необходимо оценить их содержание в динамике. В ходе проведенного исследования 3 детей в возрасте до 4 мес. наблюдали стойкое (не снижающееся при повторном исследовании через 1 мес.) повышение идиотипических и соответствующих антиидиотипических аАТ минимум к 2 из указанных выше 4 белков нервной ткани. Поэтому, принимая во внимание высокую активность у них ЛЭ, был сделан вывод о наличии у них выраженного (тяжелого) деструктивного процесса в ткани мозга.

На нейросонограмме у всех обследованных детей ($n = 27$) наблюдались нарушения. В большинстве случаев ($n = 25$; 92,6%) они были гипоксически-ишемического генеза; при этом у 14 детей (51,9%) на фоне морфологической незрелости мозга. У 2 детей (7,4%) наблюдалось гипоксически-геморрагическое поражение мозга.

Результаты оценки мышечно-постурального тонуса по шкале INFANIB в динамике проведены у 28 детей (табл. 4). При первичном обследовании патология по данной шкале (менее 48 баллов) выявлена у большинства детей ($n = 20$; 71,4%). У 8 детей (28,6%) наблюдались транзиторные нарушения двигательных функций (49—65 баллов). Детей с нормальными значениями данного показателя не было.

Через месяц после проведенного курса терапии была проведена повторная оценка мышечно-постурального тонуса у данной группы детей (44—46 недель СВ). Установлено, что клиническое улучшение по данной шкале заре-

Результаты обследования детей по технологии «Нейро-тест»

Таблица 3

Характеристика текущего деструктивного процесса в ткани мозга	Количество детей (всего 35)	$\alpha 1$ -ПИ	
		Активность, ИЕ/мл (компенсаторный потенциал)	Количество детей
Признаки деструктивного процесса отсутствуют	3 (8,6%)	В норме	3
Легкая степень	17 (48,6 %)	Достаточный	16
		Недостаточный	1
Средняя степень тяжести	12 (34,4)	Достаточный	9
		Недостаточный	2
		Истощенный	1
Тяжелая степень	3 (8,6%)	Достаточный	2
		Недостаточный	0
		Истощенный	1

Оценка в динамике мышечно-постурального тонуса по шкале INFANIB у детей (абс.) с различной активностью деструктивного процесса в ткани мозга, определяемой с помощью Нейро-теста

Степень тяжести нарушения по "Нейро-тесту"	N	Мышечно-постуральный тонус по шкале INFANIB					
		Первичное обследование			Через 1 мес.		
		Патология	Транзиторные нарушения	Норма	Патология	Транзиторные нарушения	Норма
		1	2	3	4	5	6
Норма	3	1	2	0	0	0	3
Легкая	14	9*	5	0	2	10 [#]	2 [#]
Средняя	10	9**	1	0	6	3	1
Тяжелая	1	1	—	—	1	—	—

Примечание. N — количество детей; * $p < 0,01$ — критерий χ^2 при сравнении с данными столбец 4; ** $p < 0,01$ — критерий χ^2 при сравнении с данными столбец 2; # $p < 0,01$ — критерий χ^2 при сравнении суммарных данных столбцов 5 и 6 с данными столбца 4.

гистрировано у 19 детей (67,9%), причем у 6 (21,4%) — до нормальных величин (66 баллов и более). Без динамики по данной шкале двигательные функции оценивались у 9 детей (32,1%).

Показано, что динамика нарушений, регистрируемых по шкале INFANIB, во многом зависит от активности деструктивного процесса в ткани мозга, определяемого с помощью Нейро-теста (табл. 4).

Как видно из представленной таблицы, у детей без признаков деструктивного процесса в ЦНС по данным «Нейро-теста» (3 ребенка) регистрируются клинически в 1 случае патологические баллы, в 2 — транзиторные нарушения, но в динамике все показатели улучшаются до нормальных значений.

В группе детей с активностью деструктивного процесса в ткани мозга легкой степени по данным «Нейро-теста» ($n = 14$) частота патологии по шкале INFANIB ($n = 9$) в динамике достоверно уменьшается (до $n = 2$; $p < 0,01$).

В группе детей с активностью процесса средней тяжести по данным «Нейро-теста» достоверно чаще регистрируются патологические значения шкалы INFANIB — у 9 из 10 детей, и только 1 ребенок был с транзиторными нарушениями ($p < 0,01$). У большей части детей в данной группе патологические баллы регистрировались и в динамике ($n = 6$).

У ребенка с тяжелым течением перинатальных поражений по данным «Нейро-теста» зарегистрированы патологические значения клинической оценки по шкале INFANIB, к сожалению, не изменившиеся в динамике.

На основании полученных данных можно сделать вывод об эффективности технологии «Нейро-тест» у детей с ППНС для прогнозирования эффективности проводимой терапии и мониторинга лечебных мероприятий.

По результатам «Нейро-теста» сформирована основная группа детей (17 чел.), которой проводится иммунопрофилактика по схеме (интерферон в свечах в возрастной дозировке 2 раза в сутки 2 недели) и группа сравнения (12 чел.), не получающих иммунопрофилактики. Всем детям в исследовании во время лечения данным препаратом не назначаются никакие другие иммунопрепараты. Через 2 недели пациентам будет проведено исследование методом «Нейро-тест» в динамике. Исследование продолжается.

Список литературы

1. Гончарова О.В., Соколовская Т.А. Заболеваемость детей 0-14 лет в Российской Федерации: лонгитудинальное и проспективное исследование. Медицинский совет. 2014; №6: 6-9.
2. Пузин С.Н., Науменко Л.Л., Великолуг Т.И. Реабилитация детей-инвалидов: правовые и организационные аспекты. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2009; №4: 3-4.
3. Детская неврология: Учебник: в двух томах / А.С. Петрухин. — Т. 2. — 560 с.
4. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П. Неонатология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 848 с.
5. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие в 2-х томах. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
6. Землянская Н.В. Некоторые особенности перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Вopr. современ. педиатрии. 2006; 8(3): 8-12.
7. O'Shea T.M., Allred EN, Kuban KC. ELGAN study investigators. Intraventricular hemorrhage and developmental outcomes at 24 month of age in extremely preterm infants. O Child Neurol. 2012; 27(1): 22-29.
8. Nicholson J.M., Kellar L.C, Kellar G.M. Nicholson J.M., Kellar L.C, Kellar G.M. The impact of the interaction between increasing gestational age and obstetrical risk on birth outcomes: evidence of a varying optimal time of delivery. J. Perinatol. 2006; 26: 329-402.
9. Володин Н.Н., Корнюшин М.А., Медведев М.И. Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетальных и перинатальных поражений головного мозга. Рос. вестник перинатол. и педиатр. 2000; 4: 13-16.
10. Буркова А.С., Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. О проекте новой классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни. Вopr. гинеколог., акуш. и перинатол. 2003; 2(3): 86-89.
11. Davis A.S., Berger V.K., Chock V.Y. Perinatal neuroprotection for extremely preterm infants. Amer. Journal Perinatol. 2016; 33: 290-296.
12. Luptook A.R., O'Shea T.M., Shankaran S., Bhaskar B. NICHD neonatal network. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. Pediatrics. 2005; 115(3): 673-680.
13. Young J.M., Powell T.L. Deep grey matter growth predicts neurodevelopmental outcomes in very preterm children. Neuroimage. 2015; 111: 360-368.
14. Simpson K.R., Jaimes D.S. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 7: 341-345.
15. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. Акуш. и гинеколог. 2007; 5: 51-54.
16. И.Н.Отман, Е.Н.Кожевникова, С.А.Зозуля, Н.П.Петкевич, В.М.Иншакова, А.А.Сидякин, С.Г.Морозов, Т.П.Клюшник.

Оценка прогностической значимости технологии «Нейро-тест» у детей с перинатальными поражениями нервной системы. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10(6): 68-71.

17. Ehnardt S., Lehmann S., Kaul D., Krueger C., Nitsch R., Weber J.R., Tschimmel K., Hoffmann O., Cho S., Meisel. 2Toll-like receptor 2 mediates CNS injury in focal cerebral ischemia. Journal of neuroimmunology. 2007; 190, Issues 1-2: 28-33.

18. Володин Н.Н., Медведев М.И., А.В. Горбунов, Рогаткин С.О. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010; 89(2): 101-106.

19. Шербакова И.В., Краснолобова С.А., Отман И.Н., Сарманова З.В., Хачатрян Л.Г., Ключник Т.П. Факторы врожденного

и приобретенного иммунитета у детей с задержками психомоторного развития. Клинико-лабораторный консилиум. 2004; 2: 6-8.

20. Стрижаков А.Н., Попова Н.Г., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Толкач Ю.И. Прогнозирование поражений центральной нервной системы плода при преждевременных родах. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(2): 31-42.

21. Importance of screening in 0-18 months infants by using INFANIB at tertiary hospital / S.Parmar, B.Praveen, S.Netravati et al. Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy. 2013; 7, 3: 184-186.

22. Predicting neurodevelopmental outcomes for at-risk infants: reliability and predictive validity using a Chinese version of the INFANIB at 3, 7 and 10 months / W. Liao, E.Wen, Ch.Li et al. BMC Pediatrics. 2012; 12, №1: 72-74.

Сведения об авторах:

Морозов Сергей Георгиевич, докт.мед.наук, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией перинатальной патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», и.о. директора НИИОПП.

Кожевникова Елена Николаевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории перинатальной патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Петкевич Наталья Петровна, аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», врач-невропатолог.

Чугунова Ольга Леонидовна, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Батышева Татьяна Тимофеевна, докт. мед. наук, профессор, директор ГБУЗ «НПЦ детской психоневрологии ДЗМ», главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, главный детский невролог г.Москвы, Заслуженный врач Российской Федерации.

Черкасова Светлана Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Данная работа поддержана Грантом РГНФ 15-06-10472 «Снижение инвалидности у детей с перинатальными поражениями нервной системы».