

Применение метаболических препаратов для реабилитации новорожденных с церебральной ишемией

А. А. Джумагазиев¹, Л. Р. Рахимова²

¹ Астраханский государственный медицинский университет

² Детская городская поликлиника Управления здравоохранения администрации города Новороссийска

Цель исследования: оценить эффективность метаболической коррекции у доношенных новорожденных с церебральной ишемией под контролем некоторых показателей ферментного статуса лимфоцитов.

Дизайн: одномоментное поперечное исследование.

Материалы и методы. Проведена комплексная реабилитация доношенных новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС под контролем неврологического статуса, нейросонограммы (НСГ), показателей активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) лимфоцитов периферической крови. В первой группе ($n = 32$) на фоне базисной терапии применяли Биотредин и Лимонтар, во второй ($n = 35$) — глицин и Лимонтар, в группе контроля ($n = 30$) дети получали только базисную терапию.

Результаты. На фоне приема метаболитов уже к 10-м суткам отмечалась быстрая нормализация неврологического статуса с более быстрой редукцией основных клинических симптомов. В возрасте 1 месяца частота патологических изменений на НСГ в первой группе составила 31,25%, во второй — 37,14%, в контроле — 46,67%. По достижении возраста 1 месяца клинического улучшения достигли 37,50%, 25,71% и 13,32% детей соответственно; 6 месяцев — 68,57%, 60,0% и 43,34%; 12 месяцев — 93,74%, 80,0% и 66,66%.

Только в первой группе отмечен переход психомоторного развития детей от угрозы задержки к возрастной норме: в I полугодии жизни интенсивной редукции подвергались повышенная двигательная активность и тремор, во II полугодии — мышечный гипертонус. В возрасте 1 года средний балл психомоторного развития детей в первой группе составил $27,28 \pm 0,38$, во второй — $26,66 \pm 0,64$, в контроле — $26,37 \pm 0,18$.

Заключение. Применение комбинации современных метаболических препаратов у новорожденных с церебральной ишемией с первых дней жизни позволяет восстановить энзиматическую структуру популяции клеток, активировать энергетический обмен, предотвратить прогрессирование церебральной гипоксии. Ноотропная направленность композиции препаратов уменьшает проявления ишемического стресса, способствует быстрой нормализации неврологического статуса, снижает риск отдаленных последствий заболевания.

Ключевые слова: новорожденные, церебральная ишемия, реабилитация, метаболиты, сукцинатдегидрогеназа, α -глицерофосфатдегидрогеназа.

Use of Metabolic Agents in Rehabilitation of Newborns with Cerebral Ischemia

A. A. Dzhumagaziev¹, L. R. Rakhimova²

¹ Astrakhan State Medical University

² Pediatric City Hospital, Directorate of Health Services, Administration of Novorossiysk

Study Objective: To evaluate the efficacy of using metabolic agents in full-term infants with cerebral ischemia as assessed by the levels of some lymphocytic enzymes.

Study Design: This was a one-stage, cross-sectional study.

Materials and Methods: A group of full-term newborns with perinatal CNS disorder due to hypoxia and ischemia underwent a comprehensive rehabilitation with an assessment of their neurological status, neurosonography (NSG) images and the activity of succinate dehydrogenase SDH and α -glycerophosphate dehydrogenase α -GPDH in peripheral-blood lymphocytes. Group I ($n = 32$) received background treatment in combination with Biotredin and Limontar, a Russian combination preparation containing succinic and citric acids. Group II ($n = 35$) received background treatment in combination with Glycine and Limontar. The control group ($n = 30$) was given only background treatment.

Study Results: As early as by Day 10, the groups receiving metabolic agents showed a faster normalization of neurological parameters and a faster reduction of the main clinical symptoms. In babies aged 1 month, abnormal NSG findings were observed in 31.25%, 37.14% and 46.67% of subjects in Group I, Group II, and the control group, respectively. By the age of 1 month, clinical improvement had been achieved in 37.50%, 25.71%, and 13.32% of babies, respectively. By the age of 6 months, the same result had been achieved in 68.57%, 60.0%, and 43.34% and by the age of 12 months in 93.74%, 80.0%, and 66.66% of babies, respectively.

Only in Group I, the threat for delayed motor and mental development disappeared and the babies developed as age-matched healthy subjects: excessive locomotor activity and tremor significantly reduced over the first 6 months of life, and the second half of the first year of life was marked by a considerable reduction in muscle hypertonicity. In babies aged 1 month, the mean score of motor and mental development was 27.28 ± 0.38 in Group I; 26.66 ± 0.64 in Group II, and 26.37 ± 0.18 in the control group.

Conclusion: In newborns with cerebral ischemia, combinations of modern metabolic agents, used from the first days of life, help restore the enzymatic profile of cell populations, activate the energy metabolism, and prevent worsening of cerebral hypoxia. The nootropic effects of these combinations reduce ischemic stress, facilitate rapid normalization of neurological parameters, and lower the risk of long-term sequelae.

Keywords: newborns, cerebral ischemia, rehabilitation, metabolites, succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase.

Одним из важных направлений реабилитации после перенесенных заболеваний с вовлечением ЦНС у детей является коррекция метаболических нарушений [3, 7].

Изучение ферментного статуса лимфоцитов позволяет выявить тесную корреляцию активности ферментов при различной степени функционального и метаболического напряже-

Джумагазиев Анвар Абдрашитович — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.
E-mail: anver_d@mail.ru
(Окончание на с. 64.)

ния организма [6]. В условиях дефицита кислорода фетальный мозг испытывает срыв гомеостатических механизмов с развитием значительных метаболических нарушений [8, 9]. В этой связи адекватным отражением выраженности дисметаболических процессов при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС и состоянии энергетического обмена митохондрий нейронов головного мозга является активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) лимфоцитов — окислительно-восстановительных ферментов, вовлеченных в челночный механизм между циклом Кребса и анаэробным гликолизом.

Одним из важных направлений реабилитации новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС является коррекция метаболических нарушений. Применение субстратов и кофакторов обмена способствует восстановлению метаболического статуса организма, повышению выработки энергии, реактивации ферментов. Есть данные о положительных результатах использования глицина у детей с перинатальным поражением ЦНС [4]. В то же время малоизученным остается вопрос о клинической эффективности Биотредина и композиций современных метаболических препаратов в реабилитации новорожденных.

Цель исследования: оценить эффективность метаболической коррекции у доношенных новорожденных с церебральной ишемией под контролем некоторых показателей ферментного статуса лимфоцитов. Работа проводилась в рамках НИР на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинико-прогностическое значение оценки иммуногенетического статуса у доношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию», выполненной аспирантом Л. Р. Рахимовой под научным руководством д. м. н., профессора А. А. Джумагазиева в ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Дизайн: одномоментное поперечное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования и варианты патогенетически обоснованной метаболической коррекции у доношенных новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

На первом этапе были изучены поражения головного мозга у 163 детей, перенесших перинатальную гипоксию. Характер поражений устанавливали на основании данных акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения беременности и родов у матери, а также результатов клинических методов обследования, изучения неврологического статуса и инструментального исследования (НСГ). При постановке диагноза использовалась классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, разработанная Н. Н. Володиным и соавт. [5].

Далее детально исследовали особенности ранней постнатальной адаптации у 84 новорожденных с церебральной ишемией I–II степени (*основная группа*) и 80 условно здоровых детей (*контроль*).

67 новорожденным с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС под контролем показателей активности СДГ и α -ГФДГ лимфоцитов периферической крови проведена

метаболическая коррекция препаратами метаболического ряда: Биотредин, Лимонтар, глицин.

Биотредин представляет собой комбинацию L-треонина и пиридоксина гидрохлорида. Препарат обладает дезинтоксикационным, противострессорным, ноотропным действием, регулирует тканевой обмен. L-треонин относится к классу незаменимых аминокислот. Пиридоксина гидрохлорид, трансформируясь в пиридоксаль-5-фосфат, в виде кофактора входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и переаминирование аминокислот, активно участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой кислоты, гистамина. Являясь средством метаболической коррекции, Биотредин восстанавливает активность ферментов, уравнивает распределение органелл по клетке, восстанавливает оптимальную энзиматическую структуру популяции клеток.

Лимонтар является комбинацией лимонной и янтарной кислот, принимающих непосредственное участие в окислительно-восстановительных реакциях цикла Кребса — конечного метаболического пути окисления углеводов в митохондриях. Субстраты обмена сукцинат и фумарат по принципу сдвига масс в каталитической реакции приводят к реактивации ферментов, повышению синтеза АТФ. Препарат повышает резистентность организма по отношению к гипоксии, воздействию тератогенных факторов, ионизирующего излучения, барбитуратов, симулирует иммунологические и репаративные процессы.

Глицин — это естественный метаболит широкого спектра действия, обладает противострессорным, ноотропным, антидепрессивным действием, является нейромедиатором тормозного типа. Глицин принимает участие в синтезе тканевых белков, желчных кислот, креатина, глутатиона, глюкозы. Его эссенциальная роль заключается в образовании δ -аминолевулиновой кислоты — предшественницы пуриновых нуклеотидов и гема. Кроме того, препарат проявляет свойства α -адренолитика, способен к конъюгации фенолов, альдегидов, азот- и серосодержащих соединений.

Перечисленные средства реабилитации применялись с 3 суток жизни в двух группах доношенных новорожденных с церебральной ишемией. *Первая группа* состояла из 32 детей, которым проводилась метаболическая коррекция Биотредином и Лимонтаром по два 10-дневных цикла с интервалом в 5 дней. Препараты назначались в возрастной дозировке из расчета 2 мг/кг на рассвете и закате с учетом циркадного ритма активности ферментов лимфоцитов.

Во *второй группе* (35 детей) базисную терапию дополняли глицином и Лимонтаром по той же схеме. Глицин назначался в дозировке 3 мг/кг, Лимонтар — из расчета 7,5 мг/кг.

Группа контроля состояла из 30 детей, получавших только базисную терапию: ноотропные препараты, седативные средства или дегидратационную терапию в зависимости от ведущего клинического синдрома.

Эффективность метаболической коррекции оценивали с учетом динамики основного заболевания, неврологического статуса пациентов (двигательной активности, безусловных рефлексов, мышечного тонуса), изменений на НСГ, активности ферментов лимфоцитов (СДГ, α -ГФДГ) по количеству гранул в одном лимфоците (Q — гр/лимф.). Были проанализированы особенности нервно-психического развития, степень отягощенности соматического статуса сопутствующими заболеваниями.

По завершении курса лечения проведено наблюдение за состоянием здоровья детей в течение первого года жизни.

Статистическую обработку данных выполняли методами вариационной статистики, основанными на определении средней арифметической (М), среднеквадратического отклонения (σ), средней арифметической ошибки (m), критерия Стьюдента. Для расчета статистических показателей использовали пакет специализированных прикладных программ статистической обработки STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., 2001).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию ($n = 163$), в раннем неонатальном периоде имели место гипоксические поражения ЦНС, структура которых была представлена церебральной ишемией ($n = 137$; 84,05%), внутричерепными кровоизлияниями ($n = 21$; 12,88%) и сочетанными ишемическими и геморрагическими поражениями ЦНС ($n = 5$; 3,07%).

Легкая (I) степень церебральной ишемии установлена у 41 из 84 новорожденных основной группы (48,81%). Неврологический статус 34 детей в первые дни жизни характеризовался синдромом возбуждения ЦНС, что проявлялось усилением спонтанной двигательной активности, мелкоамплитудным тремором подбородка, рук, раздраженным криком, оживлением врожденных и сухожильных рефлексов, беспокойным поверхностным сном. В отдельных случаях (7 детей) регистрировался синдром легкого угнетения ЦНС длительностью до 5–7 суток в виде мышечной гипотонии и гипорефлексии. При нейросонографическом исследовании изменения выявлялись лишь в единичных случаях и были представлены локальной гиперэхогенностью субкортикальных областей и умеренным увеличением размеров желудочков мозга.

У 43 (51,19%) были отмечены клинические проявления церебральной ишемии II степени. Тяжесть состояния у 16 детей определялась выраженным угнетением безусловнорефлекторной деятельности, снижением спонтанной двигательной активности, общей мышечной гипотонией. Кроме того, неврологический статус 27 новорожденных с церебральной ишемией II степени часто осложнялся признаками гипертензионного синдрома: резким двигательным беспокойством, пароксизмами вздрагиваний, «мозговым» криком, мышечной дистонией или гипертонусом, глазной симптоматикой. На НСГ выявлялись локальные субкортикальные и перивентрикулярные гиперэхогенные очаги в мозговой ткани, признаки перивентрикулярного отека, расширение боковых желудочков.

Таким образом, среди клинических вариантов церебральной ишемии I–II степени синдром возбуждения ЦНС регистрировался с частотой 40,48%, угнетения ЦНС — 27,38%, синдром внутричерепной гипертензии — в 32,14% случаев.

Все дети с церебральной ишемией испытали воздействие хронической внутриутробной гипоксии, причем 23,81% из них перенесли острую интранатальную асфиксию.

Гестационный возраст детей основной группы соответствовал 38–43 неделям и в среднем составлял 39,3 недели, в контрольной группе сроки гестации охватывали диапазон от 38 до 42 недель при среднем значении 39,1 недели ($p > 0,05$).

Масса тела при рождении у детей с церебральной ишемией находилась в пределах 2250–4600 г и в среднем составляла 3388 ± 136 г. У условно здоровых новорожденных этот параметр варьировал от 2950 до 4600 г при среднем значении 3801 ± 79 г ($p < 0,01$). Если в контроле на долю детей с массой тела в диапазоне 3000–4000 г приходилось 92,50%

случаев, то в основной группе — лишь 75,0% ($p < 0,01$). У детей с церебральной ишемией по сравнению с условно здоровыми в 4 раза чаще отмечалась масса тела менее 3000 г: 15,48% против 3,75% ($p < 0,02$). Статистически значимые различия выявлены также в отношении частоты встречаемости детей, крупных при рождении (с массой тела более 4000 г): в основной группе таких случаев было 9,52%, в контрольной — 3,75% ($p < 0,05$). Очевидно, что макросомия плода является потенциальным фактором неблагоприятного течения родов, развития интранатальной асфиксии и, как следствие, церебральных нарушений у новорожденного.

При проведении метаболической коррекции уже к 10-м суткам отмечалась выраженная активация дегидрогеназ, достигавшая наибольшей интенсивности в первой группе детей, где применялись Биотредин и Лимонтар (для СДГ: $Q = 18,39 \pm 0,33$, контроль — $15,32 \pm 0,86$, $p < 0,05$; для α -ГФДГ: $Q = 12,32 \pm 0,73$, контроль — $9,58 \pm 0,24$, $p < 0,05$). Кроме того, в первой группе исследования в наиболее полном объеме удалось достигнуть нормализации производных цитохимических параметров (для СДГ $Q = 18,39$; для α -ГФДГ $Q = 12,32$), что свидетельствовало об уравниваемости клеточных пулов, достаточном количестве лимфоцитов с типичной активностью СДГ и α -ГФДГ и их оптимальной разнородности.

На фоне приема метаболитов достигалась более выраженная положительная динамика неврологического статуса: темпы его нормализации были интенсивнее и быстрее происходило обратное развитие основных клинических симптомов заболевания. В частности, частота повышенной спонтанной двигательной активности после проведения метаболической коррекции в первой группе снизилась до 15,65% — в 3,1 раза ($p < 0,001$), во второй группе этот показатель уменьшился до 22,86% ($p < 0,02$). Угнетение двигательной активности у детей, получавших Биотредин и Лимонтар, подвергалось интенсивному обратному развитию и к окончанию курса лечения имело место у 12,50% детей (различия с исходными данными статистически значимы: $p < 0,05$). У новорожденных, которым назначались изолированная базис-терапия и ее сочетание с композицией глицина и Лимонтара, редукция этого симптома несколько запаздывала (23,33% и 22,86% соответственно). Частота тремора в результате лечения снизилась в первой группе до 21,88% ($p < 0,001$) и во второй до 28,57% ($p < 0,05$). В контроле тремор сохранялся у 46,67% детей, что было значимо чаще, чем в первой группе ($p < 0,05$). Повышение мышечного тонуса выше физиологического также продолжало наблюдаться у 46,67% детей контрольной группы, тогда как в первой группе оно отмечалось у 37,50% (различия с исходными показателями статистически значимы: $p < 0,05$), а во второй — у 40,0%. Мышечная гипотония в первой и второй группах сохранялась у 18,75% и 17,14% детей соответственно, в контроле снижение мышечного тонуса было выявлено в 30,0% случаев. Оживление безусловных рефлексов после лечения во всех трех группах регистрировалось реже, чем при исходном неврологическом статусе, но при применении метаболитов — в 2 раза (в первой группе — 18,75%, во второй — 17,14%), а в контроле — в 1,2 раза (26,67%). Угнетение рефлексов также подвергалось обратному развитию во всех изученных группах и наблюдалось при коррекции Биотредином и Лимонтаром в 12,5% случаев (различия с исходными данными статистически значимы: $p < 0,05$), при использовании глицина и Лимонтара у 14,29% детей и в контроле у 16,67%.

Таким образом, среди вариантов метаболической коррекции у детей с церебральной ишемией наибольшую эффективность продемонстрировал первый вариант (Биотредин

и Лимонтар). При этом риск формирования двигательных нарушений и задержки психомоторного развития у детей, получавших Биотредин и Лимонтар, был минимален.

В этой группе патологические изменения на НСГ регистрировались в 31,25% случаев, тогда как во второй группе (глицин и Лимонтар) — в 37,14%, а в контроле — в 46,67% (различия с первой и со второй группой статистически значимы: в обоих случаях $p < 0,05$). В первой группе по достижении возраста 1 месяца численность детей, достигших клинического улучшения, составила 37,50%, во второй — 25,71%, в контроле — 13,32%; в 6 месяцев — 68,57%, 60,0% и 43,34%; в 12 месяцев — 93,74%, 80,0% и 66,66% соответственно (на всех трех этапах различия основных групп с контролем статистически значимы: $p < 0,05$).

Психомоторное развитие детей в первой группе, в отличие от двух других групп, характеризовалось переходом от угрозы его задержки к возрастной норме. В возрасте одного года средний балл психомоторного развития детей по Л. Т. Журбе и Е. М. Мастюковой в первой группе составил $27,28 \pm 0,38$ (во второй — $26,66 \pm 0,64$, в контроле — $26,37 \pm 0,18$; различия между первой группой и контролем статистически значимы: $p < 0,05$). На фоне первого варианта метаболической коррекции в I полугодии жизни интенсивной редукции подвергались повышенная двигательная активность и тремор, во II полугодии — мышечный гипертонус. К окончанию первого месяца жизни в группе Биотредина и Лимонтара частота встречаемости симптома повышенной двигательной активности снизилась с 50,0% до 15,65% ($p < 0,001$), тремора — с 53,43% до 21,88% ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе у детей в возрасте 1 месяца эти показатели составили соответственно 40,0% и 46,67% (в обоих случаях различия с первой группой статистически значимы: $p < 0,05$). К окончанию I полугодия жизни симптом повышенной двигательной активности регистрировался у 9,37% пациентов первой группы и у 30,0% детей группы контроля (разница в 3,2 раза, $p < 0,05$). Мышечный гипертонус в первой группе к возрасту 6 месяцев наблюдался у 12,50% детей (во второй — у 17,14%, в контроле — у 33,33%; при сравнении основных групп с контролем $p < 0,05$).

При анализе острой заболеваемости установлено, что дети, получавшие в неонатальном периоде композицию Биотредина и Лимонтара, на первом году жизни менее подвержены развитию ОРЗ. Это выражалось в сокращении частоты (в первой группе — 34,37%, во второй — 42,85%, в контроле — 60,0%), длительности (в первой группе — $8,37 \pm 0,26$ дня, во второй — $8,56 \pm 0,32$, в контроле — $9,16 \pm 0,26$) и кратности заболеваний — количества ОРЗ

в год на одного ребенка (в первой группе — $1,9 \pm 0,14$, во второй — $2,2 \pm 0,28$, в контроле — $2,6 \pm 0,26$). По всем указанным параметрам заболеваемости различия между основными группами и группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

Применение комбинации современных метаболических препаратов (Биотредина и Лимонтара) у новорожденных с церебральной ишемией с первых дней жизни позволяет восстановить энзиматическую структуру популяции клеток, активировать энергетический обмен, предотвратить прогрессирование церебральной гипоксии. Ноотропная направленность композиции препаратов уменьшает проявления ишемического стресса, способствует быстрой нормализации неврологического статуса, снижает риск развития отдаленных последствий заболевания. Реактивация ферментов лимфоцитов как непосредственных участников иммунологических реакций повышает резистентность организма к инфекционным агентам. Проведенные исследования показали целесообразность применения на фоне традиционного лечения гипоксически-ишемических поражений ЦНС препаратов метаболического ряда. В этой связи оптимальным представляется использование так называемого терапевтического окна — периода, охватывающего первые часы и дни жизни, когда изменения нейронов головного мозга носят обратимый характер, а пластичность ЦНС чрезвычайно высока [1]. Полученные результаты позволяют рекомендовать предложенные композиции метаболических препаратов как у детей с церебральными нарушениями, так и в группе риска развития патологии ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подключение метаболической коррекции в раннем неонатальном периоде на фоне базисной терапии следует признать более эффективным путем лечения перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС по сравнению с изолированным использованием традиционных средств.

Реабилитацию детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС рационально проводить с применением современных метаболитов [2]. Показано, что из предложенных вариантов метаболической коррекции в реабилитации детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС наиболее эффективным является использование Биотредина и Лимонтара. Представленные варианты реабилитации, проводимые под контролем активности СДГ и α -ФДГ лимфоцитов, позволят предотвратить формирование неврологических осложнений у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 1999. № 1. С. 7–13.
2. Джумагазиев А. А. Прогноз здоровья и развития детей: реалии и перспективы. Астрахань: изд-во АГМА, 2011. 280 с.
3. Джумагазиев А. А., Рахимова Л. Р., Гольденберг О. П. Способ прогнозирования перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных: патент на изобретение RUS 2157534 23.02.1999.
4. Качергене Н. Б., Пульмонен Р., Узелене В. Значение индивидуального применения глицина у детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС // *IV Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов*. М., 1997. С. 59.

5. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: метод. рекомендации / Под ред. Н. Н. Володина, А. С. Петрухина. М., 1999. 34 с.
6. Нарциссов Р. П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии. Актовая речь. М.: изд-во НЦЗД, 1997. 45 с.
7. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. СПб.: Питер, 2000. 219 с.
8. Студеникин М. Я., Яцык Г. В., Жукова Т. П. Гипоксически-ишемические повреждения мозга новорожденных // *Вест. РАН*. 1993. № 7. С. 59–61.
9. Bohr L., Greisen G. Prognosis after perinatal asphyxia in full-term infants. A literature review // *Ugeskr. Laeger*. 1998. Vol. 160. N 19. P. 2854–2850. ■

Библиографическая ссылка:

Джумагазиев А. А., Рахимова Л. Р. Применение метаболических препаратов для реабилитации новорожденных с церебральной ишемией // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия*. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 63–66.