

УДК 616.831-005.1-053.31-08+618.33-008.92

*Г.А.Иваничев, Е.В.Левитина, М.М.Миннибаев***ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ
С ГИПОКСИЧЕСКИМИ ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ***Казанская государственная медицинская академия последипломного образования,
Тюменская государственная медицинская академия,
Казанский государственный медицинский университет*

Резюме. Проведены проспективное наблюдение и клинико-биохимическое обследование 252 доношенных новорожденных с перинатальной гипоксической энцефалопатией и 55 детей с внутричерепными кровоизлияниями от неонатального периода до одного года. Определена роль перинатальных факторов риска в формировании патологии, а также зависимость клинических проявлений от характера гипоксии (острая, хроническая, сочетанная) и периода заболевания. Выявлена взаимосвязь нарушений активности ферментов трансмембранного транспорта электролитов и уровня кальция в тромбоцитах с характером, степенью тяжести, клиническими синдромами, течением патологического процесса. Установлены снижение активности Ca^{2+} -АТФазы и повышение уровня внутриклеточного кальция у больных с хроническим и сочетанным характером гипоксии. Обоснована клиническая и биохимическая эффективность применения антагонистов кальция (нимодипина) у детей с перинатальными гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС.

Г.А.Иваничев, Е.В.Левитина, М.М.Миннибаев

ЯНА ТУГАН БАЛАЛАРДА БАШ СӨЯГЕ ЭЧЕНДӨГЕ
ГИПОКСИК КАН САВУНЫ ДӨВАЛАУДА АНТОГЕНИСТ
КАЛЬЦИЙНЫ КУЛЛАНУНЫ ПАТОГЕНЕТИК НИГЕЗЛӘУ

Тулысынча карында йөртелеп тудырылган перинталь гипоксик энцефалопатияга 252 бала һәм эчке баш сөягенә кан сауган неонаталь вакыттан бер яшькә кадәр булган 55 бала проспектив күзәтелгән һәм алар клиник-биохимик тикшерүләр узган. Патологияне формалаштыруда перинталь факторга дучар булу роле, шулай ук клиник барлыкка килүләрнең гипоксия характерына (каты авыру, хроник, катнаш) һәм чирләү вакытына бәйлә булуы билгеләнгән. Электролитларның трансмембран транспорты ферментларының активлыгы булуы һәм тромбоцитларда характер, авырлык дәрәжәсе, клиник синдром, патологик процессының барышы белән кальций дәрәжәсе бозылуының үзара бәйләнеше ачыкланган. Гипоксиянең хроник һәм катнаш төрә белән авырчуларда Ca^{2+} -АТФазларның активлыгы һәм кимүе кальцийның тукумара дәрәжәсе артуы билгеләнгән. Үзәк нерв системасы перинталь гипоксик-геморрагик зарарланган балаларда кальцийның (нимодипин) антагонистларын куллануның клиник һәм биохимик нәтижеләргә нигезләнгән.

G.A.Ivanichev, E.V.Levitina, M.M.Minnibaev

**PATOGENETIC MOTIVATION OF USING THE CALCIUM
ANTAGONISTS IN TREATMENT HYPOXIC INTRACRANIAL
HEMORRHAGES IN NEWBORNS**

The prospective observation, clinical and biochemical examination of 252 mature infants with perinatal hypoxic

encephalopathy from neonatal period till 1 years old and 55 infants with intracranial hemorrhages were carried out. The role of perinatal risk factors in the pathological forming as well as the dependence of clinical manifestations from hypoxia character (acute, chronic, combined) and the disease period was determined. The interrelation of disturbances of enzyme transmembrane transport of electrolytes activity and the level of intracellular calcium in thrombocytes with the character, degree of the severity, clinical syndromes and course of pathological process was revealed. The decrease of Ca^{2+} -ATPase activity and increase of the level of intracellular calcium in patients with the chronic and combined character of hypoxia was noted. Clinical and biochemical efficiency of calcium antagonists (nimodipine) in children with perinatal hypoxic and hemorrhagic CNS disturbances was determined.

Перинатальные гипоксические поражения мозга у новорожденных относятся к числу самых актуальных проблем педиатрической неврологии [10, 5]. Высокая смертность и тяжесть медико-социальных последствий заставляют искать новые подходы к ранней диагностике поражений головного мозга у детей высокой группы риска с целью разработки оптимальных вариантов лечебно-диагностической тактики [9].

Основной причиной возникновения внутричерепных кровоизлияний у доношенных детей является гипоксия (65%), у остальных отмечается сочетание травматически-гипоксического воздействия [6]. Перинатальная гипоксия вызывает нарушение сосудистой ауторегуляции. Изменения системного давления, выходящие за пределы ауторегуляторного плато, приводят к тому, что мозговой кровоток становится зависимым от колебаний системного артериального давления. При его нарастании мозговой кровоток увеличивается, что может способствовать развитию кровоизлияний [4, 19]. Внутричерепные кровоизлияния встречаются у доношенных детей, по данным Е.И.Грант, в 7% случаев [16]; по данным Л.Я.Никулина, внутричерепные геморрагии имеют место у 15% доношенных [7]. Среди внутричерепных кровоизлияний у доношенных детей наиболее частыми являются кровоизлияния в желудочки, перивентрикулярные и субарахно-

идальные, реже встречаются паренхиматозные кровоизлияния. Интравентрикулярные кровоизлияния происходят в основном из сосудистых сплетений желудочков мозга либо сосудов герминального матрикса, сохранившихся в области передних рогов боковых желудочков, вокруг стенок сосудов мозга и области хвостатого ядра. Пери-, интравентрикулярные кровоизлияния (ПВК) в зависимости от степени тяжести могут полностью рассасываться, образовывать тромбы, субэпендимальные и порэнцефалические псевдокисты. Рассасывание внутрижелудочковых тромбов происходит постепенно в течение 5—6 недель. Наиболее характерным осложнением ПВК является постгеморрагическая вентрикуломегалия. В 15—23% случаев отмечается постепенное (за 21 сутки) нарастание кровоизлияния. В области паренхиматозного кровоизлияния в 75% случаев образуется порэнцефалическая псевдокиста. Тяжесть прогноза определяется наличием паренхиматозного кровоизлияния, длительностью прогрессирования вентрикуломегалии и сопутствующими расстройствами гипоксически-ишемического характера.

В настоящее время установлено, что любой патологический процесс имеет в своей основе нарушение структурно-функциональной организации клетки, и в первую очередь клеточных мембран, их рецепторного аппарата. Состояние клеточных мембран является одним из основных интегральных показателей состояния новорожденного в условиях гипоксического воздействия. В связи с этим целью биохимических исследований являлось изучение влияния характера перинатальной гипоксии (острой, хронической, сочетанной) на клинические проявления и структурно-функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у детей с перинатальными повреждениями ЦНС.

Проведены динамическое клиническое наблюдение и комплексное обследование 252 доношенных новорожденных с перинатальными повреждениями нервной системы и 55 детей с внутричерепными кровоизлияниями. Во всех анализируемых в данной работе случаях внутричерепные кровоизлияния имели гипоксический генез (травматические внутричерепные кровоизлияния не анализировались). Диагноз устанавливали на основании тщательного изучения состояния здоровья матери, анамнестических данных о характере течения беременности и родов, данных гистологического исследования плацентарной ткани, неврологического обследования детей в сопоставлении с данными нейровизуализационных

и функциональных методов обследования (нейросонография, компьютерная томография, электроэнцефалография, кардиоинтервалография). Ввиду недоступности нейрона для биохимических исследований в качестве модели использовали мембраны тромбоцитов, так как по характеру рецепторозависимой регуляции обмена ионов кальция они во многом схожи [11]. Изучали активность ферментов трансмембранного транспорта электролитов: Mg^{2+} -, Na^+ - K^+ -, Ca^{2+} -АТФазы [2, 18] и содержание общего интрацеллюлярного кальция в тромбоцитах.

Характер перенесенной гипоксии оценивали в соответствии с рекомендациями Г.М.Савельевой [12]. Ведущий неврологический синдром устанавливали по классификации Ю.А.Якунина [14]. Нейросонографическую диагностику внутричерепных кровоизлияний базировали на классификации пери- и интравентрикулярных (ПВК) кровоизлияний по М. I. Levene и L. C. Crespigny в модификации К.В.Ватолина [1]. Согласно этой классификации, выделяли ПВК I степени по зоне гиперэхогенности в нижнелатеральной части переднего рога или тела бокового желудочка, ПВК II степени — по гиперэхогенности и деформации контура сосудистого сплетения без расширения бокового желудочка, ПВК III степени — по наличию гиперэхогенных структур в полости желудочка (тромбы) и с его расширением, ПВК IV степени — по сочетанию внутрижелудочкового кровоизлияния с паренхиматозным (гиперэхогенная зона паренхимы, связанная с боковым желудочком).

Проведенные исследования подтвердили значимость перинатальных факторов риска для развития гипоксических повреждений нервной системы новорожденного. Так, острая гипоксия чаще возникала у новорожденных от матерей в возрасте до 25 лет, с относительно благополучным анамнезом, от первой беременности и родов, хроническая — от матерей старше 26 лет с отягощенным в 99% случаев соматическим анамнезом, преимущественно от второй и более беременности и родов. У матерей новорожденных с хронической и сочетанной гипоксией в 100% случаев была диагностирована фетоплацентарная недостаточность, причиной которой являлся гестоз при хронической гипоксии в 81% случаев, при сочетанной — в 72%. Анализ родовой деятельности показал, что чаще осложнения в родах имели женщины, родившие детей с острой и сочетанной гипоксией, при этом родовая слабость с последующим родоусилением отмечалась у 70% из них. Острой гипоксии были

подвержены в основном дети с крупной массой тела. Хроническая гипоксия в 68% случаев способствовала замедлению роста и развития плода. Превалирующими при всех вариантах гипоксии у доношенных детей являлись морфологические изменения ишемического характера (71%), гипоксически-геморрагический характер поражения ЦНС диагностирован у 11% детей, причем в 57,8% — при воздействии хронической гипоксии. Отсутствие морфологических изменений имело место у 18% обследованных.

Комплексное клинико-нейросонографическое обследование в остром периоде внутричерепных кровоизлияний не выявило клинически “немых” форм патологии. Частота клинических синдромов острого периода пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у доношенных детей в зависимости от тяжести патологии представлена в табл. 1. В остром периоде доминировали синдром угнетения (25%), гипертензионный синдром (24%) и синдром двигательных расстройств — СДР (22%). ПИВК I степени клинически проявлялись синдромами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (ПНРВ) и вегетативно-висцеральных дисфункций (ВВД), ПИВК II степени — широким спектром неврологических расстройств с доминированием синдромов угнетения ЦНС и внутричерепной гипертензии, ПИВК III степени — синдромом угнетения ЦНС, ПИВК IV степени — доминированием в остром периоде гипертензионного синдрома.

К концу раннего восстановительного периода (третий месяц жизни) ведущим неврологическим синдромом был синдром двигательных расстройств (55%). По нейросонографической картине при этом синдроме с одинаковой частотой выявлялись тромбы, кисты

сосудистого сплетения и вентрикуломегалия. Нормализации клинических проявлений к этому возрасту была достигнута у 12% больных детей, к 6 месяцам — у 36% детей. В этом возрасте в клинической картине заболевания доминировали синдром двигательных расстройств (36%) и синдром задержки психомоторного развития (35%). К 6 месяцам жизни нейросонографические показатели нормализовались у 53% детей. К концу первого года жизни благоприятный исход заболевания с нормализацией неврологической симптоматики имели 61% обследованных; нейросонографические изменения отсутствовали у 69% детей, перенесших внутричерепные пери- и интравентрикулярные кровоизлияния.

По данным компьютерной томографии мозга, проведенной на 5–6-й день жизни 32 новорожденным с тяжелой степенью перинатальной энцефалопатии, субарахноидальное кровоизлияние имело место у 31% из них, кровоизлияние в вещество мозга — у 9,4%, кровоизлияние в вещество мозга с прорывом в субарахноидальное пространство — у 6,3%, снижение плотности вещества головного мозга — у 15,6%, аномалии развития — у 22,4%. У 15,6% детей изменения отсутствовали. Клиническое течение субарахноидальных кровоизлияний проявлялось синдромами возбуждения с гиперестезией и острой внутричерепной гипертензией в 100% случаев, судорогами — в 41,7%, глазовдвигательными расстройствами — в 75%, вегетативными нарушениями — в 100%. По данным электроэнцефалографического обследования, максимальное превалирование неблагоприятных паттернов имелось при хроническом варианте гипоксического воздействия. Исследование состояния вегетативного гомеостаза у новорожденных выявило преоб-

Таблица 1

Частота клинических синдромов острого периода пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у доношенных новорожденных в зависимости от тяжести патологии

Клинический синдром	Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния (абс./отн.)				
	I степени	II степени	III степени	IV степени	Всего
Синдром угнетения ЦНС	—	5 (0,23)	8 (0,33)	1 (0,14)	14 (0,25)
Гипертензионный синдром	—	5 (0,23)	5 (0,21)	3 (0,43)	13 (0,24)
СДР	—	4 (0,18)	6 (0,25)	2 (0,29)	12 (0,22)
Синдром ПНРВ	1 (0,5)	4 (0,18)	1 (0,04)	—	6 (0,11)
Синдром ВВД	1 (0,5)	3 (0,14)	1 (0,04)	—	5 (0,09)
Судорожный синдром	—	1 (0,05)	3 (0,13)	1 (0,14)	5 (0,09)
Итого	2 (1,0)	22 (1,0)	24 (1,0)	7 (1,0)	55 (1,0)

ладание симпатического типа регуляции в течение всего неонатального периода. Максимальное напряжение симпатического звена наблюдалось в остром периоде у новорожденных с хроническим и сочетанным характером гипоксии.

В развитии перинатальных гипоксических повреждений мозга в настоящее время немаловажное значение отводится избыточному накоплению внутриклеточного кальция, уровень которого контролируется ферментами трансмембранного транспорта (Mg^{2+} -, Na^+--K^+ -, Ca^{2+} -АТФазы). Установлено, что активность ферментов у новорожденных, перенесших острую гипоксию, в целом характеризуется комплексом адаптивных изменений, и начальное повышение активности ферментов сменяется их стабилизацией к концу неонатального периода. Тяжелая степень хронической гипоксии способствовала в остром периоде угнетению активности всех анализируемых ферментов. К концу неонатального периода данная тенденция сохранялась, что свидетельствовало о более глубоких нарушениях структурно-функциональной организации клеточных мембран у детей, перенесших хроническую гипоксию. У новорожденных с сочетанной гипоксией в начале неонатального периода активность Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФазы повышалась, что было более характерно для острого процесса и свидетельствовало о наличии определенного резерва адаптивных возможностей организма новорожденного. Однако к концу неонатального периода отмечалось истощение функциональных возможностей всех анализируемых ферментов, что проявлялось более низкой их активностью. Таким образом, несмотря на относительную стабилизацию показателей в раннем неонатальном периоде, новорожденные, перенесшие гипоксическое воздействие сочетанного характера, представляют группу высокого риска по формированию в дальнейшем органической неврологической патологии. Полученные данные свидетельствуют также о необходимости избирательного подхода к лечению новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС. Так, больным, перенесшим острый гипоксический стресс, с сохранностью кальциевого насоса, назначение антагонистов кальция нецелесообразно.

Анализ зависимости активности ферментов трансмембранного транспорта от клинических проявлений патологии в остром периоде выявил, что у новорожденных с синдромом внутричерепной гипертензии отмечается достоверное снижение Na^+--K^+ -АТФазы. Возможно, этот факт является решающим в формирова-

нии этого синдрома, поскольку избыток ионорацеллюлярного натрия, возникающий вследствие снижения активности натриевого насоса, приводит к внутриклеточному отеку с соответствующими клиническими проявлениями. Наиболее выраженные изменения активности ферментов в форме их тотального снижения были выявлены у новорожденных с синдромом угнетения, который доминировал в остром периоде хронической гипоксии тяжелой степени. Синдром двигательных расстройств был ведущим клиническим проявлением острого периода сочетанного гипоксического воздействия тяжелой степени и характеризовался выраженным снижением активности Ca^{2+} -АТФазы.

Анализ зависимости активности ферментов трансмембранного транспорта от исходного вегетативного тонуса показал, что парасимпатическое обеспечение вегетативных функций характеризуется более благоприятными показателями анализируемых ферментов. В указанной группе была более высокая, чем у детей с симпатикотонией, активность Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФаз. Напряжение симпатического звена вегетативной регуляции в периоде ранней адаптации новорожденного, реализуясь на мембранном уровне, вызывает их структурно-функциональную дезорганизацию. Это обуславливает необходимость включения в состав комплексной терапии перинатальных гипоксических повреждений препаратов, стабилизирующих функциональное состояние вегетативной нервной системы.

В динамике восстановительного периода биохимические параметры анализировали в 2 группах детей. 1-ю группу составили дети с наличием неврологических проявлений патологии в форме синдрома двигательных расстройств, внутричерепной гипертензии, судорожного синдрома, 2-ю — дети, у которых не было неврологических проявлений патологии. У детей 1-й группы в течение первого года жизни активность всех анализируемых ферментов сохранялась на низком уровне. Угнетению активности Ca^{2+} -АТФазы соответствовало повышение уровня внутриклеточного кальция на всех этапах патологического процесса. У детей 2-й группы активность ферментов трансмембранного транспорта в динамике восстановительного периода компенсаторно повышалась, причем максимально в раннем восстановительном периоде (первые 3 месяца жизни). Рост функциональной активности Ca^{2+} -АТФазы способствовал нормализации кальциевого метаболизма в клетке, и его содержание практически соответствовало контрольным значениям.

Исходя из установленных в настоящей работе особенностей метаболизма кальция, связанного с накоплением его в интрацеллюлярном пространстве, и тенденции к снижению активности Са-АТФазы, мы изучали клинико-биохимическую эффективность блокатора кальциевых каналов нимодипина (фирменное название "нимотоп"). Тормозя поступление кальция внутрь клеток через медленные каналы в начале фазы реполяризации мембраны, блокаторы кальциевых каналов восстанавливают клеточный метаболизм и препятствуют локальному воздействию спазмогенных агентов в зоне постишемической вазоконстрикции [10, 14]. Особенно отчетливо действие нимотопа проявляется в случае спазма сосудов головного мозга на фоне внутричерепных кровоизлияний [13].

Эффективность препарата анализировали у 17 детей с гипоксическими внутричерепными кровоизлияниями. Группу сравнения составили 17 детей с аналогичными проявлениями патологии и сопоставимыми данными анамнеза, получавших традиционную терапию. Препарат назначали с 5—7-го дня жизни перорально в дозе 15 мг/сутки на 3 приема в течение 45 дней. Оказалось, что у детей, леченных нимотопом, неврологическая симптоматика к возрасту 3 месяцев купировалась значительно чаще, чем у детей, получавших традиционную терапию (табл. 2). По результатам нейросонографии, полная нормализация ультразвуковой картины с отсутствием следов внутрижелудочковых кровоизлияний к возрасту 3 месяцев выявлена у 47% детей (в группе контроля — у 24%). По данным катамнестических исследований, у детей, получавших нимотоп, в 2 раза чаще, чем в группе контроля, отмечался регресс неврологической симптоматики ко второму полугодию жизни.

Таблица 2

Показатели клинической эффективности использования нимотопа у детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями гипоксического генеза

Показатели	Частота признаков на фоне терапии (абс./отн.)	
	группа контроля	получавшие нимотоп
Отклонения в неврологическом статусе к 3 месяцам	16 (0,94)	11 (0,65)
Динамика УЗИ мозга к 3 месяцам жизни:		
полная нормализация	4 (0,24)	8 (0,47)
единичные тромбы на сосудистом сплетении	3 (0,17)	4 (0,24)
мелкие кисты сосудистого сплетения	6 (0,35)	3 (0,17)
неструктурность сосудистого сплетения	3 (0,17)	1 (0,05)
деформация желудочков	4 (0,24)	1 (0,05)
вентрикуломегалия	8 (0,47)	6 (0,35)
<i>Итого</i>	<i>17 (1,0)</i>	<i>17 (1,0)</i>

Благоприятное клиническое действие нимотопа подтверждено его нормализующим влиянием на структурно-функциональное состояние мембран тромбоцитов. Терапия с применением нимотопа у детей с гипоксически-геморрагическим поражением нервной системы способствовала повышению функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта, в частности Са²⁺-АТФазы, что закономерно приводило к снижению внутриклеточного кальция в конце курса лечения (табл. 3).

Таким образом, патогенетическая роль ферментов трансмембранного транспорта и внут-

Таблица 3

Активность ферментов трансмембранного транспорта и внутриклеточного кальция тромбоцитов при включении нимотопа в состав терапии гипоксически-геморрагических энцефалопатий у детей (M±m)

Показатели (мкмоль час/мг белка)	Группы детей		
	здоровые	группа контроля	получавшие нимотоп
Na ⁺ —K ⁺ -АТФ-аза	0,340±0,031	0,259±0,021	0,347±0,030**
Mg ²⁺ -АТФ-аза	0,490±0,085	0,30±0,033*	0,590±0,050**
Ca ²⁺ -АТФ-аза	0,748±0,040	0,503±0,053*	1,19±0,19** *
Интрацеллюлярный кальций	0,039±0,003	0,050±0,005	0,036±0,003**

*Достоверность статистических различий показателей в группе здоровых и больных детей (p<0,05).

**Достоверность статистических различий показателей у детей, получавших нимотоп, и группы контроля (p<0,05).

риклеточного кальция как в остром, так и в восстановительном периоде перинатальных энцефалопатий у детей четко взаимосвязана с тяжестью клинических проявлений патологии. Кальций-зависимые патологические механизмы, возникнув в остром периоде гипоксического воздействия, перестраивают в последующем режим функционирования клетки таким образом, что даже без гипоксии становится возможным формирование устойчивых патологических систем в мозге [3]. Полученные данные свидетельствуют также о целесообразности пролонгированного применения в составе терапии гипоксических перинатальных повреждений мозга у детей антагонистов кальция, поскольку избыточное накопление кальция в клетке создает предпосылки для целого каскада патобиохимических реакций и, как следствие, приводит к некробиотическим изменениям клетки [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей.—М.: Видар, 1995.—120 с.
2. Казеннов А.М., Маслов М.Н., Шалободов А.Д. Исследование активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы в эритроците млекопитающих //Биохимия.—1984.—Т.49, вып. 7.—С.5—24.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство.—М.: Медицина.—1997.—352 с.
4. Кузнецова А.В., Бикчентаева Ф.А., Юсупова Г.З. Проблема пери-, интравентрикулярных кровоизлияний у доношенных новорожденных детей //Перинатальные повреждения нервной системы: Сб. науч. тр.—Уфа, 1996.—С.62—63.
5. Лицев А.Э. Роль перинатальной патологии в генезе минимальных мозговых дисфункций у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1995.—24 с.
6. Неижко Л.Ю., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Клинико-ультразвуковая характеристика пери-, интравентрикулярных кровоизлияний у новорожденных (проспективные исследования) // Журн. невропатол. и психиатр.—1990.—№ 8.—С.10—13.
7. Никулин Л.А., Бурундукова А.Е., Литвинова Г.В. Ранняя диагностика перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных высокой степени риска //Вопр. охраны материнства и детства.—1991.—№ 1.—С.11—14.
8. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель.—СПб., 1996.—276 с.
9. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Руководство для врачей.—СПб. и др: Питер, 2000.—224 с.
10. Петрухин А.С. Перинатальная неврология: предмет, задачи, перспективы развития //Материалы II съезда РСПМ “Перинатальная неврология”.—М., 1997.—С.37—38.
11. Пряникова Н.А., Духанин А.С., Стаховская Л.В. Влияние нимодипина на внутриклеточный уровень кальция и агрегацию тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом //Бюл. эксперим. биологии и медицины.—1996.—№ 3.—С.317—320.
12. Савельева Л.Г., Сичинава Л.Г. Гипоксические перинатальные повреждения ЦНС и пути их снижения // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.—1995.—№ 3.—С.19—23.
13. Слоан Т.Б. Успехи в решении проблемы защиты мозга //Вестник интенсивной терапии.—1993.—№ 1.— С.14—18.
14. Якунин Ю.А. Болезни нервной системы у детей раннего возраста.—М.: Медицина, 1979.—342 с.
15. Amcheslavski V.G., Sirovskiy E.B., Demchuk M.L., Levchenko L.I. Nimodihine in treatment of Brain Edema in Neurosurgical Patients //Intracranial Pressure IX /Ed. by H.Nagai, K.Kamiya, S.Ishii.—1994.—P.600—601.
16. Grant E.G. Neurosonography of the preterm neonate.—N.Y.: Springer-Verlag, 1986.—116 p.
17. Ishibashi H., Rhee J.S., Akaike N. Effect of nilvadipine on high-voltage activated Ca channels in rat CNS neurons //Neuroreport.—1997.—Vol. 8.—№ 4.—P.853—857.
18. Reinila M., Mac-Donald E., Salem N. Standardized Method for the determination of human erythrocyte membrane adenosine triphosphases //Anal. Biochem.—1982.—Vol. 124, № 1.— P.19—26.
19. Volpe J.J. Neurology of the Newborn.—Philadelphia: Saunders, 1995.

