

На правах рукописи

СЕРИКОВА ИРИНА ЮРЬЕВНА

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОДРОСТКОВ
С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.03.11 – восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Шумахер Григорий Иосифович

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Воробьева Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

1. Гончарова Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры ЛФК и спортивной медицины ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

2. Прокопенко Семен Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ГБФУ «Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный Медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

Защита диссертации состоится « 30 » апреля 2015 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.060.01 при ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, дом 32).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

В.К.Фролков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Общая заболеваемость детей младшего возраста с 2000 г. увеличилась на 34,1%, а среди подростков в возрасте 13-16 лет – на 68,2% (Российский статистический ежегодник, 2012). В структуре заболеваний нервной системы у детей перинатальные поражения головного мозга составляют 60-80% и, как правило, протекают волнообразно, манифестируя в критические периоды постнатального онтогенеза (Барашнев Ю.И., 2007; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2011; Volpe J.J., 2008). Особое место по напряженности происходящих в организме морфофункциональных перестроек занимает подростковый период (Морозов Д.В., Морозова Е.А., 2008; Самсонова Т.В., 2009).

Ранняя диагностика и оценка прогноза отдаленных последствий перинатальных поражений мозга у подростков определяет возможность своевременного и эффективного их лечения, предупреждения осложнений и максимального восстановления нарушенных функций - это стратегическая задача медицинской реабилитации (Ромашин О.В. с соавт., 2014). Повышение эффективности ранней диагностики последствий перинатального поражения ЦНС в пубертатном периоде можно добиться применением новых принципов математического анализа и обработки информации, включающих изучение предикторов формирования хронической неврологической патологии у подростков, автоматизацию процессов их вычисления (Бобровницкий И.П., Василенко А.М., 2012; Hood L., Flores M. A., 2012). Это, в свою очередь, требует разработки соответствующих компьютерных программ, однако до настоящего времени исследований такого рода не проводилось.

Ведущими факторами в патогенезе перинатальных поражений ЦНС являются нарушения кровообращения головного мозга и гипоксия центров, регулирующих процессы адаптации и саногенетические возможности ребенка, что приводит к формированию гипоксически-ишемической энцефалопатии (Барашнев, Ю.И., 2007; Шабалов Н.П., 2009; Александрович Ю.С. с соавт., 2011; Пальчик А.Б., 2012; Longin E. et. al., 2006). В качестве повреждающих механизмов выступают изменения интенсивности перекисного окисления и вторичная аутоиммунная нейродегенерация (Чехонин В.П., 2000; Блинов Д.В., 2012).

Одним из приоритетных научных направлений реабилитологии является разработка принципов и программ сочетанного использования современных

немедикаментозных и лекарственных средств (Разумов А.Н., 2007; Хан М. А., Вахова Е. Л., 2012; Иванова Г.И., 2013; Harvey A., 2008; Imms C., 2008; Nieuwenhuijsen C. et al., 2009). Среди немедикаментозных методов применяются: лечебный массаж, ЛФК, рефлексотерапия, гирудотерапия, мягкие мануальные техники, транскраниальная микрополяризация, высокотоновая электротерапия, термопulsация, гальванизация, лекарственный электрофорез. Однако все эти методы обладают узконаправленным действием и имеют ряд противопоказаний, вследствие чего, эффективность их применения составляет лишь 54-80% (Шайтор В.М., 2008; Чудимов В.Ф. с соавт., 2013). В связи с чем, перспективным представляется применение транскраниальной электростимуляции, избирательно активирующей защитные механизмы головного мозга, обладающей антиноцептивным, антиоксидантным, сосудокорригирующим действием, нормализующей психофизиологический статус, мозговую гемодинамику и вегетативную нервную систему (Лебедев В.П., 2005; Рычкова С.В., 2006; Сковорцов В.В. с соавт., 2009). Эффекты транскраниальной электростимуляции носят многокомпонентный системный характер в отличие от приведенных ранее методик. Кроме того, важную роль в этиопатогенезе последствий перинатального повреждения ЦНС имеет оксидативный стресс, что оправдывает использование энерготропных препаратов, в частности элькара. Однако в литературе нет исследований по комплексному применению транскраниальной электростимуляции и элькара для реабилитации подростков с последствиями перинатального поражения ЦНС.

Таким образом, неврологические аспекты резидуально-органической патологии ЦНС, роль иммуно-биохимических нарушений у подростков, перенесших перинатальное поражение ЦНС, изучены недостаточно. Также отсутствуют исследования по проблеме медицинской реабилитации этой категории пациентов и, особенно, в сфере применения немедикаментозных технологий.

В связи с этим **целью исследования** явилась разработка и внедрение диагностико-прогностических алгоритмов и методов медицинской реабилитации подростков с отягощенным перинатальным анамнезом.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку клинической эффективности применения стандартной (базисной) терапии и комплексного использования транскра-

ниальной электростимуляции и энерготропного препарата (элькар) у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС.

2. В сравнительном аспекте оценить влияние комплексного применения транскраниальной электростимуляции и энерготропной терапии на состояние мозговой гемодинамики, вегетативной регуляции, параметры оксидантно-антиоксидантного статуса у подростков с отягощенным перинатальным анамнезом.

3. Разработать алгоритм и соответствующую компьютерную программу для ранней диагностики и оценки динамики нейродегенеративных процессов у подростков, перенесших перинатальные поражения головного мозга. Выявить предикторы риска хронизации процессов в нервной ткани.

4. Провести анализ предикторов эффективности комплексного лечения по результатам применения транскраниальной электростимуляции с энерготропной терапией и разработать компьютерную программу для контроля эффективности реабилитационных мероприятий.

Новизна исследования

Теоретически обоснована возможность и доказана эффективность комплексного применения транскраниальной электростимуляции в сочетании с энерготропной терапией. Показано, что предложенная схема комплексного лечения подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС по сравнению со стандартной терапией обладает большей терапевтической эффективностью в отношении основных клинических проявлений, гемодинамических и иммуно-биохимических параметров.

На основании полученных результатов разработан алгоритм обследования и ведения подростков, перенесших перинатальное поражение ЦНС. При этом прогнозирование вероятности развития риска нейродегенеративных процессов основано на анализе данных перинатального анамнеза, результатах изучения особенностей мозговой гемодинамики и лабораторных показателей (параметры свободно-радикального статуса и маркеры повреждения мозговой ткани). Показатели, характеризующие функциональное состояние астроглии и перекисное окисление липидов, перинатальные факторы (хроническая фетоплацентарная недостаточность, гестоз, оценка по шкале Апгар при рождении), могут быть использованы в качестве предикторов риска хронизации процессов нервной ткани.

Показана предикторная значимость переменных иммуно-биохимических и гемодинамических параметров в оценке эффективности проводимой терапии, что определяет их патогенетическую значимость и доказывает информативность в построении решающих правил выбора наиболее оптимальных методов коррекции подростков с последствиями перинатального поражения ЦНС.

Практическое значение

Внедрена компьютерная программа «NEURORISK» для диагностики и прогноза риска развития нейродегенеративных процессов, разработанная на основе диагностического алгоритма выявления неврологических резидуальных нарушений у больных с перинатальной патологией в анамнезе.

Для практического здравоохранения разработан новый эффективный метод реабилитации больных с отягощенным перинатальным анамнезом в пубертатном периоде, основанный на комплексном применении транскраниальной электростимуляции и энерготропного препарата элькар.

Впервые определены решающие правила прогноза эффективности комплексного лечения подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС, что позволяет проводить прогностическую оценку эффективности восстановительной коррекции.

Внедрена компьютерная программа «NEURORISK-CONTROL» для контроля эффективности реабилитационных мероприятий у подростков с риском развития нейродегенеративных процессов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный комплекс реабилитационных мероприятий: транскраниальная электростимуляция и энерготропный препарат (элькар) – приводит к нивелированию основных клинических симптомов, улучшению показателей вегетативной регуляции, мозговой гемодинамики, антиоксидантной защиты и снижению риска нейродегенерации, что позволяет рекомендовать его к использованию в реабилитации больных с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС.

2. Показатели, характеризующие функциональное состояние астроглии, оксидантно-антиоксидантной системы, перинатальные факторы (ХФПН, гестоз, оценка по шкале Апгар при рождении), могут быть использованы в качестве предикторов риска хронизации процессов нервной ткани.

3. Прединдикторной значимостью в отношении эффективности применения разработанного метода лечения подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС обладают следующие показатели: параметры оксидантно-антиоксидантной системы (каталаза и малоновый диальдегид), уровень нейронспецифических белков сыворотки крови (S100) и состояние мозговой гемодинамики.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 – в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиография состоит из 292 источников, из них 188 – отечественных и 104 – зарубежных. Диссертация содержит 32 таблицы, иллюстрирована 18 рисунками и 2 клиническими примерами. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован автором лично.

Апробация материалов работы. Основные научные положения исследования и практические рекомендации внедрены в работу КГБУЗ «Детская городская больница № 5, г. Барнаул» и кафедры нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на конференциях, посвященных Дню российской науки (2010, 2011, 2012, 2013), краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Барнаул, 2013;2014)

Работа выполнена на кафедре нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул), на базе детского психоневрологического отделения КГБУЗ «Детская городская больница № 5, г. Барнаул» и отделения лабораторной диагностики НУЗ «Отделенческая клиническая больница ст. Барнаул ОАО «РЖД».

Вклад автора в проведенное исследование. Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме, медицинской документации, определены цель и задачи исследования. Проведено клинко-неврологическое обследование, проанализированы результаты иммуно-

биохимического исследования, разработан алгоритм диагностики и прогноза риска развития нейродегенеративных процессов у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС. Автор является постановщиком задач к компьютерной программе «NEURORISK», созданной на основе алгоритма. Разработаны комплексы реабилитационных мероприятий и внедрена компьютерная программа «NEURORISK-CONTROL» для контроля эффективности реабилитационных мероприятий у подростков с риском развития нейродегенерации. Автор провел статистический анализ полученных данных, сформулировал выводы и опубликовал результаты работы в научных журналах.

За помощь в разработке компьютерных программ автор выражает благодарность к.т.н., доценту кафедры информационных систем в экономике ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный технический университет имени И.И. Ползунова» Авдееву А.С.

Материалы и методы исследования

Общая характеристика больных. Обследовано 120 больных, перенесших перинатальное поражение ЦНС (62 девочки и 58 мальчиков) в возрасте 13-16 лет (средний возраст – $14,6 \pm 0,09$ года), которые проходили лечение в городском детском психоневрологическом отделении КГБУЗ «Детская городская больница № 5, г. Барнаул» (основная группа). Наблюдение пациентов начиналось с подробного анализа перинатального анамнеза. Все обследованные были рождены доношенными, с легкой перинатальной патологией, имели при рождении оценку по шкале Апгар 6-8 баллов. Неврологическая симптоматика проявлялась общемозговыми нарушениями функционального характера. Критериями исключения являлись: возраст младше 13 и старше 16 лет; черепно-мозговая травма тяжелой и средней степени тяжести, нейроинфекции в анамнезе; инвалидизирующие последствия перинатальных поражений головного мозга, грубая соматическая патология. Группу контроля составили 30 (16 девочек и 14 мальчиков) практически здоровых детей, средний возраст – $14,7 \pm 0,19$ года, не имевших в анамнезе указаний на перенесенное перинатальное поражение ЦНС. Исследование было одобрено Этическим комитетом, от каждого родителя получено информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Пациенты в обследованных группах были сопоставимы по возрасту и полу. На первичном приеме проводился анализ амбулаторных карт, анкетирование родителей и подростков с целью выявления факторов раннего органического поражения ЦНС и ана-

лиза показателей постнатального развития. Анализировали степень тяжести и неврологические нарушения, имевшие место на момент рождения, их зависимость от вероятных патогенных факторов на разных этапах перинатального периода.

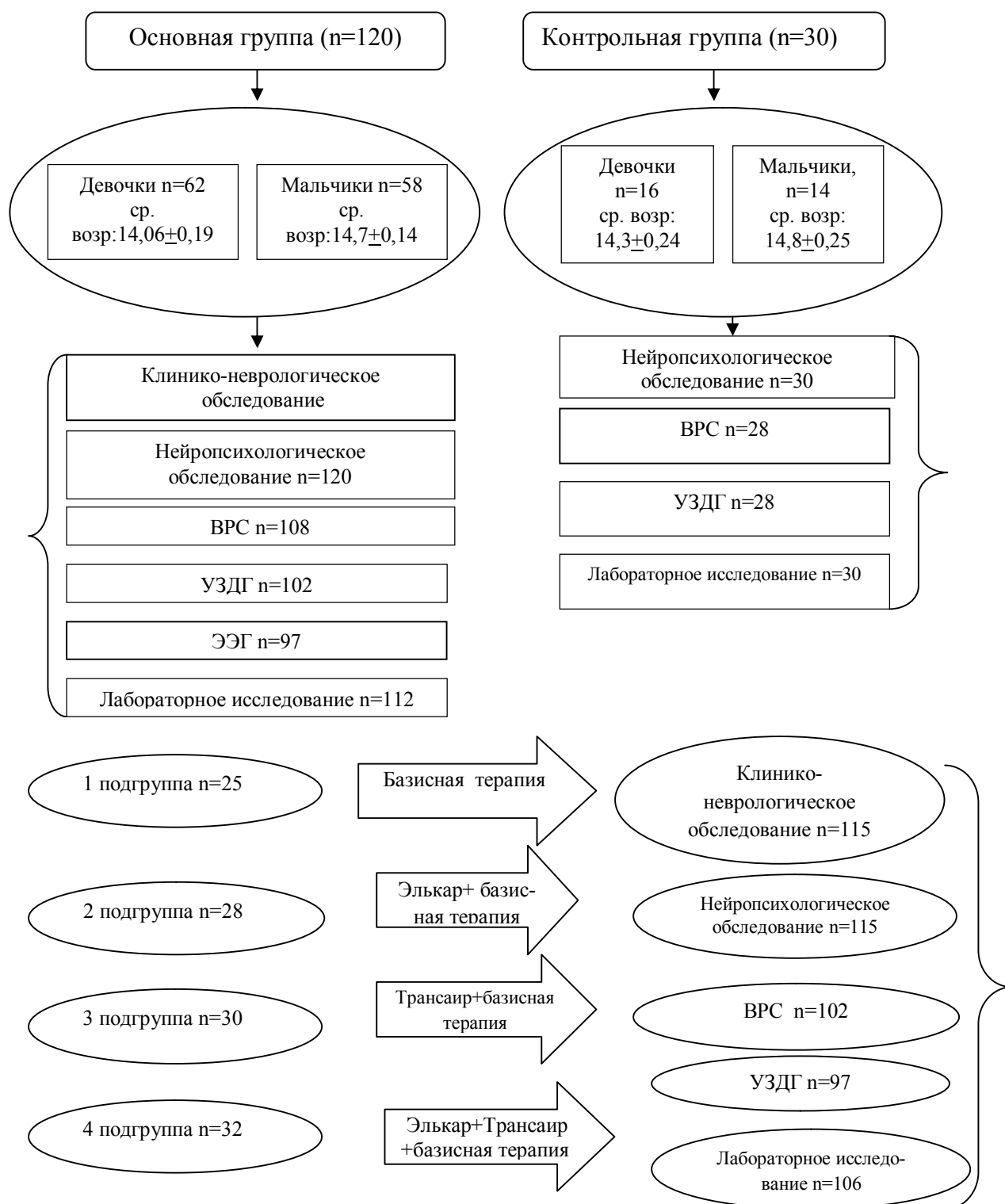


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы исследования. Обследование начиналось со сбора и анализа жалоб подростков, отражающих дисфункцию нервной системы. Классическое неврологическое обследование проводилось по общепринятой методике (Скоромец А.А., 2002). Нейропсихологическое обследование включало пробу Шульте и тест «Заучивание 10 слов».

Мозговой кровоток исследовался методом ультразвуковой доплерографии на ультразвуковом сканере EnVisor C (Philips) линейным датчиком с частотой 5 МГц. Исследовали кровоток в магистральных и внутримозговых сосудах по общепринятой методике (Куликов В.П., 2007).

Электроэнцефалографию (ЭЭГ) регистрировали на 16-канальном энцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-08» (фирма «Медиком»), с последующим спектральным анализом полученных ЭЭГ, расположение электродов по системе 10-20, запись в полосе частот 1-20 Гц, моно- и биполярно в покое и при функциональных нагрузках.

Состояние вегетативной нервной системы оценивалось по результатам анализа вариабельности ритма сердца в стандартных 5-минутных фрагментах записи электрокардиограммы в состоянии покоя и после нагрузки (ортопроба, кистевая ритмо- и эргометрия, степ-тест) на аппарате «Поли-Спектр-12» фирмы «НейроСофт» (Россия).

Лабораторные методы позволили исследовать параметры свободно-радикального статуса и маркеры повреждения мозговой ткани. Исследование антиоксидантной активности проводили путем определения активности фермента каталазы в сыворотке крови с помощью набора реагентов «CatalaseAssayKit» (Cayman), а прооксидантной активности – исследованием продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) фотометрическим методом реагентами ZeptoMetrix (США). Уровень нейроспецифической енолазы (NSE) (высокоспецифичного маркера повреждения нейронов) и концентрацию нейроглиального белка S100 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Униплан» при помощи реагентов «CanAg NSE EIA» и «CanAgS100 EIA» («CanAgDiagnostics», Швеция).

Методы лечения: Для изучения эффективности реабилитационных мероприятий у больных с последствиями перинатального поражения ЦНС в пубертатном периоде методом случайной выборки из основной группы было выделено 4 подгруппы, сопоставимые по возрасту, полу и клиническим проявлениям. В первую подгруппу вошло 25 больных (12 девочек, 13 мальчиков, средний возраст $14,76 \pm 0,2$ лет), вторую подгруппу составили 28 подростков (15 девочек, 13 мальчиков, средний возраст $14,64 \pm 0,2$ лет), третью – 30 больных (16 девочек, 14 мальчиков, средний возраст $14,56 \pm 0,1$ года), четвертую подгруппу составили 32 подростка (17 девочек, 15 мальчиков, средний возраст $14,72 \pm 0,2$ лет).

Все пациенты в качестве базисной терапии получали никотиновую кислоту в виде 1% раствора по 1 мл и пиридоксин в виде 5%-ного раствора по 1 мл ежедневно, внутримышечно № 15. В комплекс базисной терапии входили ЛФК (циклические упражнения в режиме аэробной нагрузки) и лечебный массаж зоны, выделенной профессором Мошковым В.Н.

Больные первой подгруппы получали только базисную терапию, пациентам второй подгруппы дополнительно назначался энерготропный препарат элькар в возрастной дозе в течение 60 дней. Больным третьей подгруппы активацию защитных механизмов мозга осуществляли электростимулятором «Транс АИР-01» по стандартной методике (электроды устанавливали по лобно-сосцевидной методике), проводилось 15 процедур, 1 раз в день по 30- 40 мин., частота стимулирующих импульсов переменного тока 77,4 Гц при длительности импульса 3-4 мс, током силой 1-3 мА. Пациентам четвертой подгруппы проводилось 15 процедур транскраниальной электростимуляции (по тем же параметрам) и элькар в возрастной дозе в течение 60 дней.

Статистическая обработка результатов

Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакетов прикладных программ «Statistica for Windows» (6.1). Оценку достоверности статистических различий проводили параметрическими и непараметрическими методами с помощью критерия Стьюдента (t), Уилкоксона, χ^2 (Реброва О.Ю., 2006).

Для выяснения связи между количественными показателями проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции (r), регрессионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты клинико-неврологического обследования больных с отдаленными последствиями перинатального поражения центральной нервной системы

Обследовано 120 больных, у которых в процессе роста и развития перинатальное поражение ЦНС реализовывалось в различные неврологические расстройства (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические синдромы у больных с перинатальным поражением ЦНС в пубертатном периоде

Клинические синдромы	Основная группа (n=120)	
	Абс.	%
Цефалгический синдром	103	85,8
Психовегетативный синдром	70	58,3
Неврозоподобный синдром	39	32,5
Синдром дефицита внимания	61	50,8
Синдром мозжечковой недостаточности	19	15,8
Синдром пирамидной недостаточности	9	7,5

Таким образом, у подростков с последствиями перинатального поражения ЦНС преобладала вегетативно-висцеральная симптоматика в форме психовегетативного синдрома, неврозоподобного синдрома, представленного тиками, ночным энурезом, логоневрозом, парасомниями, и синдрома дефицита внимания. В неврологическом статусе выявлена мелкоочаговая симптоматика, носящая резидуальный характер.

Эти нарушения сопровождались изменением вегетативной нервной системы в виде повышения вклада церебральных эрготропных и симпатических влияний, снижением тонуса и реактивности парасимпатического отдела, недостаточным вегетативным обеспечением.

Нейропсихологическое тестирование определило умеренные нарушения концентрации и поддержания устойчивого внимания, а также ухудшение мне-

стических функций нейродинамического и регуляторного характера.

У больных с отягощенным перинатальным анамнезом по данным доплерографии определялось нарушение мозговой гемодинамики в вертебробазилярном бассейне в виде снижения пиковой систолической (18,6%) и конечной диастолической скорости (25,6%), а также повышение индекса резистентности на 8,7%, более выраженное на экстракраниальном уровне.

При ЭЭГ исследовании обнаружены изменения, характерные для нарушения деятельности корково-подкорковых механизмов, дисфункции неспецифических срединных структур, снижения активирующих влияний и вовлечения в патологический процесс ствола головного мозга, влияющие на функциональное состояние головного мозга.

Нарастание нейровегетативной дисфункции в пубертатном периоде сопровождается развитием ишемически-гипоксических нарушений в головном мозге, приводящих к оксидантному стрессу, сопровождающемуся различными иммунологическими нарушениями. Для оценки состояния прооксидантной системы определяли уровень МДА и антиоксидантной – активность каталазы крови. О выраженности нейроиммунных и нейродегенеративных процессов судили по концентрации NSE и белка S100 в сыворотке крови (таблица 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что уровень МДА достоверно повышен на 19,1%, а уровень каталазы статистически значимо понижен в основной группе на 31,3% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что свидетельствовало об усилении процессов перекисного окисления липидов у больных с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС.

Таблица 2 – Показатели содержания каталазы и МДА, нейроспецифических белков у больных

Показатели	Контрольная группа(n=30)	Основная группа (n=112)
МДА, нмоль/мл	1,89±0,09	2,3±0,03*
Каталаза, нмоль/мл	13,8±0,9	9,5±0,5*
S100, нг/л	96,1±4,8	144,1±5,4*
NSE, мкг/л	9,1±0,6	8,6±0,4

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между показателями основной и контрольной группы.

Окисидативный стресс играет роль «пускового механизма», оказывая негативное влияние на целостность и функционирование клеток. В связи с чем содержание белка S100 в основной группе было в 1,5 раза выше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Проанализирована зависимость между выраженностью оксидативного статуса и степенью нейродегенеративного повреждения вещества мозга. Отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем каталазы и МДА ($r = -0,38$), умеренная отрицательная – между уровнем S100 и каталазой ($r = -0,41$), положительная умеренная – между белком S100 и МДА ($r = 0,34$). Также выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем S100 и NSE ($r = 0,45$).

Полученные зависимости могут свидетельствовать о ключевой роли оксидантного стресса в реакции повреждения гематоэнцефалического барьера и последующего нейроиммунного каскада. Выявленные нарушения оксидантно-антиоксидантных параметров при повышенной концентрации глиального белка S-100 и показателях нейроспецифической енолазы в пределах нормы свидетельствуют о компенсированной активации ПОЛ.

Анализ данных перинатального анамнеза, клинической картины, иммуно-биохимических и гемодинамических параметров позволил разработать алгоритм и компьютерную программу «NEURORISK» для диагностики, прогноза риска развития нейродегенеративных процессов у больных, перенесших перинатальное поражение ЦНС в пубертатном периоде.

Реабилитация больных с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС в пубертатном периоде

Мониторинг проводился до и после лечения (через 60 дней от начала лечения). У всех пациентов оценивались жалобы, проводилось неврологическое и нейропсихологическое тестирование (проба Шульте, тест «Заучивание 10 слов»), исследовали вариабельность ритма сердца, показатели оксидантного статуса и уровень нейроспецифических белков. В период применения данных схем другие препараты и физиопроцедуры не назначались. Транскраниальную электростимуляцию получали больные третьей и четвертой подгрупп, всего – 62 человека. У 2 (3,2%) больных наблюдались побочные эффекты (непереносимость, усиление головной боли), что привело к отмене. Динамика клинических проявлений отдаленных последствий

перинатального поражения ЦНС у больных в подгруппах на фоне реабилитационных мероприятий представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамики клинических проявлений отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков в подгруппах на фоне реабилитационных мероприятий

Неврологические симптомы	1 подгруппа (n=25)	2 подгруппа (n=28)	3 подгруппа (n=30)	4 подгруппа (n=32)
Головные боли	21(84%) 17(68%)	24(85,7%) 16 (57,1%)	25(83,3%) 7(23,3%)*#	27(84,4%) 5(15,6%)*&
Утомляемость	10(40%) 9(36%)	11(39,3%) 3(10,7%)*	13(43,3%) 10(33,3%)#	15(46,9%) 2(6,3%)*@
Дефицит внимания	15(60%) 13(52%)	13 (46,4%) 6 (21,4%)*	15(50%) 11(36,7%)	17(53,1%) 4(12,5%)*@
Непереносимость душных помещений, транспорта	13(52%) 12(48%)	12 (42,9%) 10(35,7%)	16(53,3%) 6(20%)*	16(50%) 3(9,4%)*&
Эмоциональная лабильность	10(40%) 9(36%)	12 (42,9%) 9(32,1%)	14(46,8%) 3(10%)*#	16(50%) 4(12,5%)*
Липотимии	11(44%) 9(36%)	13(46,4%) 3(10,7%)*	15(50%) 4(13,3%)*	14(43,8%) 1(3,1%)*
Кардиалгия	8(32%) 6(24%)	9(32,1%) 2(7,1%)*	11(36,7%) 4(13,3%)	10(31,3%) 0*@
Лабильность АД	7(28%) 7(28%)	7(25%) 6(21,4%)	7(23,3%) 3(10%)	9(28,1%) 2(6,3%)*
Парасомния	2(8%) 1(4%)	3(10,7%) 2(7,1%)	2(6,7%) 1(3,3%)	4(12,5%) 1(3,1%)
Гипервентиляционный синдром	5(20%) 5(20%)	5(17,9%) 4(14,3%)	6(20%) 2(6,7%)	5(15,6%) 1(3,1%)*
Обмороки	3(12%) 2(8%)	4(14,3%) 1(3,6%)	5(16,7%) 1(3,3%)	4(12,5%) 0*
Тики	7(28%) 7(28%)	6(21,4%) 5(17,9%)	6(20%) 3(10%)	8(25%) 2(6,3%)*
Повышение температуры тела	3(12%) 3(12%)	4(14,3%) 4(14,3%)	5(16,7%) 2(6,7%)	5(15,6%) 1(3,1%)
Энурез	2(8%) 2(8%)	1(3,6%) 1(3,6%)	3(10%) 2(6,7%)	3(9,4%) 1(3,1%)
Гиперактивность	4(16%) 4(16%)	5(17,9%) 5(17,9%)	5(16,7%) 1(3,3%)	6(18,8%) 3(9,4%)
Заикание	1(4%) 1(4%)	1(3,6%) 1(3,6%)	0 0	1(3,1%) 0

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – после лечения; надстрочные индексы показывают достоверность различия параметров в процессе лечения ($p < 0,05$) по критерию χ^2 : * отличие показателя первой подгруппы со второй, третьей, четвертой подгруппами; # отличие показателей второй и третьей подгруппы; & отличие показателей второй и четвертой подгруппы, @ отличие показателей третьей и четвертой подгруппы

Из приведенной таблицы видно, что реабилитационные мероприятия приводит-

ли к клиническому улучшению во всех подгруппах, однако его выраженность была неодинакова. Во второй подгруппе на фоне реабилитационных мероприятий достоверно реже стали встречаться проявления психовегетативного синдрома и синдрома дефицита внимания, в третьей – проявления психовегетативного синдрома и только в четвертой подгруппе достоверно уменьшились проявления психовегетативного, неврозоподобного синдрома и синдрома дефицита внимания.

На фоне разработанных реабилитационных комплексов отмечалась статистически достоверная положительная динамика по нейропсихологическим тестам, результаты которых отражали улучшение нейродинамических функций: увеличение уровня внимания и оперативной памяти у пациентов всех подгрупп, однако более высокие показатели определялись в четвертой подгруппе: по таблицам Шульте среднее время отыскивания чисел на фоне лечения уменьшилось на 21%, достоверно увеличилось среднее количество непосредственно воспроизведенных слов по тесту «Заучивание 10 слов» – на 20,3% и отсрочено воспроизведенных слов – на 18%).

Реабилитационные мероприятия приводили к нормализации функции вегетативной нервной системы в виде повышения вегетативной реактивности, улучшения вегетативного обеспечения и адаптационных возможностей больных, более выраженных в 4 подгруппе. Комплекс реабилитационных мероприятий, включающий в себя транскраниальную электростимуляцию головного мозга и элькар, приводил к нормализации деятельности вегетативной нервной системы в виде улучшения вегетативного обеспечения за счет повышения тонуса симпатoadреналовой системы (прирост симпатико-парасимпатического соотношения (LF/HF) составил 506,4% при проведении ортостатической пробы) и вегетативной реактивности (K30:15 повысился на 29,8%).

Разработанные реабилитационные мероприятия приводили к улучшению мозговой гемодинамики в результате нормализации периферического сопротивления и скоростных показателей в вертебробазилярном бассейне, более выраженных в 4 подгруппе на экстракраниальном уровне (снижение индекса резистентности на 10% и увеличение пиковой систолической (28,1%) и конечной диастолической скоростей (на 27,6%).

Исследование показателей оксидантного статуса и активности нейроспецифических белков на фоне реабилитационных мероприятий выявило положительную динамику, средние показатели иммуно-биохимических показателей на 60 день лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика иммуно-биохимических параметров на фоне реабилитационных мероприятий

Показатели	1 подгруппа (n=23)		2 подгруппа (n=26)		3 подгруппа (n=28)		4 подгруппа (n=29)	
	динамика	%	динамика	%	динамика	%	динамика	%
Каталаза, нмоль/мл	10,4 $\pm$ 1,1 11,3 $\pm$ 0,9	8,7	9,2 $\pm$ 0,6 10,7 $\pm$ 0,8	16,3	9,7 $\pm$ 0,9 10,8 $\pm$ 0,9	10,3	8,9 $\pm$ 0,55 11,3 $\pm$ 0,78*	27,0
МДА нмоль/мл	2,35 $\pm$ 0,04 2,29 $\pm$ 0,03	2,6	2,32 $\pm$ 0,04 2,16 $\pm$ 0,03*	46,9	2,36 $\pm$ 0,03 2,25 $\pm$ 0,04	4,9	2,38 $\pm$ 0,05 2,11 $\pm$ 0,03*	11,3
NSE кг/л	9,2 $\pm$ 1,1 9,0 $\pm$ 0,9	2,2	9,3 $\pm$ 0,7 7,2 $\pm$ 0,4	2,7	8,7 $\pm$ 0,9 8,3 $\pm$ 0,8	1,6	8,8 $\pm$ 0,6 7,8 $\pm$ 0,7	12,8
S100нг/л	131,9 $\pm$ 7,1 125,2 $\pm$ 6,9	5,1	138,9 $\pm$ 7,2 119,1 $\pm$ 6,6*	14,2	129,9 $\pm$ 6,1 121,7 $\pm$ 6,8	6,3	147,9 $\pm$ 6,3 113,7 $\pm$ 7,1*	23,1

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – после лечения; надстрочные индексы показывают достоверность различия параметров в процессе лечения (* $p < 0,05$) при сравнении показателей до и после лечения по критерию Уилконсона.

Из таблицы следует, что у пациентов первой и третьей подгрупп на фоне лечения отмечалась лишь тенденция к нормализации оксидантного статуса ($p > 0,05$), а во 2 и 4 подгруппах эти изменения были статистически достоверны, более выраженные в 4 подгруппе в виде повышения активности антиоксидантной системы (увеличение активности каталазы на 27%) и снижения активности оксидантной системы (снижение уровня МДА на 11,3%). Нормализация оксидантного статуса способствовала уменьшению концентрации нейроспецифических белков, особенно у пациентов 4 подгруппы (белок S100 снизился на 23,1%) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нормализации деятельности клеток астроглии, выполняющих трофическую функцию.

Была проанализирована взаимосвязь между величиной риска развития хронизации процесса в нервной ткани и параметрами оксидантно-антиоксидантного ста-

туса, нейроспецифических белков, перинатальных факторов с использованием корреляционного анализа. Выявлена сильная корреляционная связь уровня белка S100 ($r=0,72$), умеренная корреляционная связь параметров оксидантно-антиоксидантной системы (МДА, $r=0,34$ и каталаза, $r=-0,39$), слабая корреляционная связь перинатальных факторов (хроническая фетоплацентарная недостаточность ($r=0,28$), гестоз ($r=0,22$), оценка по шкале Апгар при рождении $r=0,29$) и риска развития нейродегенеративных процессов, которые могут быть использованы в качестве предикторов хронизации процессов нервной ткани.

Вычленение предикторов эффективности лечения подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС осуществлялось с помощью регрессионного анализа, которому предшествовала процедура нормирования и центрирования показателей, что делает более информативными коэффициенты регрессионного уравнения (таблица 5). В этом случае можно получить более полное представление о доле влияния того или иного показателя в общей картине благоприятной динамики состояния пациента в процессе лечения.

Таблица 5 – Регрессионные модели оценки предикторов эффективности комплексного лечения отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков ($Y=k_1X_1+ k_2X_2+ \dots +k_nX_n$)

Показатели	Коэффициенты уравнения линейной регрессии (k)	
	1 подгруппа	4 подгруппа (базисная терапия+транскраниальная электростимуляция+элькар)
S100	-0,36*	-0,44*
каталаза	+0,14*	+0,20*
МДА	-0,17*	-0,19*
NSE	-0,10	-0,06
Ri	-0,01	-0,12*
K %	-0,05	-0,22

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность значений коэффициента регрессионного уравнения.

В целом полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что максимальная эффективность реабилитации нейродегенеративных процессов у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС от-

мечается у тех больных, у которых наблюдались в исходном значении минимальные нарушения параметров оксидантно-антиоксидантного статуса, нейроспецифических белков и гемодинамических показателей.

Для прогноза риска развития нейродегенеративных процессов у больных, перенесших перинатальное поражение нервной системы, была создана компьютерная программа «NEURORISK» (технологическая платформа «1С: Предприятие 8.3»). Возможно использование программы онлайн через любой веб-браузер, что значительно облегчает доступ к ней.

Программа состоит из 5 модулей:

1. Модуль «Информационная база». Позволяет хранить все списки пациентов и результаты обследований.

2. Модуль «Расчет». В данном модуле на основании накопленной статистики и базы экспертных знаний производится расчет риска развития нейродегенеративных процессов, на основе сочетанной оценки перинатальных факторов, а также лабораторных иммуно-биохимических параметров и показателей церебральной гемодинамики.

3. Модуль «Рекомендации». Данный модуль представляет собой объяснительную компоненту, работающую на базе экспертных оценок.

4. Модуль «Поиск и фильтрация». Предусматривает поиск по базе данных, возможность сохранения результатов и выбор по списку данных уже обследованных пациентов.

5. Модуль «Отчеты». Позволяет формировать обобщенную и/или выборочную информацию из информационной базы. Все отчеты и печатные формы готовы для вывода на печать или сохранения в файл.

Для контроля эффективности реабилитационных мероприятий у больных, перенесших перинатальное поражение нервной системы, на базе разработанной компьютерной программы «NEURORISK» была создана программа «NEURORISK-CONTROL» (технологическая платформа «1С: Предприятие 8.3»). В этой программе дополнительно вводятся результаты психологических тестов, комплекс реабилитационных мероприятий. Расчет эффективности реабилитационных мероприятий проводится на основе изменений параметров мозговой гемодинамики, показателей психологических тестов, результатов лабора-

торных иммуно-биохимических исследований. На экран выводятся показатели эффективности по каждому параметру в процентах, рассчитываемые автоматически. Нижней строкой после всех параметров выводится риск развития нейродегенеративных процессов в динамике. Для большей наглядности процентные изменения параметров и риска представлены в диаграммах (рисунок 2).

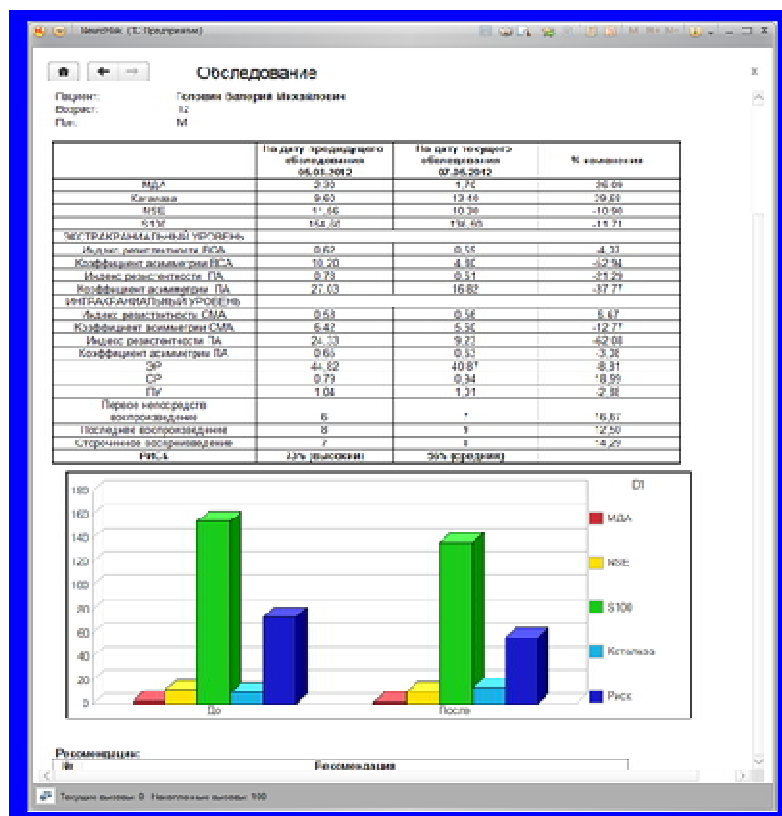


Рисунок 2 – Вид монитора ввода данных проведенного комплекса реабилитационных мероприятий и дальнейших рекомендаций по ведению

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что реабилитационный комплекс, включающий воздействие транскраниальной электростимуляции и энерготропного препарата элькар у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС по конечной эффективности достоверно превосходил действие одной транскраниальной электростимуляции и одного энерготропного препарата.

В итоге, при сочетании двух факторов происходило суммирование эффектов: вызываемые транскраниальной электростимуляцией – нормализация психофизиологического статуса, сосудо-корригирующее, анальгетическое действие, стимулирование процессов репарации за счет повышения уровня β -

эндорфинов, дополнялись воздействием элькара на энергетический метаболизм клетки, что усиливало и потенцировало их лечебные эффекты.

Разработанный метод комплексного воздействия транскраниальной электростимуляции и элькара является высокоэффективным и патогенетически обоснованным при лечении больных с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС, что позволяет рекомендовать его для использования в широкой клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное применение транскраниальной электростимуляции и энерготропного препарата (элькар) в комплексе реабилитационных мероприятий у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС способствует нивелированию неврологической симптоматики (психовегетативного, неврозоподобного синдрома и синдрома дефицита внимания), улучшению когнитивных функций - внимание – на 21,0% (по таблицам Шульте), кратковременная память – на 20,3% и долговременная – на 18% (по тесту «Заучивание 10 слов»).

2. Комплексное применение транскраниальной электростимуляции и энерготропной терапии оказывает положительное влияние на состояние вегетативной регуляции (повышает парасимпатический тонус, улучшает вегетативное обеспечение) и нормализует гемодинамику в вертебробазилярном бассейне: снижает индекс резистентности на 10%, увеличивает пиковую систолическую (28,1%) и конечную диастолическую (на 27,6%) скорость кровотока. Разработанный комплекс повышает антиоксидантный (активность каталазы на 28,7%) и снижает оксидантный статус (МДА на 11,3%), что способствует уменьшению процессов нейродегенерации астроглии (белок S100 на 21,8%).

3. На основании полученных результатов разработан алгоритм и компьютерная программа «NEURORISK» для диагностики риска развития нейродегенеративных процессов у подростков, перенесших перинатальные поражения головного мозга. Показатели, характеризующие функциональное состояние астроглии (S100, $r=0,72$) и оксидантно-антиоксидантной системы (МДА, $r=0,34$ и каталаза, $r=-0,39$), перинатальные факторы (ХФПН ($r=0,28$), гестоз ($r=0,22$),

оценка по шкале Апгар при рождении ($r=0,29$), достоверно взаимосвязаны с данными риска развития нейродегенеративных процессов и могут быть использованы в качестве предикторов риска хронизации процессов нервной ткани.

4. Для контроля результативности реабилитационных мероприятий, включающих комплексное применение транскраниальной электростимуляции и энерготропную терапию, у подростков с риском развития нейродегенеративных процессов разработана компьютерная программа «NEURORISK-CONTROL» на основе выявленных предикторов эффективности лечения: параметры оксидантно-антиоксидантной системы (активность каталазы и МДА), показатели мозговой гемодинамики (индекс резистентности и коэффициент асимметрии кровотока), уровень нейронспецифических белков сыворотки крови (белок S100).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для коррекции неврологических нарушений и иммуно-биохимических параметров, а также предотвращения развития нейродегенеративных процессов у больных с отягощенным перинатальным фоном в пубертатном периоде целесообразно использовать комплекс реабилитационных мероприятий, включающий энерготропный препарат (элькар) и транскраниальную электростимуляцию.

2. Разработанную и апробированную компьютерную программу «Оценка риска развития нейродегенеративных процессов у подростков (NEURORISK)» на основе алгоритма целесообразно использовать для диагностики и прогноза в детских ЛПУ.

3. Для мониторинга и оценки эффективности реабилитационных мероприятий по предотвращению развития нейродегенеративных процессов у больных с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС рекомендуется использовать разработанную компьютерную программу «NEURORISK-CONTROL».

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Серикова, И.Ю. Особенности клинических проявлений вегетососудистой дистонии у детей в пубертатном периоде [Текст] / И.Ю. Серикова, Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, Е.М. Печенина // Естественные и технические науки. – 2010. – № 5 (49). – С. 202-206.

2. Серикова, И.Ю. Состояние вегетативной регуляции у подростков с вегетососудистой дистонией по данным КИГ [Текст] / И.Ю. Серикова, Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, В.В. Елисеев, Т.Ю. Серикова // Естественные и технические науки. – 2011. – № 1 (51). – С. 99-104.
3. Серикова, И.Ю. Иммуно-биохимические изменения у больных с синдромом вегетативной дистонии в пубертатном периоде [Текст] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер // Известия Алтайского государственного университета. – 2011. – № 3/2 (71). – С. 45-48. – (Биологические науки).
4. Серикова, И.Ю. Изменение содержания нейроспецифических белков в крови у детей с вегетососудистой дистонией в пубертатном периоде [Текст] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер // Актуальные вопросы неврологии : 11-я межрегиональная науч.-практ. конф. с обсуждением смежных вопросов неврологии и лучевой диагностики, 22-24 ноября 2011 года. – Новосибирск, 2011. – С. 160.
5. Серикова, И.Ю. Влияние эльcara на изменение параметров оксидантного статуса подростков с вегетососудистой дистонией [Текст] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер // Актуальные вопросы профилактики терапевтических заболеваний с подросткового возраста : сб. тез. Сибирской науч.-практ. конф., 29 ноября 2011г. Новосибирск. – Новосибирск, 2011. – С. 76-77.
6. Серикова, И.Ю. Клиника пароксизмальных состояний у подростков с вегетососудистой дистонией [Текст] / И.Ю. Серикова, Г.И. Шумахер // Материалы юбилейно-практической конференции, посвященной 25-летию факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов «Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов – практическому здравоохранению». – Барнаул, 2011. – С. 263-267.
7. Серикова, И.Ю. Лабораторные маркеры отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков [Электрон. ресурс] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер // Медицина и образование в Сибири [Электрон. журнал]. – 2013. – № 2. – Режим доступа : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=962.
8. Серикова, И.Ю. Иммуно-биохимические маркеры поражения нервной систе-

мы у подростков с отдаленными последствиями перинатальной патологии ЦНС [Электрон. ресурс] / И.Ю. Серикова, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер // Медицина и образование в Сибири [Электрон. журнал]. – 2014. - № 2. – Режим доступа : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1297.

9. Оценка риска развития нейродегенеративных процессов у подростков (NEURORISK): Свидетельство о гос. регистрации прогр. для ЭВМ №2014611502 Российская Федерация / И. Ю. Серикова, Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, А. С. Авдеев. – № 2013660357; заявлено 11.11.2013; опубл. 20.02.2014; зарегистрировано 04.02.2014 в Офиц. бюл. Программы для ЭВМ. Базы данных. Топология интегральных микросхем №2(88).

10. Контроль эффективности реабилитационных мероприятий и прогноза риска развития нейродегенеративных процессов (NEURORISK-CONTROL) : Свидетельство о гос. регистрации прогр. для ЭВМ №2014662513 Российская Федерация / И. Ю. Серикова, Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, А. С. Авдеев; заявлено 14.10.2014; опубл. 20.12.2014; зарегистрировано 1.12.2014 в Офиц. бюл. Программы для ЭВМ. Базы данных. Топология интегральных микросхем №12(98).

Список использованных сокращений.

NSE – нейроспецифическая енолаза

S100 – белок S100

МДА – малоновый диальдегид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ЦНС – центральная нервная система