

УДК 616.831-053.32-036.882-08  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7077

## ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИНАТОЛОГИИ

Л.И. Захарова, С.А. Тупикова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Самара, Россия

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

*Новым подходом к улучшению нервно-психического здоровья детей является обеспечение оптимального протекания перинатального нейроонтогенеза. Актуальность этой проблемы связана с увеличением числа детей, рождающихся глубоко недоношенными, а также перенесшими патологию в перинатальном периоде. Ведется поиск ранних причин девиантного развития нервной системы начиная с перинатального периода. Среди этих причин – хроническая интоксикация, соматическая и инфекционная патология, нарушения питания беременной, патологическое течение беременности.*

*В работе описан современный патоморфоз перинатального повреждения мозга в связи с недоношенностью, персистенцией герминального матрикса, развитием внутрижелудочковых и субэпендимальных кровоизлияний. Уделяется большое внимание ранней профилактике ретардации нервно-психического развития начиная с перинатального периода. Описан синдром нейро-кардиореспираторной депрессии плода и новорождённого. Представлены современные данные о возможностях комплексной нейропротекторной терапии в перинатологии для обеспечения физиологического течения всех этапов перинатального нейроонтогенеза у недоношенных и доношенных детей. Приведены собственные данные об особенностях материнского анамнеза у 90 женщин с преждевременными родами в низкие гестационные сроки, об особенностях мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей при развитии внутрижелудочковых кровоизлияний I степени. Обсуждены дискуссионные вопросы о сроках и методах применения фармакологических нейропротекторных средств и естественных метаболитов. Приведены новые данные о нейропрограммирующей роли питания в перинатальном периоде.*

**Ключевые слова:** перинатальный нейроонтогенез, недоношенные и доношенные дети, субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния, мозговой кровоток, нейропротекторы, нейродиетология.

Регулирующая роль ЦНС у плода и новорождённого возможна лишь при правильном протекании процессов перинатального нейроонтогенеза. Хронологическая схема развития мозга (нейрогенеза) учитывает фазы экспрессии специфических рецепторов и химического фенотипа, формирование эфферентных проекций, афферентных проекций (синаптогенез), гематоэнцефалического барьера из капиллярного эндотелия [1].

Все стимулы мозга у эмбриона/плода (глубоко недоношенные дети «недалеки» от этого этапа онтогенеза) направлены на будущее и формируются с «избытком» [2, 3]. Если абстрагироваться от крупных врожденных пороков развития (ВПР) ЦНС, современный

патоморфоз патологии нервной системы в виде нейродисонтогенеза, высокой частоты субэпендимальных/перивентрикулярных кровоизлияний и ретардации развития, как правило, связан с недоношенностью, так как при этом укорачивается этап пренатального онтогенеза. Кроме того, определенное влияние имеют факторы, приводящие к преждевременным родам [4].

Среди них велика роль медико-социальных факторов. При изучении материнского анамнеза у 90 женщин с преждевременными родами в низкие гестационные сроки нами установлена наиболее частая совокупность медико-социальных факторов риска, опосредующих наступление преждевременных ро-

дов, и среди них управляемая причина – поздняя постановка на учёт по беременности в 30 % случаев. Эти женщины вступают в беременность неподготовленными, не планируя её.

Такое небрежное отношение к своему здоровью и к правам своего новорождённого остро диссонирует с современными достижениями перинатальной медицины: «Мы много знаем, но недостаточно информируем женщин, разрешаем им оставаться невежественными или недостаточно требовательными к выполнению наших назначений» [5].

Нейродисонтогенезу способствует описанный С.П. Бабкиным синдром нейркардио-респираторной депрессии плода. Так, при форсировании родов (акушерская «активность») наступает рассогласование в развитии функциональных звеньев родов, развивается дисциркуляторно-геморрагический синдром в системе «роженица-плацента-плод». При обезболивании родов, навязывании роженице интенсивных произвольных натуживаний происходит урежение и расслабление схваток, рефлекторных потуг [6]. Всё это приводит к слабости гистернала плода как защитной реакции. Поскольку гистернала плода – это охранительное торможение, опосредуемое адаптивными стрессовыми гормонами, опиоидными нейропептидами, эндорфинами рождающегося плода и рожавшей матери, фетальный гистернационный дистресс способствует большей ранимости структур мозга в интранатальном периоде. В описываемый синдром входит и затруднение оттока по яремным венам плода (об этом известно ещё из работ А.Ю. Ратнера), что приводит к дисциркуляторным расстройствам как на уровне плаценты, так и на уровне головного мозга плода и новорождённого.

Продолжая это направление исследования, мы изучили гистоморфологию последов 45 глубоко недоношенных детей (<34 нед. гестации), перенесших внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) I степени в первые сутки жизни [7]. При этом мы выявили преобладание отклонений в плацентарно-плодовом кровотоке и предположили связь этих отклонений с развитием в данной группе детей в первые сутки жизни ВЖК (субэпендимального кровоизлияния) и кровоизлияний в пери-

вентрикулярную область (*locus minoris resistentio*).

Следует отметить, что пери- и интравентрикулярные кровоизлияния I степени в первые сутки жизни некоторые авторы рассматривают как «функцию гестационного возраста» [8]; по нашему мнению, они входят в синдром ранней постнатальной дезадаптации глубоко недоношенных детей [9].

Изучая дополнительные патогенетические факторы развития ВЖК I степени у глубоко недоношенных детей в первые сутки жизни, С.А. Тупикова по данным НСДГ установила, что ему предшествует состояние объемной гиперперфузии мозговой гемодинамики: сочетание повышенного индекса резистентности и скорости кровотока в мозговых артериях со сниженной скоростью оттока по вене Галена [10].

Исследуя последующее влияние ВЖК I степени на дальнейшее нервно-психическое развитие глубоко недоношенных детей, следует учитывать возможность возникновения воспаления эпендимы, а также синдромов вегето-висцеральных, вегето-сосудистых нарушений; в долгосрочном катамнезе рассматривается также связь ВЖК с синдромом Паркинсона.

Так, при очаговых поражениях (некрозах или кровоизлияниях) в перивентрикулярной области происходит ремоделирование головного мозга с замещением некротизированной ткани: образуются новые аксоны, которые обходят очаг повреждения, что является компенсаторной реакцией незрелого мозга. В эксперименте показана перестройка в проекции кортикоспинального и кортикоталамического тракта с усилением противоположного полушария [11].

Однако камбиальные (стволовые) клетки, располагающиеся в самом глубоком эпендимальном слое боковых желудочков и направляющиеся в субэпендимальную зону с последующей миграцией в области повреждения, могут превращаться в астроциты и участвовать в образовании глиального рубца [12].

По степени чувствительности к гипоксии и инфекции в перинатальном периоде на первом месте находятся олигодендроглия, гиппокамп (аккумулятор памяти), зрительная

кора, затем пре- и постцентральные извилины, *formatio reticularis*.

Обсуждая роль церебральной ишемии, необходимо отметить, что это – приобретённый синдром с клиническими и лабораторными признаками острого повреждения мозга из-за асфиксии (гипоксемии) и метаболического ацидоза. Однако манифестация гипоксически-ишемического поражения ЦНС может быть отсрочена от эпизода гипоксии или ишемии, а само явление гипоксии не всегда очевидно. Следует учитывать слабость гомеостатической регуляции новорождённого как охранительного торможения, опосредуемого стрессовыми адаптивными гормонами, опиоидными нейропептидами, эндорфинами (благодаря которому новорождённый «защищается» от шоковых перемен в процессе ранней постнатальной адаптации).

Ряд причин способствует нарушению ауторегуляции мозгового кровотока после рождения: высокая, стимулированная осмотром или манипуляциями активность ребёнка (чрезвычайно опасно при очень низкой и экстремально низкой массе тела); продлённая ИВЛ, особенно в жёстких режимах вентиляции; пневмоторакс (за счёт повышения внутригрудного и венозного давления); гипотермия; постишемическое усиление интенсивности мозгового кровотока (реперфузия); генерализованные инфекции с выраженной системной воспалительной реакцией; неадекватная реакция мозговой и внутрисердечной гемодинамики на гемодинамически значимый открытый артериальный проток и его закрытие [13]. Следовательно, в этих ситуациях с нейропротекторной целью необходимо динамическое мониторирование мозговой гемодинамики, причем доступным методом является эходоплерография, которая позволяет индивидуально подходить к длительности вазопрессорной терапии в периоде ранней неонатальной адаптации [10].

Хорошо изучены каскадно-триггерные реакции, приводящие к повреждению нейронов: это накопление глутаминовой и аспарагиновой аминокислот, активация N-methyl-D-aspartate (NDMA) и L-amino-hydroxyl-methylisoxazole-propionate (AMPA) рецепторов в связи с повышением внутриклеточного каль-

ция, пероксидация клеточных мембран с участием NA/K-АТФазы, с аутолизом и некрозом нервных клеток. Возрастание перекисного окисления липидов ведёт к разрушению наружных и внутренних клеточных мембран, в частности мембран митохондрий. Следует подчеркнуть, что это может быть результатом энергодефицита в антенатальном периоде. В фазе реперфузии (через 6–24 ч) развивается новая стадия апоптоза нейронов. Все эти факты подтверждают необходимость нейропротекторной терапии [14]. В связи с этим была обоснована концепция раннего фармакологического вмешательства в каскад инициированных ишемией процессов, которые могут в ряде случаев предотвратить или существенно снизить тяжесть повреждения нервной ткани и улучшить неврологический прогноз [13, 15–17].

Установлены механизмы развития нейрональных повреждений – некроз и апоптоз. Некроз развивается после тяжёлой перенесённой гипоксии и обусловлен повышением внутриклеточной концентрации кальция с активацией протеонуклеолиза и других повреждающих путей.

Апоптоз начинается с появления в мембране клетки пузырьков, сморщивания оргanelл и цитоплазмы, уплотнения хроматина ядра с последующей фрагментацией ДНК на 180–200 частей [11]. Такая растянутая во времени «запрограммированная» смерть нейронов формирует риск развития феномена отсроченных неврологических нарушений, коррелирует с тяжестью неврологических и познавательных дисфункций в катамнезе. Это также обосновывает необходимость восстановительного лечения.

Этапы нейропротекции в перинатологии соответствуют периодам перинатального нейроонтогенеза.

Первый этап начинается с корректного ведения запланированной беременности и включает обязательный трёхмесячный курс фолиевой кислоты («работающая» перинатальная технология в снижении ВПР ЦНС); пролонгацию гестации; своевременное лечение гестозов; корректное ведение родов (максимально щадящее, под контролем партограммы) [6].

Для решения проблемы нейродисонтогенеза также необходимы неврологическая ориентация неонатолога и педиатра; недопущение перехода ВЖК I степени в более тяжёлые формы, для чего следует учитывать гемодинамическую ситуацию по НСДГ и индивидуальную длительность курсов этамзилата натрия, витамина К [18]. Необходимо также учитывать нейротрофические аспекты питания (нейродиетологию) в течение всего перинатального периода и первого года жизни, осуществлять психолого-педагогическое сопровождение семьи [19].

Кроме того, необходима ранняя нейротрофная терапия с повторными курсами в скорректированном возрасте 2–4 мес.

Это связано с тем, что после рождения определяющим для всего дальнейшего психомоторного развития ребёнка является период с 48-й по 56-ю нед. постконцептуального возраста [3, 20]. В этом периоде происходит «большая неврологическая трансформация» со сменой регуляции моторики с экстрапирамидной на пирамидную, впервые могут формироваться спастические парезы и параличи. Снижаются ингибирующие влияния на ретикулярную формацию, что способствует повышению частоты синдрома внезапной смерти (может проявиться положительный эффект от мидокалма). Максимум образования синапсов, ветвления дендритов, количества аксонов, потребления глюкозы головным мозгом на 1-м году жизни также приходится на период в 48–56 нед., что обосновывает необходимость повторных курсов нейротрофной терапии.

Ведётся дискуссия о правомочности использования медикаментозных средств с нейротрофной целью в остром периоде повреждений мозга у новорожденных. По нашему мнению и мнению многих авторов, они показаны только при выполнении протокола «Принципы стабилизации клинического состояния новорождённого после перенесённой асфиксии» (РАСПМ, 2005), т.е. при достижении стабильной гемодинамики и оксигенации. Это необходимое и достаточное условие для проникновения нейротропных лекарственных средств. В настоящее время оптимизация терапии новорождённых в критиче-

ских состояниях в первые часы и разработка их последующего лечения становятся приоритетным направлением в современной перинатальной медицине.

В восстановительном периоде применение нейротрофической терапии менее дискутабельно и, учитывая накопление нейротрофических нарушений и растянутую во времени «запрограммированную» смерть нейронов (апоптоз), признается большинством авторов.

Кроме того, изучается эффективность применения нейротрофических препаратов на предупредительном уровне (антенатально).

По данным научной литературы (уровень доказательности «С»), антенатальная нейротрофическая до родов необходима при хронической гипоксии и задержке внутриутробного развития плода [21], а также в период «терапевтического окна» (первые 6–100 ч жизни). Эффективно применение солей янтарной кислоты [14, 22], ацетилцистеина как донатора глутатиона (при накоплении свободных радикалов он является антиоксидантом, снижает хемотаксис Le, повышает синтез NO).

Мелатонин профилактирует накопление в нервной ткани свободных радикалов, что показано в экспериментальных исследованиях и в клинических условиях – при асфиксии. При применении мелатонина снижается уровень малонового диальдегида как индикатора оксидативного стресса [23].

Улучшение доставки и усвоения кислорода тканями мозга при внутриутробном страдании плода доказано при применении  $MgSO_4$  не только в качестве токолитика, но и для снижения внутриклеточной концентрации кальция, а также при применении токолитиков атосибан, ритодрин («внутриутробная реанимация») [24]. Изучается нейротрофическая роль аллопуринола. Доказана положительная роль антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома в снижении частоты неврологических нарушений у новорождённых и детей раннего возраста [24].

Применение эритропоэтина оказывает антиапоптотический и нейротрофический эффекты [25, 26].

Сеансы гипотермии применяются как синергическая стратегия в лечении тяжёлой

асфиксии у доношенных новорождённых [27, 28].

Таким образом, своевременное фармакологическое вмешательство в каскад инициированных гипоксией процессов может предупредить повреждение клеток мозга, ограничить очаг поражения, улучшить неврологический исход [29].

Изучаются подходы к клеточной терапии. К 7 мес. гестации «исчерпывается» нейроглия, остаются только клетки герминального матрикса в таламо-каудальной вырезке, но даже после рождения клетки нейроглии обнаруживаются в подслизистой носовых ходов. Поэтому возможна генная и клеточная терапия плода [30].

Доказательная база данных о нейротрофических эффектах у новорождённых детей касается следующих препаратов: витамин Е (однако у нас нет хорошей лекарственной формы, кроме Vitalipid N, вводимого в/в в составе интралипида); барбитураты (нет парентеральной формы); кофеин-цитрат (в России только кофеин-бензоат). В отношении актовегина, солкосерила, кортексина, получаемых из мозга крупного рогатого скота, есть отдалённая опасность возникновения прионовых болезней (спонгиоформной энцефалопатии). В локальных исследованиях показана эффективность «Цитофлавина» у недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [15].

Необходимо подчеркнуть, что методики назначения лекарственных средств новорождённым не должны быть рутинными и экстраполированными из схем применения у детей более старшего возраста; особенно это касается недоношенных детей, учитывая тотальную незрелость ферментов и белково-синтетической функции печени [31].

Ещё с ранних этапов развития клинической неонатологии и работ К.А. Сотниковой, Т.А. Поляковой и других авторов медикаментозные методики в периоде ранней постнатальной адаптации новорождённых предполагали достижение следующих эффектов: торможение, ощелачивание, замещение, индукция созревания.

В нашей клинической практике в неонатологических отделениях успешно применя-

ются метаболические лекарственные препараты, усиливающие интенсивность обменных процессов на клеточном уровне и разрешённые Фармкомитетом России для применения с первых дней жизни: левокарнитин («Элькар»), витамины группы В, производные янтарной кислоты («Цитофлавин»); в восстановительном периоде – нейропротектор и нейрометаболит с ноотропным действием «Пантогам». Об этом свидетельствуют также данные [32–34].

Нейропрограммирующая роль питания в перинатальном периоде получает всё большее подтверждение, поскольку «концентрация гормонов, нейротрансмиттеров и метаболитов в критические периоды развития плода способна перепрограммировать развитие мозга, метаболизм и репродуктивную функцию ребёнка и взрослого» [35].

Целевое вмешательство, проводимое в «окно возможностей» (дотация определённых нутриентов во время беременности и первых двух лет жизни), может корректировать процессы метилирования генов и предотвращать негативные воздействия на здоровье человека.

При этом преимущества грудного вскармливания признаются всеми и не зависят от генетической базы. Так, изучение когнитивных показателей у детей (14 мес. и 4 лет) показало, что носители гомозиготных аллелей rs174468, не получавшие грудного вскармливания, имели дефицит когнитивных функций, что соответствует пониженному действию  $\Delta 5$ -десатуразы ( $p=0,020$ ). В то же время минорный аллель rs174627 (ассоциированный с низкой активностью  $\Delta 5$ - и высокой активностью  $\Delta 6$ -десатуразы в молозиве) коррелирует с более высокими показателями когнитивной функции ребёнка [36].

Хорошо известно, что дефицит питания в первые месяцы после рождения способствует нарушению роста мозга: его размеров, толщины коркового вещества, количества нейронов, – а также замедляет процессы миелинизации, нарушает морфологию дендритов.

Это лежит в основе нарушения невропсихического развития детей.

Весьма своевременны разработанные в последние годы высокотехнологичные мо-

лочные смеси, позволяющие обогатить диету недоношенных детей белком и длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦПНЖК), – фортификатор грудного молока, пре-смеси с большим содержанием белка. Их использование приводит к увеличению роста мозга и улучшению когнитивных функций даже в отдалённом катамнезе у подростков. Рост мозга и познавательная функция напрямую связаны с потреблением белка в течение неонатального периода у недоношенных детей.

Обогащение смесей для недоношенных детей ДЦПНЖК является особенно необходимым, поскольку только в последнем триместре беременности происходит наиболее активная аккумуляция докозагексаеновой (ДНА) и арахидоновой (АРА) жирных кислот в липидах головного мозга и зрительного анализатора плода. К моменту рождения у

доношенных и особенно недоношенных детей нет достаточной зрелости ферментов, участвующих в синтезе ДЦПНЖК. Установлено сниженное содержание ДЦПНЖК в тканях ЦНС у недоношенных детей.

В то же время при грудном вскармливании содержание докозагексаеновой кислоты в мембранах эритроцитов выше, чем у детей, получавших стандартную смесь без ДНА.

Таким образом, только при использовании всех достижений перинатальной медицины, клинической фармакологии и нутрициологии, а также только при внимательном отношении женщин к своему здоровью и к правам своего новорождённого может быть обеспечено физиологическое течение всех этапов перинатального нейроонтогенеза и нормальные темпы нервно-психического развития детей, как доношенных, так и недоношенных.

## Литература

1. *Угрюмов М.В.* Нейроденегеративные заболевания: от генома до целостного организма. Когнитивные функции и их регуляции в норме и при патологии. М.; 2014. 843.
2. *Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е.* Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 352.
3. *Скворцов И.А.* Неврология развития. М.: Литтера; 2008. 563.
4. *Захарова Л.И., Тузикова С.А., Кольцова Н.С.* Современный патоморфоз ПП ЦНС в раннем неонатальном периоде. Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII конгресса педиатров России с международным участием. М.; 2014. 340.
5. *Тузикова С.А., Захарова Л.И.* Обоснование программы прогнозирования развития ВЖК у глубококондоношенных детей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 9 (2): 297–304.
6. *Савельева Г.М., Шалина Р.И.* Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. 2015; 1 (7): 31–39.
7. *Тузикова С.А., Захарова Л.И., Росляков А.В., Разживина А.В.* Особенности гистоморфологии последствий у глубоко недоношенных детей с разными вариантами постнатальной дисадаптации. Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание. 2014; 2 (2): 169–178. URL: <http://th-21.perm.ru/download> (дата обращения: 02.02.2014).
8. *Ramenghi L.A.* Neonatal Intensive Care Unit – «Gaslini» Childrens Hospital – Genoa Italy. J. Perinat. Med. 2013; 41: 136.
9. *Тузикова С.А., Захарова Л.И., Кольцова Н.С.* Problems of modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period. J. Perinat. Med. 2013; 295.
10. *Тузикова С.А., Захарова Л.И.* Особенности мозгового кровотока у глубококондоношенных детей в динамике неонатального периода. Медицинский альманах. 2014; 2 (32): 111–114.
11. *Власюк В.В.* Патология головного мозга у новорождённых и детей раннего возраста. М.: ООО «Логосфера»; 2014. 288.
12. *Николс Д.Г.* От нейрона к мозгу. М.: Либерком; 2011. 671.
13. *Володин Н.Н.* Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 848.
14. *Рогаткин С.О., Людковская Е.В., Володин Н.Н.* Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней неонатальной адаптации. Вопросы гинекологии, акушерства и перина-

- тологии. 2005; 4: 37–40.
15. *Рогаткин С.О., Володин М.Г., Дегтярева М.Г.* Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях ОРИТ. М.; 2010. 24.
  16. *Perlman J.M.* Neurology: neonatology questions and controversies. Saunders Elsevier; 2008. 225.
  17. *Raju Tonse N.K., Ariago R.L., Higgins R.* Research in Neonatology for the 21st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues. Pediatrics. 2005; 115: 468–474.
  18. *Тупикова С.А.* Ранняя постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей с позиции гестационных особенностей некоторых показателей гемостаза и мозгового кровотока. Аспирантский вестник Поволжья. 2014; 1–2: 142–148.
  19. *Захарова Л.И., Печуров Д.В., Кольцова Н.С.* Амбулаторная неонатология. Формирование здоровья ребёнка первого года жизни: практическое руководство для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения, врачей общей практики, семейных врачей. Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России; 2014: 254.
  20. *Volpe J.J.* Neurology of the Newborn. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. 1042.
  21. *Rees S., Harding R., Walker D.* The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. Int. J. Dev. Neurosci. 2011; 29 (6): 551–563.
  22. *Черняховский О.Б., Кулакова Н.И., Кузнецова В.А., Кушинир С.М.* Особенности перинатального периода у доношенных и недоношенных новорождённых с внутрижелудочковыми кровоизлияниями гипоксического генеза. М.; 2008: 59–63.
  23. *Miller S.L., Yan E., Castillo-Melendez M., Jenkins B.G., Walker D.W.* Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal shepp brain in response to umbilical cord occlusion. Dev. Neurosci. 2005; 27: 200.
  24. *Кулаков В.И., Вихляева Е.М., Байбарина Е.Н., Колдер Э., Макилвейн Дж.* Перинатальный аудит при преждевременных родах. М.: Водолей Publishers; 2005. 224.
  25. *Ozturc E., Demirbilek S., Dut A. Kadir, Saricicek V., Gulec M., Akyol O.* Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005; 29: 922–927.
  26. *Bierer R., Peceny M.C., Hantenberger C.N., Ohis R.K.* Erythropoietin concentration and neurodevelopmental outcome in preterm infants. Pediatrics. 2006; 118: 635–640.
  27. *Cilio M.R., Ferriero D.M.* Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia. Semin. Fetal Neonatal Med. 2010; 15: 293–298.
  28. *Савельева Г.М., Шалина Р.И., Смирнова А.А.* Асфиксия доношенных новорожденных. Комплексная терапия с использованием краниocereбральной гипотермии. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 19–24.
  29. *Бараши́н Ю.И.* Перинатальная неврология. М.: Триада X; 2005. 672.
  30. *Кулакова В.И., Бараши́на Ю.И.* Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 528.
  31. *Порецкова Г.Ю.* Особенности белково-синтетической функции печени у недоношенных новорождённых детей при физиологическом и осложнённом течении постнатальной адаптации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2004. 23.
  32. *Яцык Г.В.* Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей. М.; 2002. 96.
  33. *Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И.* Выхаживание глубоконедоношенных детей: современные состояния проблемы. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2004; 3: 60–66.
  34. *Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г., Румянцев А.Г.* Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: Медпрактика; 2006. 148.
  35. *Боровик Т.Э., Ладодо К.С.* Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей. М.: МИА; 2015. 720.
  36. *Morales E., Bustamante M., Gonzalez J.R.* Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LCPUFA levels, breastfeeding, and child cognition. PLoS One. 2011; 6: 171–181.

## OPPORTUNITIES OF NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR PERINATOLOGY

L.I. Zakharova, S.A. Tupikova

Samara State Medical University, Samara, Russia

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

*A new approach to neuropsychic health gain in children is to ensure optimal perinatal neuro-ontogenesis development. The relevance of this problem is associated with the increase in the number of premature babies and those with perinatal pathology. The authors search for early causes of neurological deviant development since the perinatal period. Chronic intoxication, somatic and infectious pathology, malnutrition during pregnancy, and pregnancy disorders are among these causes.*

*The work describes modern pathomorphosis of perinatal brain damage due to preterm birth, germinal matrix persistence, subependymal and intraventricular hemorrhages. Much attention is paid to early prevention of retardation in neuropsychic development, beginning with the perinatal period. The syndrome neuro-cardio-respiratory depression in fetus and newborn is described. The article presents modern data on the possibilities of complex neuroprotective therapy in perinatology in order to ensure the physiological flow of perinatal neuro-ontogenesis in preterm and full-term infants. The authors present their own data on maternal history in 90 women with preterm delivery at low gestational age and on cerebral blood flow in extremely preterm infants under the development of intraventricular hemorrhage (grade 1). They also touch upon the problems dealing with administration of pharmacological neuroprotective agents and natural metabolites. The article presents new data on neuroprogramming role of nutrition in the perinatal period.*

**Keywords:** perinatal neuroontogenesis, preterm (premature) and full-term infants, subependymal and intraventricular hemorrhages, cerebral blood flow, neuroprotective agents, neurodietology.

### References

1. Ugryumov M.V. *Neurodenegerativnye zabolevaniya: ot genoma do tselostnogo organizma. Kognitivnye funktsii i ikh regulyatsii v norme i pri patologii* [Neurodegenerative disease: from genome to the complete organism. Cognitive functions and their regulation in health and disease]. Moscow; 2014. 843 (in Russian).
2. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. *Nevrologiya nedonoshennykh detey* [Neurology of preterm infants]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 352 (in Russian).
3. Skvortsov I.A. *Nevrologiya razvitiya* [Neurology of development]. Moscow: Littera; 2008. 563 (in Russian).
4. Zakharova L.I., Tupikova S.A., Kol'tsova N.S. *Sovremennyy patomorfoz PP TsNS v rannem neonatal'nom periode. [Modern pathomorphosis of CNS perinatal affection in the early neonatal period]. Aktual'nye problemy pediatrii: materialy XVII kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem* [Topical issues in pediatrics: Proceedings of the 27<sup>th</sup> Congress of Russian pediatricians]. Moscow; 2014. 340 (in Russian).
5. Tupikova S.A., Zakharova L.I. *Obosnovanie programmy prognozirovaniya razvitiya VZhK u glubokonedonoshennykh detey* [Forecasting the development of IVH in extremely premature children]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 9 (2): 297–304 (in Russian).
6. Savel'eva G.M., Shalina R.I. *Prezhdevremennyye rody (diagnostika, taktika vedeniya)* [Premature delivery (diagnostics, tactics)]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniya*. 2015; 1 (7): 31–39 (in Russian).
7. Tupikova S.A., Zakharova L.I., Roslyakov A.V., Razzhivina A.V. *Osobennosti gistomorfologii posledov u gluboko nedonoshennykh detey s raznymi variantami postnatal'noy disadaptatsii* [Peculiarities of placental histomorphology in extremely premature infants with different types of postnatal disadaptation]. *Zdorov'e sem'i – 21 vek: elektronnoe periodicheskoe izdanie*. 2014; 2 (2): 169–178. Available at: <http://th-21.perm.ru/download> (accessed: 02.02.2014) (in Russian).

8. Ramenghi L.A. Neonatal Intensive Care Unit – «Gaslini» Childrens Hospital – Genoa Italy. *J. Perinat. Med.* 2013; 6: 136.
9. Tupikova S.A., Zakharova L.I., Kol'tsova N.S. Problems of modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period [Modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in extremely premature infants during the early neonatal period]. *J. Perinat. Med.* 2013; 295 (in Russian).
10. Tupikova S.A., Zakharova L.I. Osobennosti mozgovogo krovotoka u glubokonedonoshennykh detey v dinamike neonatal'nogo perioda [Peculiarities of cerebral blood flow in extremely premature infants in the neonatal period]. *Meditsinskiy al'manakh.* 2014; 2 (32): 111–114 (in Russian).
11. Vlasyuk V.V. *Patologiya golovnoy mozga u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta* [Brain pathology in newborns and infants]. Moscow: Logosfera; 2014. 288 (in Russian).
12. Nikols D.G. *Ot neyrona k mozgu* [From neuron to brain]. Moscow: Liberkom; 2011. 671 (in Russian).
13. Volodin N.N. *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Neonatology. National manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 848 (in Russian).
14. Rogatkin S.O., Lyudkovskaya E.V., Volodin N.N. Lechenie detey, perenesshikh perinatal'nyu gipoksiyu v periode ranney neonatal'noy adaptatsii [Treatment of children with perinatal hypoxia in the early neonatal adaptation period]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2005; 4: 37–40 (in Russian).
15. Rogatkin S.O., Volodin M.G., Degtyareva M.G. *Sovremennyy podkhod k tserebroprotektornoy terapii nedonoshennykh novorozhdennykh v usloviyakh ORIT* [Modern approach to cerebroprotective therapy of premature infants in ICU]. Moscow; 2010. 24 (in Russian).
16. Perlman J.M. *Neurology: neonatology questions and controversies.* Saunders Elsevier; 2008. 225.
17. Raju Tonse N.K., Ariago R.L., Higgins R. Research in Neonatology for the 21st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues [Research in Neonatology for the 21st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues]. *Pediatrics.* 2005; 115: 468–474.
18. Tupikova S.A. Rannyya postnatal'naya disadaptatsiya glubokonedonoshennykh detey s pozitsii gestatsionnykh osobennostey nekotorykh pokazateley gemostaza i mozgovogo krovotoka [Early postnatal disadaptation in extremely premature infants considering gestational characteristics of hemostasis and cerebral blood flow]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2014; 1–2: 142–148 (in Russian).
19. Zakharova L.I., Pechkurov D.V., Kol'tsova N.S. *Ambulatornaya neonatologiya. Formirovanie zdorov'ya rebenka pervogo goda zhizni: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey-pediatrov pervichnogo zvena zdravookhraneniya, vrachey obshchey praktiki, semeynykh vrachey* [Outpatient neonatology. Formation of healthy lifestyle in infants: Practical guide for pediatricians (primary health care), general practitioners, and family doctors]. Samara: GBOU VPO «SamGMU» Minzdrava Rossii; 2014. 254 (in Russian).
20. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. 1042.
21. Rees S., Harding R., Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain [The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain]. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2011; 29 (6): 551–563.
22. Chernyakhovskiy O.B., Kulakova N.I., Kuznetsova V.A., Kushnir S.M. *Osobennosti perinatal'nogo perioda u donoshennykh i nedonoshennykh novorozhdennykh s vnutrizheludochkovymi krovoizliyaniyami gipoksicheskogo geneza* [Peculiarities of the perinatal period in premature and mature infants with hypoxic intraventricular hemorrhage]. Moscow; 2008: 59–63 (in Russian).
23. Miller S.L., Yan E., Castillo-Melendez M., Jenkins B.G., Walker D.W. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal shepp brain in response to umbilical cord occlusion [Melatonin neuroprotection in the late-gestation fetal brain shepp in response to umbilical cord occlusion]. *Dev. Neurosci.* 2005; 27: 200.
24. Kulakov V.I., Vikhlyaeva E.M., Baybarina E.N., Kolder E., *Makilveyn Dzh. Perinatal'nyy audit pri prezhevremennykh rodakh* [Perinatal audit in premature delivery]. Moscow: Vodoley Publishers; 2005. 224 (in Russian).
25. Ozturc E., Demirbilek S., Dut A. Kadir., Saricicek V., Gulec M., Akyol O. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats [Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats]. *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005; 29:

- 922–927.
26. Bierer R., Peceny M.C., Hantenberger C.N., Ohis R.K. Erythropoietin concentration and neurodevelopmental outcome in preterm infants [Erythropoietin concentration and severe neurodevelopmental outcome in preterm infants]. *Pediatrics*. 2006; 118: 635–640.
  27. Cilio M.R., Ferriero D.M. Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia [Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia]. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 293–298.
  28. Savel'eva G.M., Shalina R.I., Smirnova A.A. Asfiksiya donoshennykh novorozhdennykh. Kompleksnaya terapiya s ispol'zovaniem kranio-tserebral'noy gipotermii [Asphyxia in full-term newborns. Complex therapy with craniocerebral hypothermia]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 4: 19–24 (in Russian).
  29. Barashnev Yu. I. *Perinatal'naya nevrologiya* [Perinatal neurology]. Moscow: Triada Kh; 2005. 672 (in Russian).
  30. Kulakova V.I., Barashneva Yu.I. *Novorozhdennye vysokogo riska* [High-risk newborns]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 528 (in Russian).
  31. Poretskova G.Yu. *Osobennosti belkovo-sinteticheskoy funktsii pecheni u nedonoshennykh novorozhdennykh detey pri fiziologicheskoy i oslozhnennom techenii postnatal'noy adaptatsii* [Characteristics of liver protein-synthetic function in premature infants with physiological and complicated periods of postnatal adaptation]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Samara; 2004. 23 (in Russian).
  32. Yatsyk G.V. *Algoritmy diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii perinatal'noy patologii malovesnykh detey* [Diagnostics, treatment and rehabilitation of perinatal pathology in underweight children]. Moscow; 2002. 96 (in Russian).
  33. Dement'eva G.M., Ryumina I.I., Frolova M.I. Vykhazhivanie glubokonedonoshennykh detey: sovremennyye sostoyaniya problemy. [Nursing of extremely premature babies: state-of-the-art]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2004; 3: 60–66 (in Russian).
  34. Dem'yanova T.G., Grigor'yants L.Ya., Avdeeva T.G., Rummyantsev A.G. *Nablyudenie za gluboko nedonoshennymi det'mi na pervom godu zhizni*. [Monitoring of extremely premature newborns during the first year of life]. Moscow: Medpraktika; 2006. 148 (in Russian).
  35. Borovik T.E., Ladodo K.S. *Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: rukovodstvo dlya vrachey* [Clinical nutrition for infants: Physician's manual]. Moscow: MIA; 2015. 720 (in Russian).
  36. Morales E., Bustamante M., Gonzalez J.R. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LCPUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One*. 2011; 6: 171–181.