

	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации»			Положение
	Выпуск 1	Изменение 0	Экземпляр КЭ	Лист 7/9

Приложение 1

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
 Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Педиатрии педО
 (наименование кафедры)

Рецензия к.м.н., ас. Кустовой Татьяна Владимировна
 (ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности неонатология
Ананидзе Марина Викторовна
 (ФИО ординатора)

Тема реферата Современное состояние и перспективы
в неонатологии

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5/5

Дата: «15» 12 2019 год

Подпись рецензента

[Подпись]
 (подпись)

Кустова Т.В.
 (ФИО рецензента)

Подпись ординатора

[Подпись]
 (подпись)

Ананидзе М.О.
 (ФИО ординатора)

24.12.19.
 [Подпись]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО
Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т. Е.
Проверил: к.м.н., асс. Кустова Т. В.

Реферат

«Современные подходы к нейропротекции в неонатологии»

Выполнил: врач-ординатор Душанина М. О.

Красноярск
2019 г

Оглавление	
<u>Актуальность</u>	3
<u>Нейропротективные стратегии</u>	3
<u>Особенности нейропротективной стратегии у недоношенных детей</u>	5
<u>Доказанные нейропротективные стратегии для недоношенных детей</u>	5
<u>Управление болью и стрессом</u>	8
<u>Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у доношенных детей.</u>	8
<u>Гипотермия как стандарт медицинской помощи.</u>	9
<u>Медикаментозные принципы нейропротекции у доношенных новорожденных с ГИЭ</u>	9
<u>Заключение</u>	10

Актуальность

По данным ВОЗ, в мире отмечается сокращение уровня детской смертности. Первоочередной особенностью перинатальной смертности является высокая зависимость от медико-организационных факторов, суть которых заключается в максимальном приближении высококвалифицированной медицинской помощи к первым минутам жизни новорожденных, профилактике критических состояний на основе мониторинговой информации о течении процессов дезадаптации к постнатальной жизни, разработке и внедрении стандартных протоколов диагностики и терапии критических состояний у новорожденных на основе современных технологий, технизации и в то же время гуманизации интра- и неонатальной помощи.

Как недоношенные, так и доношенные дети в группе риска повреждения головного мозга. И исходы такого рода повреждений выражаются в когнитивных, моторных и поведенческих нарушениях, которые приводят к значительному эмоциональному и финансовому бремени для семей и всего общества.

Как у недоношенных, так и доношенных новорожденных к моменту рождения головной мозг не достиг зрелого состояния. Механизмы повреждения развивающегося мозга связаны с избирательной уязвимостью различных клеточных структур в различные постконцептуальные возрасты. Комплекс механизмов клеточного повреждения, вызванного гипоксией, ишемией и воспалительными триггерами определяет несколько таргетных позиций для попыток предотвратить повреждение мозга у новорожденного.

Нейропротективные стратегии

В основе стратегии развивающего ухода лежит концепция пластичности сенсорных систем в периоде раннего онтогенеза. При преждевременном рождении всегда существует эффект бабочки или сенситивная зависимость от первоначальных условий. Нарушение развития мозга на ранних стадиях, называемое «траекторией развития под влиянием внешних условий», может привести к развитию неблагоприятных кратко- и долговременных последствий в развитии ребенка. Определены 5 ключевых позиций развивающего ухода: защита сна, оценка боли и стресса, ежедневная активность ухода, уход, ориентированный на семью, обеспечение здорового окружения. Нейропротективные вмешательства на современном этапе представлены методом мама-кенгуру, НИДКАП и программами раннего вмешательства, использующими преимущества невральности пластичности, наиболее выраженной до 24 месяцев скорректированного возраста. Организация развивающего ухода имеет огромный потенциал по улучшению качества жизни и последствий для недоношенных детей.

В 1860 году Florence Nightingale, сестра милосердия и общественный деятель Великобритании, издала книгу, в которой впервые с точки зрения медицинского деятеля было подчеркнуто, что развивающий уход является основным в науке о выхаживании новорожденных детей.

Хорошо известен факт, что окружение неонатальных отделений интенсивной терапии лишает преждевременно рожденных и больных доношенных новорожденных нормальной стимуляции [1]. Несмотря на то, что практики и интерпретация развивающего ухода могут широко различаться в отделениях и странах, целью его является обеспечение окружения структурированного ухода, который поддерживает, стимулирует и проводит развитие недоношенных или больных новорожденных. Развивающий уход признает физическую, психологическую и эмоциональную уязвимость новорожденных детей и их семей и фокусируется на минимизации потенциальных коротко- и долговременных осложнений, ассоциирующихся с пребыванием в отделении такой ориентации [2, 3, 4].

Развитие системы развивающего ухода основано на концепции пластичности невральных систем ребенка, которые способны реорганизовать свои сенсорно-перцептивные системы, а вариации материнского ухода могут способствовать синаптогенезу, обучению и памяти, т.к. влияют на экспрессию нейропептидных рецепторов, имеющих отношение к нормальному поведению [5, 6, 7].

Несмотря на незрелость мозговых структур у недоношенных детей, после рождения у них начинается лавинообразный процесс синаптогенеза и миграции нейронов [8]. В последующем первоначальная синаптическая сверхпродукция сменяется на редукцию. Что служит механизмом отбора связей нейронов? Мозг сохраняет только те устройства, которые нужны для обработки реально поступающей информации, а если такой информации нет, если обрабатывать нечего, устройство исчезает. Нейробиологи говорят: «use it or lose it», «используй или потеряешь».

В рамках развития концепции о нейропластичности развивающегося мозга была разработана теория эффекта бабочки или эффекта распространения – сенситивной зависимости от первоначальных условий [14]. Развивающийся мозг – нелинейная динамическая система, изменения в которой не всегда точны и прогнозируемы, а маленькие влияния могут привести к значительным колебаниям последствий. С другой стороны доказано, что развитие человеческого мозга – конструктивный процесс, в котором состояние мозга на одной, более ранней, стадии помогает накопить опыт, необходимый для достижения следующей стадии. Нарушение развития мозга на ранних стадиях, называемое «траекторией развития», может привести к появлению значительного атипичного взаимодействия с социальным и физическим окружением [15, 16].

Мозг ребенка отличается пластичностью, особенно во время и после нейрональной миграции, когда происходит формирование синапсов. Синаптогенез наиболее активно протекает в плодовом, грудничковом периоде и в раннем детстве. Пластичность мозга может реализовываться на разных уровнях: физиологическом (освобождение множества нейротрансмиттеров для компенсации клеточной смерти), анатомическом (удлинение существующих аксонов в освободившееся от умерших аксонов пространство) и метаболическом (способность мозга выращивать капилляры в области, подходящие новым функциям) [20]. Существует и второй способ повышения числа нейронов – продление жизни уже существующих в мозге нейронов. Обучение использованию различных похожих игрушек, мячей и труб не приводит к появлению новых нейронов, однако позволяет удлинить жизнь нейронов соответствующей области [4].

Различие между пластичностью мозга в сенситивный/критический период и пластичностью мозга взрослого человека заключается в том, что в критический период карты мозга могут быть изменены за счет простого воздействия со стороны внешнего мира только благодаря тому, что механизм обучения постоянно включен. Это имеет важный биологический смысл, поскольку дети не знают, что именно для их дальнейшей жизни будет важно, а что нет, и поэтому усваивают все.

Пластичность нашего мозга обеспечивается не только и не столько анатомическими программами нейронных систем. Важную роль в этом играет BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофный фактор мозга, нейротрофин, укрепляющий связи между нейронами и помогающий соединять их вместе, чтобы обеспечить их совместную активацию в будущем. BDNF также способствует росту тонкой жировой оболочки вокруг каждого нейрона, которая ускоряет передачу электрических сигналов [21].

В течение сенситивного периода BDNF активирует базальное ядро – ту часть нашего мозга, которая позволяет фокусировать внимание и поддерживает его в активированном состоянии на протяжении всего критического периода. Базальное ядро и систему внимания называют «модулирующей системой управления пластичностью» – нейрохимической системой, которая при активации переводит мозг в состояние предельной пластичности. Когда BDNF не выделяется в достаточных количествах, базальное ядро отключается и заканчивает обучение, не требующее усилий [22].

Именно работы по изучению критических периодов в развитии мозга и роли BDNF помогли разработать теорию, объясняющую, каким образом множество разных проблем при выхаживании

недоношенных и больных детей может стать частью такого феномена, как аутизм. Доказано, что в течение критического периода некоторые ситуации перевозбуждают нейроны детей, генетически предрасположенных к аутизму. Это приводит к масштабному, преждевременному выделению BDNF. Вместо закрепления важных связей происходит закрепление всех связей и преждевременное завершение критического периода, а ребенок остается с множеством недифференцированных карт мозга. Создание условий развивающего ухода и внедрение в повседневную клиническую практику программ по защите и развитию ребенка способствует стабилизации выработки нейротрофического фактора, снижает истощаемость базальных ганглиев и улучшает последствия для развития преждевременно рожденного ребенка [23].

Несмотря на наличие протоколов ведения отдельных медицинских состояний, ключевые мероприятия развивающего ухода фокусируются на действиях, которые независимы от болезненного статуса, но, тем не менее, эссенциальны для обеспечения здорового роста и развития ребенка [25].

Особенности нейропротективной стратегии у недоношенных детей

В 24 недели гестации в белом веществе преобладают незрелые олигодендроциты и отсутствует миелинизация. Кора развивается и реорганизуется посредством миграции нейронов и происходит образование синапсов. В течение следующих 12-16 недель (24-32 недели постконцептуального возраста) мозг ребенка стремительно растет и развивается.

В это время крайне недоношенный ребенок находится в перинатальном центре в отделениях реанимации, интенсивной терапии, патологии новорожденных. В это же время незрелые нейроны и сосуды крайне уязвимы перед воздействием различных внешних факторов.

Нарушение созревания преолигодендроцитов приводит к аномалиям развития белого вещества, а затем к недостаточному росту головного мозга (и плохому росту головы), двигательным нарушениям, таким как церебральный паралич и другим нарушениям развития нервной системы.

Основные факторы, приводящие к повреждениям мозга недоношенного ребенка:

- дополнительная ИВЛ;
- дополнительная избыточная дотация кислорода;
- сепсис и некротизирующий энтероколит;
- хирургические вмешательства (в т.ч. клипирование функционирующего артериального протока);
- субоптимальное питание.

Исполнение обновленных протоколов и рекомендаций, связанных с комплексом "выхаживания" недоношенных детей - одна из самых эффективных нейропротективных стратегий.

Доказанные нейропротективные стратегии для недоношенных детей

Аntenатальные стратегии:

- Максимально близкое к доношенному сроку родоразрешение;
- Antenатальные стероиды;
- Инфузия магнезии беременной;
- Контроль инфекционного и коагуляционного статуса матери.

Родильный зал ("золотая минута", "золотой час"):

- соблюдение рекомендаций по грудному вскармливанию;
- отсроченное пережатие пуповины (физиологическое, на спонтанных вдохах ребенка);
- тщательный мониторинг температуры тела новорожденного (36,5-37,5C);
- ранняя неинвазивная респираторная поддержка;
- своевременное введение экзогенного натурального сурфактанта.

Период выхаживания:

- Центральное положение головы, голова на одной линии с туловищем;
- Ограничение манипуляций и раздражителей;
- Контроль за инфекцией;
- Не допускать гипо- и гипертензию;
- Не допускать гипо- и гиперкапнию;
- Не допускать гипо- и гипергликемию;
- Пристальный контроль за таргетной сатурацией крови;
- Грудное молоко как основной субстрат питания с родильного зала;
- Контроль за дотацией и утилизацией нутриентов;
- Метод "кенгуру", купания новорожденного, общение родителей с ребенком.

Определено 5 ключевых позиций, представляющих первый шаг во внедрении доказательного развивающего ухода:

- защита сна;
- оценка и ведение боли и стресса;
- ежедневная активность (позиция, питание, уход за кожей);
- уход, ориентированный на семью;
- обеспечение здорового окружения [26].

Каждая ключевая позиция представляет организованный комплекс деятельности, извлеченный из единых потребностей ребенка и семьи в контексте с моделью Вселенной развивающего ухода.

Защита сна является наиболее важной задачей, определяющей поведение человека на протяжении всей жизни. Только при учете физической, поведенческой и эмоциональной готовности к взаимодействию мероприятия по уходу проходят без повреждающего эффекта.

Ежедневный уход, как ключевая составляющая развивающего ухода, нацелен на обеспечение соответствующей поструральной (позиционной) поддержки не только на протяжении пребывания ребенка в стационаре, но и моделирует навыки родителей в отношении позиции ребенка дома [28, 29]. Для контроля позиции ребенка используются специальные шкалы для ее оценки.

В рамках этой составляющей также акцентируют внимание на использовании ненутритивного питания, удовлетворения потребностей ребенка при кормлении, которые оцениваются по его готовности к еде, обучении родителей техникам вскармливания и поддержке грудного вскармливания [30]. Важной частью ежедневного ухода является уход за кожей с внедрением практик, защищающих чувствительную кожу, особенно при преждевременном рождении.

Уход, направленный на семью, догмат, определяющий, что семья должна иметь: неограниченный доступ к ребенку, с постоянной оценкой их эмоционального и физического благополучия, развитием их компетентности и уверенности при выхаживании ребенка. Согласно международным стандартам, семья должна быть обеспечена всеми необходимыми им информационными ресурсами и поддержкой, которые могут понадобиться во время кратко- и длительного ухода за ребенком, принятия решений и выполнения родительского долга [31].

Черты, специфические для «здорового» окружения, включают физические, человеческие и организационные элементы для безопасного и здорового пребывания ребенка в стационаре. Критерии включают измерение и поддержание рекомендованных уровней звука, света и обеспечение физической и звуковой приватности семьи, документации доказанной практики, процедур и ресурсов для поддержания здорового окружения все время. Внешний свет регулируется и измеряется для каждого ребенка соответственно режиму функционирования и стандартам (днем не более 184 люксов, ночью 34 люкса, при необходимости освещения места манипуляций – не более 741 люкса). По рекомендациям ААР стандарты шума составляют: не

более 8 часов в день 90 дБ; не более 4 часов в день 95 дБ; не более 2 часов в день 100 дБ; не подвергать шуму 115 дБ или не производить импульсный шум более 140 дБ [32, 33].

Нейропротективные мероприятия на современном этапе представлены программами раннего вмешательства – стратегиями, использующими преимущества невральной пластичности, наиболее выраженной до 15-24 месяцев скорректированного возраста. Вмешательства включают NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program), аудиторно-тактильно-визуально-вестибулярную интервенцию, контакт кожа-к-коже (метод мама-кенгуру), индивидуальную программу раннего вмешательства [34, 35, 36]. Большинство вмешательств направлено на поддержку моторной организации, как первично заложенной по отношению к следующим стадиям развития [15].

NIDCAP является наиболее развитой в мире системой развивающего ухода, которая основана на понимании истинного уровня функционирования ребенка, порогов его стабильности в иерархически организованных подсистемах. Предположением NIDCAP является то, что дезорганизация ЦНС может быть идентифицирована путем динамического наблюдения за поведением ребенка [4, 37].

В 2001 году была создана международная Федерация программы индивидуализированного развивающего неонатального ухода и оценки – непрофессиональная организация, способствующая сертификации и диссеминации NIDCAP. Деятельность Федерации направлена на максимальную оптимизацию развития преждевременно рожденных детей посредством высококачественного обучения и тренинга персонала и родителей по созданию наиболее безопасного и развивающего окружения [38].

Целью NIDCAP является минимизация несоответствия между ожиданиями незрелого мозга и перестимулирующим окружением. В случае интерференции с преждевременным рождением, несоответствие ожиданий и действительного опыта вызывает нарушение ориентации (разбалансировку), которая может дорого стоить для дальнейшего развития ребенка [39].

Программа оценки основана на обследовании индивидуального поведения ребенка, сигналы которого являются базой для адаптации всех взаимодействий и ухода. Программа NIDCAP начинается с оценки новорожденного, которая проводится по следующим блокам:

- автономная система (частота дыхания, частота сердечных сокращений, кожный рисунок-цвет, температура, тремор или легкие вздрагивания);
- моторная система (мышечный тонус, положение, модели движений);
- системы организации состояния (устойчивость к воздействию, модели сна, настороженность и амплитуда ответа, скорость возврата на исходный уровень, крик);
- внимание/взаимодействие (участие в действии и ответ на окружение, оцениваемое по Braselton neonatal behavioral assessment scales (BNBAS));
- системы саморегуляции (баланс функциональных систем, усилия для стабилизации и их успешность) [40].

Этот осмотр используется для создания и внедрения плана для каждого ребенка, направленного на такие составляющие, как свет, уровень шума, положение, прикосновения и время интервенции.

Методом, способствующим созданию развивающего окружения, является метод мама-кенгуру [41]. Метод ухода мама-кенгуру был впервые представлен в 1978 г. докторами Эдгаром Реем Санабрия и Гектором Мартинесом, педиатрами Колумбийского Института матери и ребенка. На сегодняшний день в мире более 47 стран практикуют метод кенгуру в рутинной неонатальной практике. Во многих странах метод кенгуру стал государственным стандартом оказания медицинской помощи недоношенным и маловесным новорожденным. Метод мама-кенгуру – это ранний, продолжительный или постоянный контакт кожа-к-коже между матерью (или заменяющего мать) и ее ребенком, родившимся с низкой массой тела, в больнице или после выписки как минимум до 40 недель гестационного возраста, с (в идеале) исключительно грудным вскармливанием и соответствующим катamnестическим наблюдением [41, 42, 43]. Центральным

компонентом метода мамакенгуру является кенгуру-позиция, которая описывается как положение ребенка между грудями матери в вертикальном положении, с контактом кожа-к-коже настолько долго, насколько это возможно [43].

Управление болью и стрессом

Неонатальная боль является широко исследованной темой. До недавнего времени считалось, что новорожденный не чувствует боли, поэтому не требуется оценки уровня боли и ее облегчения. Однако исследования показали, что новорожденные на самом деле воспринимают, испытывают и помнят боль. Регулярная оценка боли проводится, если ребенок находится на искусственной вентиляции, при проведении болезненных процедур и при подозрении на хирургическую патологию (или в послеоперационном периоде). К болевым реакциям, которые должны документироваться и корректироваться, относят изменение частоты сердечных сокращений, уровня оксигенации, артериального давления и частоты дыхания; фациальные гримасы; высокотоновый, пронзительный крик; поджимание или отдергивание ног, ригидность рук и ног; внезапно развившаяся вялость и слабость рук/ног; рвота; изменение цвета кожи, появление мраморности [27].

Безусловно, анальгетики могут назначаться для облегчения боли, особенно при проведении пункционных и хирургических вмешательств, вентиляции легких. Тем не менее, существует ряд мероприятий, способствующих уменьшению частоты использования обезболивающих препаратов: адекватное обращение (исключить чрезмерный уход, все процедуры проводить во время пробуждения ребенка); позиционное пеленание; ненутритивное сосание; назначение сахарозы/декстрозы (повышает болевой порог в мозгу, уменьшая поведенческие и физиологические показатели боли).

Управление болью и стрессом осуществляется за счет:

- Устранение болезненных манипуляций или сведение их к минимуму;
- Немедикаментозные и медикаментозные стратегии профилактики стресса и боли при необходимых болезненных манипуляциях;
- Оценка боли, использование неонатальных шкал (рис. 1)
- Контроль цикла сон-бодрствование.

Строгие показания для применения опиатов и седативных лекарственных средств:

- Фентанил и морфин – повреждение и аномальный рост мозжечка;
- Мидазолам – аномалии гиппокампа.

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у доношенных детей.

По данным ВОЗ интранатальная гипоксия диагностируется у 1-4/1000 доношенных новорожденных, а ежегодная неонатальная смертность от асфиксии варьирует от 0,7 до 1,2 миллионов новорожденных. Даже при условии применения гипотермии совокупный исход «смерть или тяжелое поражение ЦНС» - 45-50%.

Причины гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных детей:

1. **Антенатальные** – инфекционные, болезни плаценты и пуповины с гипоксией плода, пороки развития. В результате у ребенка во время родов снижается порог адаптации к родовому стрессу.
2. **Интранатальные.** Самые сложные для управления – нарушения, возникшие во втором периоде родов, когда трудно перейти от естественных родов к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения.
3. **Постнатальные** - асфиксия (аспирация, обтурация эндотрахеальной трубки), клиническая смерть.

Для доношенных детей, перенесших тяжелую гипоксию, в качестве первичного нейропротекторного вмешательства используют церебральную гипотермию [34]. Все интервенции требуют ресурсов для соответствующего обучения штата, увеличения типа персонала, оборудования, делающие их достаточно трудными для внедрения в интенсивной неонатологии.

Гипотермия как стандарт медицинской помощи.

В 2013 году был опубликован второй систематический обзор (The Cochrane Database of Systematic Reviews). Доказательства, полученные 11 РКИ, включенными в систематический обзор (N = 1505 новорожденных), указывают, что терапевтическая гипотермия полезна для доношенных и позднего срока недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ). Охлаждение снижает риск смерти без увеличения риска инвалидности у выживших детей. Преимущества охлаждения в отношении выживаемости и неврологических исходов перевешивают ближайшие возможные побочные эффекты.

Гипотермия должна применяться у доношенных и позднего срока недоношенных новорожденных со средней и тяжелой ГИЭ, диагностируемой в первые 6 часов после рождения. Дальнейшие исследования, уточняющие как технику охлаждения, так и критерии отбора пациентов, длительность охлаждения и сам метод осуществления терапевтической гипотермии внесут ясность в наше понимание данного метода.

Основываясь на обобщенных клинических доказательствах нейропротективных свойств гипотермии при неонатальной энцефалопатии, в 2010 и в 2015 годах International Consensus by the international Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) рекомендовал обязательное использование терапевтической гипотермии у доношенных и позднего срока недоношенных новорожденных со средней степени тяжести и тяжелой ГИЭ.

Медикаментозные принципы нейропротекции у доношенных новорожденных с ГИЭ

1. **Топирамат** – противозипелитическое производное фруктозы с мультимодальным действием, может замедлять апоптоз.

Недавно завершенное клиническое исследование (NCT01241019), n = 44 Сравнение: топирамат 10 мг/кг в течение 3 дней с плацебо. Достоверных различий в показателях безопасности или других исходах не выявлено. Но проявления эпилепсии в группе топирамата были более редкими (Filippi L. с соавт., 2018)

2. **Ксенон** – инертный газ, анестетик с нейропротективными свойствами.

Исследование Azzopardi D. с соавт. (2016), n = 92. Сравнивали терапию ингаляцией 30% ксенона в течение 24 часов + гипотермия с гипотермией без дополнительных медикаментов. Дополнительных преимуществ от применения ксенона не выявлено.

CoolXenon3 trial (NCT02071394) еще продолжается. Рандомизация - 50% ксенон в течение 18 часов или гипотермия. Оценка результатов – выживание без признаков умеренного или тяжелого нейродефицита, определенного как Bayley III < 85.

3. **Сульфат магния**. В отличие от недоношенных, у доношенных новорожденных данные противоречивые.

РКИ магния + гипотермия (MagCool Study, NCT01646619) еще не опубликованы.

4. **Мелатонин** – низкомолекулярный гормон, выделяемый гипофизом. Наиболее известная роль – регуляция циркадного ритма. Также играет важную роль в нормальном развитии нервной системы.

РКИ с n = 15. Рандомизация: мелатонин (0,5 мг/кг внутрь в течение 5 дней) + гипотермия или только гипотермия (Aly H. Elmahdy H. с соавт., 2015). Мелатонин хорошо переносился, не

имел побочных эффектов и привел к уменьшению объема повреждений белого вещества (МРТ) и повышению выживаемости с нормальным неврологическим статусом в 6 месяцев.

Исследование NCT02621944 (n = 30) с более высокой дозой мелатонина (до 5 мг/кг) еще продолжается.

MELPRO (NCT03806816) продолжается.

5. **Аллопуринол** – ингибитор ксантин-оксидазы, предотвращает образование свободных радикалов, участвующих в программированной клеточной гибели.

Нет убедительных данных ни в одном из проведенных РКИ.

ALBINO trial (NCT03162653) – на стадии планирования, начала набора пациентов.

Стволовые клетки

Являются областью очень активных исследований. Исследователи Cutton С. М. с соавт. (2011) Университета Дьюка (США) изучили возможность и безопасность аутологичной пуповинной крови у 23 новорожденных с умеренной и тяжелой ГИЭ. Пуповинная кровь была редуцирована в объеме и количестве эритроцитов и разделена на аликвоты, содержащие $1-5 \times 10^7$ ядросодержащих клеток. Все дети подвергнуты терапевтической гипотермии и, после предварительного введения гидрокортизона, получили 4 дозы подготовленной пуповинной крови. Первая – немедленно после рождения и последующие через 24, 48 и 72 часа после рождения (NCT00593242). В 2011 году FDA ввела регулирование применения клеток пуповинной крови, и протокол исследования был изменен на введение только двух доз в первые 48 часов.

В результате: исходы детей из группы терапии были сравнены с когортой из 82 детей контроля в 1 год жизни. Никаких значительных нежелательных реакций не было обнаружено. Только сатурация крови кислородом после 3 и 4 введения уменьшалась на 1-2% ($P < 0,05$). Все новорожденные, получавшие аутологические стволовые клетки и 87% в группе сравнения выжили ($p = 0,12$). Тестирование Bayley III – 74% группы лечения и 41% группы сравнения имели оценки Bayley III > 85 во всех трех областях тестирования (когнитивное, языковое и моторное развитие).

Заключение

Как недоношенные, так и доношенные новорожденные находятся в группе риска повреждения головного мозга с отдаленными последствиями для развития нервной системы. Механизмы повреждений развивающегося мозга связаны с особенностями уязвимости на различных стадиях созревания различных типов клеток в мозге. Патогенез повреждений мозга как у недоношенных, так и у доношенных детей предоставляет множество возможностей для терапевтического вмешательства, таких как устранение экситотоксичности, воспаления, окислительного стресса, цитокинов, и воздействия на механизмы восстановления и регенерации.

Антенатальные стероиды и сульфат магния следует вводить женщинам, имеющим риск рождения недоношенного ребенка, так как они доказано снижают риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния и последующего ДЦП.

Терапевтическая гипотермия является стандартом лечения доношенных детей с ГИЭ.

Для улучшения коротко- и долгосрочных последствий для недоношенных новорожденных – выпускников отделений интенсивной терапии, существует резервный путь, основанный на концепции пластичности мозга в критические периоды. Для организации развивающего ухода в условиях высокотехнологического окружения необходимо принять общие положения глобальных научных принципов, являющихся рекомендациями по ведению преждевременно родившихся детей, и уделить первостепенное значение этому в связи с огромнейшим потенциалом по улучшению качества жизни и последствий для больных новорожденных.

Список используемой литературы:

1. Saigal S. Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications/Saigal S., Tyson J.// *Semin Perinatol.*-2008.-Vol.32(1).-PP.59–66
2. Patterns of altered neurobehavior in preterm infants within the neonatal intensive care unit/R.G.Pineda, T.H.Tjoeng, C.Vavasseur, H.Kidokoro, J.Neil, T.Inder//*J Pediatr.*-2013.- Vol.162(3).- P.470-476.
3. Johnson M.H. Functional brain development in infants: Elements of an interactive specialization framework/M.H. Johnson//*Child Development.*-2000.-Vol.71(1).-P.75–81.
4. Evidence-Based Practice in Nursing and Healthcare: A Guide to Best Practice (2nd ed.)/B. M. Melnyk, E. Fineout-Overholt.-2010.-624 p.
5. Effect of therapeutic touch on brain activation of preterm infants in response to sensory punctate stimulus: a nearinfrared spectroscopy-based study/N.Honda, Sh.Ohgi, N.Wada, K.Loo, Y.Higashimoto, K.Fukuda//*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*-2013.-Vol.98(3).-P.244-248.
6. Merot Y. Molecular mechanisms of projection neuron production and maturation in the developing cerebral cortex/Y.Merot, S.Retaux, J.Tsen Heng//*Seminars in Cell & Developmental Biology.*-2009.-Vol.20.-P.726.
7. O'Leary D. Patterning centers, regulatory genes and extrinsic mechanisms controlling arealization of the neocortex/ D.O'Leary, Y.Nakagawa//*Current Opinion in Neurobiology.*- 2002.-Vol.12 (1).-P.14–25.
8. De Kieviet J.F. Brain development of very preterm and very low birth weight children in childhood and adolescence: meta-analysis/J.F.De Kieviet//*Dev Med Chil Neurol.*-2012.- Vol.54(4).- P.313-332.
9. Hubel D. Exploration of the primary visual cortex, 1958-1978 (Nobel lecture)/D.Hubel//*Nature.*-1982.-Vol.299.-P.515-524
10. Wiesel T. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in cat's lateral geniculate body/T.Wiesel, D.Hubel//*J. Neuroscience.*-1963.-Vol.26.-P.978-993.
11. Merzenich M. Cortical plasticity contributing to child development. In: *Mechanisms in cognitive development* (1st ed.)/J.McClelland, R.Siegler (Eds).-Elsevier, UK, 2013.-P.67-96.
12. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events/A.Okerefor, J.Allsop, S.Counsell, J.Fitzpatrick, D. Azzopardi, M. Rutherford, F. Cowan//*Pediatrics.*-2008.- Vol.121(5). - P. 906-914.
13. Sensitivity to perturbations in vivo implies high noise and suggests rate coding in cortex/M.London, A.Roth, L.Beer, M.Häusser, E.Latham//*Nature.*-2010.-Vol.466(7302).-P.123–127.
14. Czaja K. The neural butterfly effect/K.Czaja//*Neural Regen Res.*-2012.-Vol.7(14).-P.1045-1046
15. Alan H. Risk of Sensory Deprivation in the Neonatal Intensive Care Unit/H.Alan//*J. Pediatrics.*-2014.-Vol. 164, Iss. 6.-P.1265- 1267.
16. Twardosz S. Effects of experience on the brain: the role of neuroscience in early development and education/S.Twardosz //*Early Educ&Dev.*-2012.-Vol.23,N1.-P.96-119.
17. Buonomano D.V. Cortical plasticity: from synapses to maps/ D.V.Buonomano, M.M.Merzenich//*Annu Rev Neurosc.*-1998.- Vol.21.-P.149-186.
18. Bruno R. The fantastic plastic brain/R.Bruno, M.Merzenich, R. Nudo//*Adv Mind Body Med.*-2012.-Vol.26(2).-P.30-35.
19. Merzenich M.M. Neuroplasticity: introduction//M.Merzenich, M. Nahum, T.Van Vleet//*Prog Brain Res.*-2013.-Vol.207.-in press. doi: 10.1016/B978-0-444-63327-9.10000-1.
20. Froemke R.C. A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity/ R.C. Froemke, M.M. Merzenich, C.E. Schreiner CE.//*Nature.*-2007.-Vol.450(7168).-P.425-429.

21. Binder D.K. Brain-derived neurotrophic factor/D.K. Binder, H.E. Scharfman//Grows Factors.-2004.-Vol.22(3).-P.123-131
22. Kilgard M.P. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity/M.P. Kilgard, Merzenich M.M.//Science.-1998.- Vol.279(5357).-P.1714-1718.
23. Rubenstein J.L. Model of autism: increased ratio of excitation/ inhibition in key neural systems/J.L. Rubenstein, M.M. Merzenich//Genes Brain Behav.-2003.-Vol.2(5).-P.255-267.
24. The universe of developmental care: A new conceptual model for application in the neonatal intensive care unit/S.Gibbins, S.Hoath, M.Coughlin, A.Gibbins, L.Franck, L.//Advances in Neonatal Care.-2008.-Vol.8(3).-P.141-147.
25. Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments/R.G. Pineda, J. Neil, D. Dierker, C. Smyser, M. Wallendorf, H. Kidokoro, L. Reynolds, S. Walker, C. Rogers, A. Mathur, D. Van Essen, T. Inder//J. Pediatrics.-2014.- Vol.164, Iss.1.-P.52-60.
26. Coughlin M. Core measures for developmentally supportive care in neonatal intensive care units: theory, precedence and practice/M. Coughlin, S. Gibbins, S. Hoath//J. Advanced Nursing.-2009.-Vol.65(10).-P. 2239-2248.
27. Valeri B.O. Pain in preterm infants: effects of sex, gestational age and neonatal illness severity/B.O. Valeri, M.B. Linhares// Psychol. Neuroscience.-2012.-Vol.1.-P.11-19
28. Spilker A. The Effectiveness of a Standardized Positioning Tools and Bedside Education on the Developmental Positioning Proficiency of NICU Nurses.-2015.-106p.
29. Neonatal nurses' and therapists' perceptions of positioning for preterm infants in the neonatal intensive care unit/C.Zarem, T. Crapnell, L. Tiltges, L. Madlinger, L. Reynolds, K. Lukas, R. Pineda//Neonatal Netw.-2013.-Vol.32(2).-P.110-116.
30. Green Z. Effects of oral stimulation for oral feeding in preterm T.B. Курилина Охрана материнства и детства (2016) №1 (27) 99 infants/Z.Green, M.Walsh, C.O'Donnell//Coch.Libr.-2012.-CD009720. doi:10.1002/14651858.
31. Altimier L. The Wee Care Neuroprotective NICU Program (Wee Care): The Effect of a Comprehensive Developmental Care Training Program on Seven Neuroprotective Core Measures for Family-Centered Developmental Care of Premature Neonates/L. Altimier, C. Kenner, K. Damus//Newborn and Infant Nursing Reviews.-2015.-Vol.15, Iss.1.-P.6-16
32. White R.D. Recommended standards for newborn ICU design (8th ed.)/R.D. White, J.A. Smith, M.M.S hepley//J Perinatol.- 2013.-Vol.33.-P.2-16.
33. Mc Mahon E. Auditory brain development in premature infants: the importance of early experience/E. McMahon, P.Wintermark, A. Lahav//Ann NY Acad Sci.-2012.-Vol. 1252.- P.17-24.
34. Phillips R.M. Neuroprotection of the Neonate (NICU)/R.M. Phillips// Newborn and Infant Nursing Reviews.-2015.-Vol.15, Iss.3.-P. 80-81
35. Effects of the newborn individualized developmental care and assessment program (nிடcap) at age eight years/G.B. McAnulty, F.H.Duffy, S.C. Butler, J.H. Bernstein, D. Zurakowski, H. Als//Clinical Pediatrics.-2010.-Vol.49.-P.258-270.
36. Van den Berg K. Individualized developmental care for high risk newborns in the NICU/K.Van den Berg//Early Human Development.-2007.-Vol.83(7).-P.433-442.
37. Als H. Program Guide: Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP)/An Education and Training Program for Health Care Professionals.-2013.-66p.
38. Westrup B. NIDCAP: Family-centred Developmentally Supportive Care. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program/B.Westrup//Neoreviews.- 2005.-Vol.6, Iss.3.-P.115-122
39. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment/L. Baroncelli, C. Braschi, M. Spolidoro, T. Begenisic, A. Sale, L. Maffei.//Cell death and differentiation.-2010.- Vol.17.-P.1092-1103.
40. Ohlsson A. NIDCAP: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials/A. Ohlsson, S.E. Jacobs// Pediatrics.-2013.-Vol.131(3).- P.881-893.

41. World Health Organization. Kangaroo Mother Care: A Practical Guide. Geneva: WHO, Department of Reproductive Health and Research, 2003.
42. Nyqvist K.H. State of the art and recommendations: Kangaroo mother care: application in a high-tech environment/K.H. Nyqvist, C.G. Anderson, N. Bergman [et al.] //Acta Paediatr.- 2010.-Vol.99.-P.812-819.
43. Ludington-Hoe S.M. National evidence-based guidelines for Kangaroo Care with preterm infants > 30 weeks postmenstrual age//S.M. Ludington-Hoe, K. Morgan, A. Abouelfettoh//Adv Neonatal Care.-2008.-Vol.8 (Suppl.3).-P.3-23.
44. Conde-Agudelo A. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants//A.Conde-Agudelo, J.M. Beliz6n, J.Diaz-Rossello//Cochrane Database Syst Rev.- 2011.-Iss.3.-CD002771.