

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Панова Марина Сергеевна

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И АНТИТЕЛ К БЕЛКУ NR2 В ДИАГНОСТИКЕ
ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ У
ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.21. – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Панченко Александра Сергеевна

Чита – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 ПОСТГИПОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕДИАТРИИ. ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ.....	12
1.1.1 Терминология и эпидемиология гипоксических состояний.....	12
1.1.2 Клинические проявления гипоксического поражения головного мозга.....	14
1.1.3 Диагностика гипоксических поражений головного мозга.....	16
1.1.4 Последствия гипоксического поражения головного мозга.....	19
1.2 СОВРЕМЕННЫЕ МАРКЕРЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	23
1.2.1 Основные звенья патогенеза гипоксического поражения головного мозга.....	23
1.2.2 Роль цитокинов в гипоксическом повреждении головного мозга.....	27
1.2.3 Специфические маркеры нейроповреждения у детей.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Общая характеристика обследованных групп.....	43
2.2 Методы исследования.....	46
2.2.1. Клинико – анамнестические методы диагностики.....	46
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	48
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	49
2.2.4. Статистическая обработка полученных результатов.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1 Особенности течения беременности и родов в исследуемых группах.....	52
3.2 Клиническая характеристика детей на первом году жизни.....	56
3.3. Сопутствующая патология у детей исследуемых групп.....	71
3.4. Показатели цитокинового профиля и нейронспецифической енолазы в группах наблюдения.....	74
3.5. Генетический полиморфизм цитокинов в исследуемых группах.....	77

3.6. Лабораторные маркеры нейроповреждения у детей в 1 год жизни.....	82
3.7. Прогностическое значение изучаемых показателей в развитии гипоксического поражения головного мозга у доношенных детей.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Состояние здоровья детей напрямую зависит от здоровья женщины и особенностей течения беременности. Многие заболевания детского возраста, в том числе связанные с патологией центральной нервной системы (ЦНС), родом из внутриутробного периода. Статистические анализы последних лет регистрируют подъем ряда заболеваний среди беременных женщин, которые приводят к внутриутробным страданиям плода [17]. Медико-социальные проблемы несут высокую нагрузку на государство и общество. Неврологические заболевания могут привести к социальной дезадаптации детей. Проблема актуальна, поскольку частота неврологических заболеваний увеличивается с каждым годом, а вопросы профилактики и диагностики остаются открытыми.

Воздействие ряда неблагоприятных факторов во время беременности в большинстве случаев заканчивается плацентарной недостаточностью с развитием внутриутробной гипоксии и рождением ребенка в состоянии асфиксии, приводя к возникновению различных неврологических заболеваний в постнатальном периоде [12, 46, 64, 79, 89]. Частота встречаемости внутриутробной гипоксии плода колеблется от 6,8% до 52,2% и зависит от степени перинатального риска [64]. Распространенность асфиксии при рождении колеблется от 5 до 10 случаев на 1000 живорождений, в развивающихся странах этот показатель в 10 раз выше и занимает одно из ведущих мест по причине смерти детей неонатального возраста [64, 94, 186]. Одним из последствий гипоксического воздействия на плод и рождения в состоянии асфиксии является церебральная ишемия (ЦИ), которая выставляется согласно Классификации перинатальных поражений центральной нервной системы (ППЦНС) Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) по истечении раннего неонатального периода [28, 74]. Неврологические последствия гипоксических поражений на первом году жизни варьируют (по классификации РАСПМ) от невыраженных функциональных нарушений до тяжелых органических изменений [74].

По данным Росстата в период с 2008 по 2020 гг. наблюдается увеличение неврологически обусловленной инвалидности детского населения, из них 24% приходится на детский церебральный паралич (ДЦП), но в период с 2018 года отмечается тенденция к уменьшению частоты возникновения ДЦП на первом году жизни. В 2020 году частота этой патологии среди детей возрастной когорты от 0 до 14 лет составила 21,8 на 100000 человек [19].

Таким образом, учитывая достаточно высокую распространенность перинатальных гипоксических состояний, а также постгипоксических последствий, поиск новых методов их профилактики и диагностики по сей день является актуальным процессом.

Одним из звеньев патогенеза гипоксического поражения головного мозга является воспалительный процесс, основными участниками которого являются цитокины. Цитокины были изучены в разных возрастных периодах при ряде таких заболеваний как гипоксические поражения головного мозга [24, 92, 126, 139, 177], ДЦП [3, 126, 181], аутизм [119], эпилепсия [3, 153, 179] и другой патологии [128, 135, 139, 165, 166]. Подтверждена их роль в механизме повреждения нервной ткани вследствие воздействия гипоксического фактора, но ряд вопросов остается открытым, поэтому многие исследователи продолжают изучение данной проблемы. Известно, что степень повреждения головного мозга зависит от продолжительности и тяжести гипоксии. Сочетание внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении имеет более тяжелые последствия, нежели при воздействии только анте или интранатальной гипоксии [52, 95]. Происходящие патологические процессы в организме женщины способствуют изменению пуповинной крови новорожденных. Ряд работ были посвящены исследованию цитокинов пуповинной крови при таких заболеваниях как гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) и ЦИ, но единичны исследования изучающие цитокины с позиции продолжительности и тяжести гипоксии в анте и интранатальных периодах [47, 108, 134]. Подробное изучение этого вопроса позволит усовершенствовать методы диагностики гипоксических поражений головного мозга.

Генетическая детерминированность любых процессов (в том числе и активности цитокинов) обуславливает различные варианты иммунных реакции и возникновение воспаления. В педиатрии раскрыта лишь часть подобных механизмов гипоксического поражения головного мозга [4, 115, 168, 172], малое количество работ посвящено периоду новорожденности [102, 112, 131, 132, 185]. Этот факт дает повод изучить полиморфизм цитокинов при различных вариантах гипоксии для выявления предрасположенности к возникновению заболевания и изучения механизмов его развития.

Цитокины в ключе гипоксического поражения головного мозга являются индикаторами острой фазы нейроповреждения, но данный процесс не заканчивается периодом новорожденности и нейровоспаление может продолжаться годами. В связи с этим, важен поиск специфических показателей, указывающих на поражение головного мозга в отсроченные фазы заболевания. У детей с неврологической патологией были проанализированы нейротрофины, оказывающие положительное влияние на регенерирующие процессы в ЦНС [21, 26, 137, 152, 175], антитела к глутаматным рецепторам (как индикаторы поражения нервной ткани) [7, 13, 120, 162, 196, 199].

Кроме вышеперечисленных показателей, существуют и другие, например, моноцитарный хемотаксический протеин [127, 197], триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках-1, 2 [107, 133, 140, 154, 190], везиноподобный белок – 1 [123, 195], которые широко используются в диагностике патологии ЦНС у взрослого населения, но никогда не исследовались у детей. Эти вещества могут оказывать как защитное, так и повреждающее действие на ткань головного мозга. Учитывая вышесказанное, представляется интересным изучение новых маркеров нейровоспаления у детей грудного возраста с гипоксическим анамнезом в ante и интранатальном периодах.

Совершенствование диагностических методов и раскрытие новых современных представлений о механизмах развития поражений головного мозга гипоксического генеза в педиатрии стало основанием для реализации данной работы.

Цель исследования

Определить роль цитокинов и нейроспецифических маркеров в диагностике постгипоксических состояний на первом году жизни у доношенных детей.

Задачи исследования

1. Оценить содержание цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α)) и нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных детей с гипоксическим анамнезом в раннем неонатальном периоде с учетом оценки по шкале Апгар.

2. Исследовать частоту генотипов генетического полиморфизма цитокинов *ИЛ-1 β -C511T*, *ИЛ-1 β -C+3954T*, *ИЛ-4-589C> T*, *ИЛ-6-174C> G*, *ИЛ-10-1082G> A*, *ИЛ-10-819C> T*, *ФНО- α -308G> A*) в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных детей с гипоксическим анамнезом.

3. Оценить динамику неврологического статуса и психомоторного развития в раннем неонатальном и в один год жизни у доношенных детей с гипоксическим анамнезом в ante и интранатальных периодах.

4. Определить содержание в сыворотке крови нейроспецифических маркеров (нейротрофического фактора роста (BDNF), моноцитарного хемотаксического протеина (CCL2), триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках-1, 2 (TREM-1, TREM-2), трансформирующего ростового фактора бета - β 1 (TGF - β 1), фактора роста нерва (NGF), везиноподобного белка-1 (VILIP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста

(VEGF), факталкина (CX3CL1), ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α и антител к белку NR2 (AntiGRIN2A)) и установить связь с особенностями неврологического статуса у детей с гипоксическим анамнезом в один год жизни.

5. С помощью технологии обучения нейронной сети, многофакторной регрессионной модели разработать современные методы диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенных детей с учетом клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных исследований.

Научная новизна

Впервые доказано, что комплексное влияние таких факторов риска как угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности (ХрПН), хронической гипоксии плода (ХГП), преэклампсии и дистресса плода, наряду с повышенными уровнями ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и НСЕ в пуповинной крови увеличивает риск развития гипоксического поражения головного мозга. Впервые показано, что использование вышеперечисленных показателей в базе данных нейросети с высокой долей вероятности позволяет диагностировать развитие гипоксического поражения головного мозга у доношенных детей.

Установлено, что чем ниже оценка по шкале Апгар, тем выше концентрация цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО- α и НСЕ в пуповинной крови у доношенных детей.

Впервые установлено распределение генотипов цитокина ИЛ-1 β в локусе *C511T* и ИЛ-4 в точке *C589T* у доношенных новорожденных детей в пуповинной крови, которые перенесли внутриутробную гипоксию и умеренную асфиксию при рождении. Носительство гомозиготного генотипа *TT ИЛ-1 β* в точке *C-511T* и гетерозиготного генотипа *CT ИЛ-4* в точке *C589T* увеличивает вероятность развития поражения ЦНС у доношенных новорожденных детей, которые перенесли внутриутробную гипоксию и имели умеренную асфиксию при рождении.

На основании данных суммы баллов по шкале Журба, уровня TGFB-1 в крови (пг/мл) и уровня AntiGRIN2A в крови (нг/мл) впервые предложен математический подход для диагностики развития поражения головного мозга у доношенных детей раннего возраста.

Впервые было доказано, что использование базы данных нейросети, включающих уровни TGFB-1 и AntiGRIN2A, а также сумму баллов по шкале Журба позволит с высокой долей вероятности диагностировать развитие поражений головного мозга у доношенных детей в раннем возрасте.

Теоретическое и практическое значение работы

Результаты исследования расширяют сведения о патогенезе гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных детей. Установлены новые данные о распространенности полиморфизма генов цитокинов (*ИЛ-1 β C511T* и *ИЛ-4 C589T*) у детей, рожденных на доношенном сроке при различных вариантах гипоксии. Выявленные наличие носительства гомозиготного генотипа *TT ИЛ-1 β* в точке *C-511T* и гетерозиготного генотипа *CT ИЛ-4* в точке *C589T* позволят определять группы риска по возникновению заболеваний ЦНС у детей, рожденных доношенными.

Разработанные статистические модели прогнозирования развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных детей могут послужить основой для разработки новых методов предиктивной медицины.

Выявлено, что дети с гипоксическим анамнезом в антенатальном и интранатальном периодах формируют группу риска по развитию неврологической патологии в раннем возрасте, в связи с чем наряду с общепринятыми диагностическими мероприятиями целесообразно определение концентраций в сыворотке крови TGF β -1 и AntiGRIN2A.

Предложена программа для электронно-вычислительной машины (ЭВМ) для определения риска развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020667207 Российская Федерация. Программа для определения риска развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных: № 2020666438 : заявл. 11.12.2020 : опубл. 21.12.2020 / М. С. Панова, А. С. Панченко, В. А. Мудров ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN CUEDFZ.)

Методология и методы исследования

За методологическую основу были взяты работы отечественных и зарубежных исследователей, изучавших механизмы развития и диагностику гипоксических поражений головного мозга у детей разных возрастных групп, в том числе включающие вопросы генетической предрасположенности в развитии цитокин опосредованного воспаления и разрушения нервной ткани.

В работе были соблюдены принципы Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association of Helsinki, 1964, отрецензированная в

октябре 2013 г на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Форталеза, Бразилия) и «Правила клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказами Минздрава РФ от 19.03.2003 г. №266. Диссертационное исследование прошло экспертизу локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии от 24.05.2017 г. протокол № 85, второй протокол от 27.11.2019г. № 98. В исследование включено 190 детей неонатального периода и раннего возраста. Обследование детей проводилось в ГУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», «Перинатальный центр краевой клинической больницы», «Детский клинический медицинский центр» г. Читы в период с июня 2017 года по май 2021 года.

В данной работе применялись следующие методы исследования: клиничко-анамнестические, лабораторные (генетические, иммунологические, биохимические), статистические.

Объектом для исследования явилась цельная кровь и её сыворотка, забор материала осуществлялся после рождения (пуповинная кровь) и в 1 год жизни (периферическая кровь). Исследование генетических полиморфизмов и биохимических показателей проведено в НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексная оценка клиничко-анамнестических факторов риска и иммунологических показателей в пуповинной крови с использованием технологии нейросети позволяет с высокой долей вероятности увеличить диагностику гипоксических поражений головного мозга у доношенных детей.

2. Оценка генетических показателей в пуповинной крови у детей, рожденных доношенными, позволяет выделить группу риска развития поражения головного мозга гипоксического генеза.

3. Разработанная модель диагностики риска развития поражения головного мозга у доношенных детей раннего возраста, включающая сумму баллов по шкале Журба, уровень в крови TGFB-1 и AntiGRIN2A позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать поражение головного мозга у детей раннего возраста.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов проведенного исследования в соответствии с поставленными задачами определяется достаточным объемом выполненного исследования,

использованием современных методов вариационной статистики (параметрических и непараметрических) и регрессионного анализа.

Результаты работы представлены на IX общероссийской конференции «Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, неонатологии и педиатрии» (Чита, 2019); II региональной конференции «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам» (Чита, 2019); XVIII межрегиональной конференции "Медицина завтрашнего дня" (Чита, 2019); общероссийской конференции «Эстафета вузовской науки – 2020» (Москва, 2020); региональной конференции «От открытия ДНК к персонифицированной медицине» (Оренбург, 2021); VI всероссийской конференции "Практические аспекты оказания медицинской помощи новорождённым детям в Забайкальском крае" (Чита, 2021); XI всероссийской конференции «Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, неонатологии и педиатрии» (Чита, 2021).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований по изучению биохимических маркеров и генетического полиморфизма молекул, участвующих в гипоксическом поражении головного мозга у детей, внедрены в образовательный процесс кафедр пропедевтики детских болезней, поликлинической педиатрии, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», а также в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» и ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 4 в журналах, индексируемых в международной базе Scopus.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в планировании научной работы, самостоятельном проведении анализа историй развития исследуемых, формировании опытных и контрольной групп, непосредственном участии в их клиническом обследовании. Соискателем самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных,

их систематизация, статистическая обработка с описанием полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, публикаций по выполненной работе.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы (97 отечественных и 104 зарубежных источников). Работа иллюстрирована 32 таблицами и 9 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ПОСТГИПОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕДИАТРИИ. ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

1.1.1 Терминология и эпидемиология гипоксических состояний

Медицинская помощь беременным женщинам и новорожденным детям в России совершенствуется с каждым годом. За последние несколько лет в целом по стране отмечено снижение показателя возникновения патологических состояний плода на 25,5% [17]. Однако ante- и интранатальная гипоксия плода остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Последствия перенесенной гипоксии вследствие поражения ЦНС могут проявлять себя не только в неонатальном, но и в других возрастных периодах [113, 149, 150]. Повреждение головного мозга, вследствие воздействия гипоксического фактора, в будущем приводит к различным вариантам двигательных нарушений (в том числе ДЦП), психическим расстройствам, судорожному синдрому, интеллектуальному дефициту и другим вариантам нарушений развития [46, 62]. Поэтому по сей день стоит актуальным вопрос не только совершенствования терапии данных состояний, но и диагностики с профилактикой и их развития.

Внутриутробная гипоксия выступает ведущим фактором риска многих заболеваний детского возраста, в том числе со стороны нервной системы. Она развивается довольно часто на фоне плацентарной недостаточности, врожденных пороков развития плода, сдавлении пуповины, гипоксических состояний у беременной женщины [12, 64, 79].

Частота встречаемости плацентарной недостаточности по разным данным колеблется от 3-7 до 35-45% (в группах высокого риска до 24-86%) и является наиболее распространенным осложнением беременности. Большой разброс данных объясняется недостаточным количеством популяционных исследований и различными критериями разных авторов плацентарной недостаточности. Доля патологии плаценты, включая ее недостаточность, составляет в структуре причин детской смертности более 20% [64].

Плацентарная недостаточность развивается вследствие морфофункциональных изменений в плаценте, которые приводят к нарушению роста плода и/или гипоксии и не имеет специфических клинических симптомов. Клинически гипоксию плода можно заподозрить при обнаружении отставания высоты дна матки на 2 см от срока беременности и окружности

живота, говорящие о наличии задержки роста плода. Дополнительными методами диагностики являются кардиотокография (КТГ), доплерометрическое определение кровотока в системе мать-плацента-плод, эхография плода, биофизический профиль, путем кордоцентеза определение кислотно-основного состояния пуповинной крови [64, 76].

По данным КТГ к ранним признакам гипоксического страдания плода относят увеличение частоты сердечных сокращений до 180 ударов в минуту либо умеренную брадикардию до 100 ударов в минуту, снижение изменчивости сердечного ритма, его монотонность и сниженную реакцию на функциональные пробы. Ухудшение состояния плода сопровождается тахикардией (более 180/мин) или брадикардией (до 100/мин), монотонным ритмом, парадоксальной реакцией на функциональные пробы (поздние децелерации в ответ на шевеление плода при нестрессовом тесте) или ее отсутствием. Диагностика интранатальной гипоксии основывается на оценке его сердечной деятельности на КТГ, дыхательной и двигательной активности, определении кислотно-основного состояния крови, взятой из подлежащей части, и данных околоплодных вод [64, 76].

Внутриутробное развитие гипоксии возникает как при воздействии материнских, так и плодовых факторов [13]. Частота встречаемости внутриутробной гипоксии составляет 15,8%, в группе низкого перинатального риска этот показатель достигает 6,8%, а в группе высокого риска - 52,2% [64].

Внутриутробная гипоксия плода может привести к рождению ребенка в состоянии асфиксии [46]. Частота асфиксий при рождении колеблется от 5 до 10 случаев на 1000 живорождений, в развивающихся странах этот показатель в 10 раз выше и занимает одно из ведущих мест по причине смерти детей неонатального возраста [94].

Средняя и умеренная асфиксия при рождении (P21.1) соответствует оценке по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 минуту после рождения, тяжёлая асфиксия (P21.0) – от 0 до 3 баллов через 1 минуту после рождения [40]. Тяжелая асфиксия при рождении – это состояние, включающее в себя низкую оценку по шкале Апгар, внутриутробное страдание плода, рН пуповинной крови менее 7,0, дефицит оснований более 15 ммоль/л, неврологическую симптоматику, полиорганную недостаточность [28, 40, 94]. Дополнительными критериями являются гипоксия перед или во время родов, невариабельный ритм, внезапное и продолжающееся снижение частоты сердечных сокращений плода, оценка по шкале Апгар более 5 минут от 0 до 3 баллов [66].

Однако низкая оценка по Апгар не всегда является следствием гипоксического воздействия, может быть при медикаментозной депрессии, внутриутробной инфекции и других состояний, приводящие к нарушению дыхания [28].

Гипоксическое воздействие на плод, рождение в состоянии асфиксии может привести к поражениям головного мозга. Согласно Классификации ППЦНС РАСПМ у новорожденных (2002г) по истечении раннего неонатального периода выставляется диагноз ЦИ (P.91.0) [28, 74]. ЦИ — это состояние, возникающее вследствие воздействия различных факторов (например, ГИЭ, сепсис, шок и другие), приводящих к ишемии мозга [28]. Кроме ЦИ согласно вышеуказанной классификации, к гипоксическим поражениям головного мозга относят внутримозговые кровоизлияния гипоксического генеза (P52) и сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС [74].

Таким образом, учитывая распространенность внутриутробной гипоксии и её последствий в постнатальном периоде, проблема актуальна как для акушеров-гинекологов, так и для неонатологов и педиатров.

1.1.2 Клинические проявления гипоксического поражения головного мозга

Перенесенные метаболические расстройства вследствие перинатальной гипоксии обуславливают у новорожденного такие клинические проявления как: цианоз или бледность кожных покровов, синдром угнетения ЦНС, слабую работу дыхательной мускулатуры либо её отсутствие, брадикардию. Кроме клинических проявлений степень тяжести асфиксии можно оценить с помощью оценки кислотно-основного состояния крови, концентраций малата, лактата и других маркеров [11].

При рождении ребенка в умеренной асфиксии обычно в первые минуты его жизни отмечается вялая реакция на осмотр с безэмоциональным криком, слабая двигательная активность и сниженные рефлексы. У таких детей в неврологическом статусе через несколько часов после рождения наблюдаются раздражительный крик при осмотре, гиперестезия, гипервозбудимость, мелкоамплитудный тремор конечностей и подбородка, положительный симптом Ильпо, спонтанный рефлекс Моро, возможны срыгивания. Генез вышеописанных симптомов происходит из-за изменений внутримозговой гемодинамики и метаболизма. Нормализация состояния происходит к 7 дню жизни [11, 14, 95]

Дети, рожденные в тяжелой асфиксии, часто угнетены, находятся в состоянии ступора. Отсутствует реакция на осмотр и болевые раздражители. Отмечается диффузная мышечная гипотония, арефлексия, слабая двигательная активность. В течении нескольких часов после рождения появляется гипервозбудимость, выбухание большого родничка. Мышечная гипотония сохраняется, сосательный рефлекс отсутствует. В дальнейшем вследствие постгипоксических изменений (обычно через несколько дней) возникают нарушения сознания разной степени выраженности. При благоприятном исходе через несколько дней жизни

начинают восстанавливаться физиологические и сухожильные рефлексы (последними восстанавливаются глотательный и сосательный) [11, 14, 95].

Сочетание хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах приводит к наиболее тяжелым неврологическим расстройствам. У таких новорожденных наблюдаются выраженные гемодинамические и метаболические расстройства, патологический ацидоз, гипоксемия и гиперкапния, дефицит оснований. Более часто возникает геморрагический синдром из-за дефицита витамина К, проницаемой стенки сосудов, угнетенной функции тромбоцитов. Они чаще развивают синдром аспирации мекония и пневмонию, легочную гипертензию, вторичный дефицит сурфактанта, родовой травматизм. Для новорожденных с ХГП в анамнезе характерны внутричерепные кровоизлияния и отек мозга, гидроцефальный синдром [11, 14, 62, 95].

После раннего неонатального периода при сохраняющихся клинических проявлениях в соответствии с Классификацией ППЦНС (2002 г.) у новорожденных выставляется диагноз ЦИ. Её степень определяется выраженностью неврологических расстройств, характером и распространенностью структурно-морфологических изменений головного мозга [28, 96].

При ЦИ 1 степени (легкой) у новорожденного наблюдается возбуждение и/или угнетение ЦНС, длящееся не более 5-7 суток. Для ЦИ 2 степени (средней) в неврологическом статусе характерно угнетение и/или возбуждение ЦНС более 7 суток, судороги, симптомы внутричерепной гипертензии, вегетативно-висцеральные нарушения. Тяжелая ЦИ (3 степени) характеризуется прогрессирующей потерей церебральной активности свыше 10 суток, а также сменой фаз церебральной активности – угнетение, кома/возбуждение/судороги (с возможным эпистатусом). Отмечается дисфункция стволовых отделов мозга, декортикация, децеребрация, вегетативно-висцеральные нарушения, прогрессирующая внутричерепная гипертензия [28, 95, 96].

Кроме ЦИ, согласно вышеуказанной классификации, к гипоксическим поражениям ЦНС относятся внутричерепные кровоизлияния. Для внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 1-й степени (субэпиндимальное кровоизлияние (СЭК)) характерно отсутствие неврологических симптомов. При ВЖК 2 степени (СЭК в комбинации с интравентрикулярным) отмечается апноэ, шок, угнетение, сменяющееся комой, судороги и внутричерепная гипертензия. При ВЖК 3 степени (СЭК в сочетании с интравентрикулярным и перивентрикулярным) отмечается глубокое угнетение, которое переходит в кому, судороги, чаще тонического характера, апноэ, внутричерепная гипертензия с дисфункцией каудальных отделов ствола [28, 95].

Первичное субарахноидальное кровоизлияние отмечается синдромом гипервозбудимости, парциальными (фокальными) клоническими судорогами, внутричерепной гипертензией (острой гидроцефалией) [28, 95].

Клиническая картина кровоизлияния в вещество головного мозга зависит от его локализации и объема, возможно бессимптомное течение и различные варианты: гипервозбудимость с переходом в судорожный синдром, глубокое угнетение, затем кома или фокальные судороги, внутричерепная гипертензия [28, 95].

«Классическим» методом оценки неврологического статуса новорожденного и диагностики заболеваний является объективный осмотр с использованием различных неврологических шкал. Однако, сложность обследования новорожденного такова, что не всегда удается соблюсти идеальные условия для осмотра, что приводит к гипердиагностике либо недооценке состояния. Даже психологическое состояние врача может повлиять на оценивание статуса новорожденного. Результаты многолетнего наблюдения за специалистами показало, что повышенная нервно-рефлекторная возбудимость у детей чаще диагностируется эмоционально лабильными докторами [52, 95].

Пальчик А.Б. (2020) также подчеркивает, что у половины здоровых новорожденных наблюдаются транзиторные изменения в неврологическом статусе, поэтому для правильной диагностики необходимо динамическое наблюдение с использованием дополнительных методов исследования [52].

Таким образом, новорожденные дети при гипоксических поражениях ЦНС развивают патологическую неврологическую симптоматику, однако по ней невозможно определить характер поражений ЦНС. Для их точной диагностики, определения объемов и топики в современном мире используются различные инструментальные и лабораторные методы.

1.1.3 Диагностика гипоксических поражений головного мозга

Современные методы диагностики гипоксических поражений головного мозга основываются не только на клинической симптоматике, но и на результатах данных дополнительных инструментальных методов диагностики.

«Золотым стандартом» мониторинга состояния ЦНС после гипоксического поражения считается электроэнцефалография (ЭЭГ). Результаты ЭЭГ-мониторинга совокупно с данными клинической картины полезны для составления прогноза развития заболевания [33, 52, 90].

Несмотря на то, что ЭЭГ – это «золотой стандарт» в диагностике, он имеет ограничения, больше связанные с человеческими факторами: сложности в интерпретации результатов неонатологами и обеспечения круглосуточного присутствия нейрофизиолога. Данная проблема была решена путем создания амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ) [18, 33]. Она проводится всем новорожденным с ГИЭ II и III степеней тяжести, при этом полученное графическое отображение активности коры легко интерпретируется [18]. Гипоксия/ишемия

головного мозга приводит к угнетению корковой активности, возможно возникновение судорожного синдрома. Паттерны угнетения ЦНС на аЭЭГ бывают прерывистыми (отражает факт поражения), а также в форме вспышка-угнетение, низковольтажным и плоским, являющиеся предикторами неблагоприятных исходов, кроме этого, угнетение проявляется нарушениями нарушением цикла сна – бодрствования [18].

Несмотря на все положительные моменты, связанные с диагностической и прогностической ценностью аЭЭГ, она встречает ряд ограничений. На её результаты могут влиять проведение лекарственной терапии (барбитураты, опиаты и бензодиазепины, способны угнетать корковую активность) [18]. Введение в практику метода терапевтической гипотермии о данным разных авторов снижает прогностическую значимость ЭЭГ [100, 122, 169]. После проведения терапевтической гипотермии у подавляющего большинства детей помимо улучшения клинического состояния отмечается положительная динамика картины ЭЭГ: сохранение синхронности разрядов вспышек, прослеживание чередования циклов сон-бодрствование, отсутствие эпилептиформной активности [50].

Также вследствие сильного сжатия исходной ЭЭГ единичные и групповые судорожные приступы могут не отображаться на тренде аЭЭГ и оставаться незамеченными [18]. Таким образом, ЭЭГ не может быть расценен как единственный метод, помогающий прогнозировать исход заболевания, и должен применяться в совокупности с данными других клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики.

Методы нейровизуализации, такие как ультразвуковые исследования (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), помогают идентифицировать и характеризовать точное местоположение степень тяжести гипоксического поражения головного мозга.

Нейросонография (НСГ) – недорогой, простой в использовании и мобильный метод визуализации головного мозга. Согласно рекомендациям Кешинян Е.С. и соавт (2020 г.) НСГ следует проводить в плановом порядке всем новорожденным, новорожденным с ЦИ, скрининг детей, в 1 месяц для исключения редких патологий, не проявляющихся клинически в неонатальном периоде (опухоли, пороки развития). Экстренными показаниями являются ухудшение неврологического статуса (появление пронзительного крика, угнетения сознания, судорог, задержки психомоторного развития). По мнению авторов, клинически стабильный ребенок не нуждается в скрининге в случае, если у него есть два/один нормальных результата исследования. Исследователи утверждают, что вышеописанные показания к НСГ не оказывают влияния на формирование неврологической патологии, не меняют тактику ведения пациента, не снижают уровень стресса ребенка и его родителей при проведении обследования, ожидании результатов, а также обладает экономической эффективностью и уменьшением нагрузки на

врачей [27]. Согласно данным Пальчик А.Б. и др. (2014г) НСГ высоко чувствительна для обнаружения пери- и интравентрикулярных кровоизлияний из герминального матрикса и паренхиматозных, перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), мультикистозной энцефаломалии, гидроцефалии и вентрикуломегалии. Средняя и низкая чувствительность отмечается для парасагиттального ишемического некроза, фокальных ишемических инфарктов, пери- и интравентрикулярных кровоизлияний из сосудистого сплетения, субарахноидальных и субдуральных кровоизлияний, кистозно-атрофическим изменениям [95].

При легкой ЦИ показатели НСГ обычно без отклонений. На доплерографии выявляется компенсаторное повышение скорости по магистральным артериям мозга. ЦИ средней степени тяжести характеризуется локальными гиперэхогенными очагами в мозговой ткани субкортикально. Исследование кровотока показывает признаки гипоперфузии в средней мозговой артерии, увеличение диастолической составляющей скорости кровотока, снижение индекса резистентности (ИР). НСГ-картина тяжелой ЦИ характеризуется у доношенных детей диффузным повышением эхогенности мозговой паренхимы. Скорость кровотока по магистральным артериям мозга повышена, возможен паралич магистральных артерий мозга, с переходом в стойкую церебральную гипоперфузию. Диастолическая скорость кровотока снижена, лизинговый или маятникообразный характер кривой, увеличен индекс резистентности [28].

До данным НСГ у детей с ВЖК I степени отмечаются гиперэхогенные очаги участки в таламокаудальной вырезке либо в области головки хвостатого ядра. При ВЖК II, III степени дополнительно визуализируются тромбы в просвете желудочков, а при ВЖК IV помимо тромбов, обширные геморрагические инфаркты (чаще в лобно-теменной области), не визуализируется желудочек на стороне кровоизлияния [95].

Субарахноидальные кровоизлияния возникают в результате повреждения менингеальных сосудов и чаще располагаются в теменно-височной области полушарий большого мозга и мозжечка. В исходе таких поражений обнаруживаются рубцово-атрофические изменения в мозге и его оболочках, нарушение ликвородинамики [95].

КТ менее чувствительна и специфична, чем МРТ, для диагностики структурных повреждений при ГИЭ. Однако, обладает высокой чувствительностью для диагностики всех видов внутричерепных кровоизлияний, status marmoratus, ПВЛ, фокальных ишемических инфарктов, гидроцефалии и вентрикуломегалии [52, 95].

При ЦИ легкой степени на КТ патологических изменений не выявляется. ЦИ средней степени характеризуется по данным КТ локальными очагами пониженной плотности в мозговой ткани кортикально/субкортикально. КТ при ЦИ III степени показывает снижение плотности мозговой паренхимы, сужение ликворных пространств, мультифокальные

кортикальные и субкортикальные очаги пониженной плотности, изменение плотности базальных ганглиев и таламуса. Основным недостатком КТ для новорожденных является высокая лучевая нагрузка [28].

МРТ головного мозга является методом для получения более подробной и точной информации. Может применяться как обычная МРТ (менее чувствительна), так и новые технологии DWI и MRS для диагностирования острого повреждения мозга [52]. Olivieri B. и соавт. (2021 г.) впервые провели исследование миелинизации у новорожденных детей с помощью МРТ. Было выяснено, что у детей с асфиксией в анамнезе нарушена миелинизация задних ножек внутренней капсулы, таламуса, чечевицеобразные ядра и в области переднего и заднего белого вещества [155]. МРТ перед КТ и НСГ имеет преимущества в диагностике практически любых поражений головного мозга за исключением пери- и интравентрикулярных кровоизлияний из герминального матрикса, субарахноидальных и субдуральных кровоизлияний, status marmoratus [95]. При гипоксическом поражении головного мозга у новорожденных поражения в паренхиме мозга определяются в виде изменения магнитно-резонансного сигнала на T1 и T2-взвешенных изображениях [28].

1.1.4 Последствия гипоксического поражения головного мозга

Согласно классификации последствий ППЦНС, разработанный РАСПМ (2000 г) [74], последствия перинатальной гипоксии/ишемии I-II степени или внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) I-II степени проявляются в форме перинатальной транзиторной постгипоксически-ишемической/постгеморрагической энцефалопатии. Клинические синдромы могут включать: гидроцефалию неуточненную, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное, гиперреактивное поведение/гипервозбудимость, задержку моторного развития, сочетанные формы задержки, симптоматические судороги и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства. В исходе наступает полная компенсация неврологических дисфункций к первому году жизни или могут сохраняться негрубые функциональные нарушения.

Последствия перинатальной гипоксии/ишемии II-III степени или ВЧК II-III степени проявляются в форме перинатального органического постгипоксического/постгеморрагического поражения ЦНС. Клинические синдромы могут включать: различные формы гидроцефалии, тяжелые формы органических нарушений психического развития, сформированные и формирующиеся ДЦП, симптоматические эпилепсии и эпилептические синдромы раннего детского возраста. В исходе сохраняется тотальный или парциальный неврологический дефицит после одного года жизни [74].

На первом году жизни последствия ППЦНС приобретают этапность течения. До 1 месяца жизни - острый период, связанный с воздействием гипоксии на головной мозг и нарушением в нем кровообращения. Клиника поражения ЦНС проявляется синдромом угнетения или возбуждения. На 2-3-м месяце жизни ввиду компенсаторных возможностей и восстановления головного мозга наступает светлый промежуток с улучшением общего состояния. Неврологические симптомы минимальны, наблюдается улучшение по данным ЭЭГ. На 3-6-й месяце начинается разрушение нейронов, что проявляется гипертонусом, тремором и судорогами. Возможен и второй благоприятный путь у детей с гипоксическим поражением нервной системы при закреплении второй фазы (выраженность неврологических расстройств уменьшается). Период с 7 по 9-й месяц жизни называют фазой завершения болезни. В 80% случаев происходит нормализация неврологического статуса, оставшаяся часть детей развивает различные неврологические расстройства вплоть до ДЦП [73].

Дети с гипоксическими событиями в анамнезе на первом году жизни демонстрируют нарастание частоты клинических неврологических синдромов по мере усиления тяжести поражений ЦНС. Исследование Красноруцкая О.Н и соавт. (2020 г.) показало, что в возрасте 1–3 месяцев преобладали синдромы гипервозбудимости и доброкачественной внутричерепной гипертензии, в тяжелых случаях поражения ЦНС – нарушения моторики и вегетативная дисфункция, а в возрасте 4–6 месяцев доминировали нарушения моторного [44].

Одной из отличительных особенностей функционирования организма новорожденного является незрелость вегетативных центров, включая симпатическую систему спинного мозга, симпатический ствол, парасимпатические ядра среднего мозга. В виду этого велика роль гипоталамо-гипофизарной системы, которая, воздействуя на щитовидную железу и надпочечники интегрирует адаптационные процессы, а также лимбической и ретикулярной систем (миндалевидное, паравентрикулярные и супраоптические ядра, гипокамп и др.). Гипоксия головного мозга нарушает кровоснабжение его диэнцефальных структур, продолговатого мозга, лимбической системы. В результате возникают вегето-висцеральные расстройства. Другое следствие гипоксии, ВЖК, могут разрушить головку хвостатого ядра, также приводя к расстройствам вегетативных функций. Симптомами вегетативных расстройств будут аритмии, нарушения проводимости, низкое артериальное давление (поражение сосудодвигательного центра). Возможны такие кожные проявления как акроцианоз, периорбитальный или периоральный цианоз, выраженность дермографизма, «мраморность», симптом «Арлекина», гипергидроз. Достаточно часто встречаются поражения желудочно-кишечного тракта из-за нарушения в работе сфинктеров (спазм, излишнее расслабление), проявляющиеся срыгиванием, гастроэзофагальным рефлюксом (осложнение – эзофагит), аспирациями.

Одним из часто встречающихся видов церебральных дисфункций у детей является эпилепсия, дебютирующая как в детском, так и в подростковом возрасте [40, 64]. Наиболее часто эпилептические приступы у детей с перинатальной патологией в анамнезе проявляют себя у детей до 1 года (32,4%) и в 3–6 лет (56,7%) [41].

Эпилепсия является хроническим заболеванием головного мозга, с повторяющимися приступами и нарушением психических, вегетативных, чувствительных, двигательных, когнитивных функций вследствие нарушения межсинаптической работы, при котором процессы возбуждения преобладают над торможением. Эпилепсия в результате гипоксического поражения головного мозга относится к вторичной. Из-за структурных нарушений головного мозга некоторые его участки приобретают эпилептогенные свойства. Процессы анатомической и функциональной перестройки поврежденной мозговой ткани являются последовательным и генетически детерминируемым процессом [34]. Зачастую с эпилепсией сочетаются различные когнитивные нарушения и изменения в поведении [39].

Возможно сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Частота встречаемости составляет 7–9 % от детского населения (в России около 2 млн детей), у больных с эпилепсией – 20-50 %. [78]. Согласно исследованию А.Кartal и соавт. (2017) асфиксия в родах и недоношенность увеличивают вероятность появления эпилепсии у детей с СДВГ [78]. Одновременное наличие данных патологических состояний приводит к более худшей социализации детей, нежели у детей с СДВГ и эпилепсией без их сочетания. Считается, что СДВГ имеет мультифакториальную природу. Среди причин также выделяют и осложненное течение беременности, и наличие неврологической симптоматики в неонатальном периоде. СДВГ является одной из самых частых причин нарушения поведения и трудностей в обучении. Дебютирует данное состояние в школьном возрасте с переходом симптоматики во взрослую жизнь. Они имеют низкий уровень академической успеваемости и профессиональный статус, склонны к суициду, деструктивному поведению, несчастным случаям. Имеется 3 типа СДВГ: с преобладанием невнимательности, с преобладанием гиперактивности/импульсивности и смешанный. Наиболее часто встречается последний вариант [52, 78].

Гипертензионно-гидроцефально-отечный синдром также является одним из последствий гипоксического поражения головного мозга. Частота его составляет 3-4 случая на 1000 живорожденных [37]. Дополнительные методы исследования, такие как НСГ, КТ головного мозга и МРТ покажут расширение субарахноидального пространства, межполушарной щели, боковых и третьего желудочков мозга. При прогрессировании атрофических процессов отделы желудочковой системы расширены равномерно в отличие от гипертензионной гидроцефалии, когда увеличиваются размеры головы [6]. До 2-х лет гидроцефалия проявляет себя быстрым приростом окружности головы, истонченными костями черепа, открытыми швами,

увеличенный, нависающий лоб, напряженный, выбухающий родничок, усиленный кожный рисунок вен на голове. Кроме того, в неврологическом статусе отмечается расходящееся косоглазие, симптом Грефе, парезы отводящих нервов, птоз, атрофия, зрительных нервов с угнетением реакции зрачка на свет, мышечный гипертонус [37].

Перенесенное гипоксическое поражение головного мозга в периоде новорожденности оказывает отрицательное влияние на становление высших психических функций, одно из которых является речь. Частота встречаемости нарушений речевого развития 5-10%. Данная патология может сочетаться с расстройствами аутистического спектра, с эпилепсией (эпилептическая дисфазия, аутистический эпилептиформный регресс, роландическая эпилепсия). Одним из весомых факторов в развитии расстройств речи является структурные изменения ЦНС [52].

Под задержкой моторного развития понимают временное запаздывание в формировании навыков в двигательной сфере (более чем на 30%) и ставится диагноз на основании оценки навыков моторного развития, неврологического осмотра, признаков моторной и неврологической зрелости. У таких детей могут быть существенные изменения мышечного тонуса от гипотонии до спастичности [52].

Наиболее распространённым тяжелым последствием повреждения головного мозга вследствие перенесенной внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах является ДЦП [5]. По данным Росстата в период с 2018 года отмечается тенденция к уменьшению частоты возникновения ДЦП на первом году жизни. В 2020 году частота ДЦП среди детей возрастной когорты от 0 до 14 лет составила 21,8 на 100000 человек [19]. Согласно современным представлениям, ДЦП относится к группе постоянных нарушений двигательного развития/положения тела, с ограничением двигательной активности, характерное для непрогрессирующих поражений развивающегося головного мозга плода или ребенка. Данная патология может сопровождаться расстройствами чувствительной, познавательной и коммуникативной сфер, девиацией поведения, восприятия, эпилепсией [75].

Не всегда последствия ППЦНС проявляются на первом году жизни. Кроме того, такие высокоточные методы нейровизуализации КТ головного мозга, МРТ головного мозга не всегда могут распознать наличие его структурных изменений. Например, в исследовании Petra E.M. van Schie и соавт. (2015г) было отмечено, что из 25 детей (школьного возраста), которые перенесли гипоксическое поражение головного мозга, 8 имели ДЦП, а оставшиеся 17 имели двигательные и поведенческие отклонения. Часть детей не имела никаких неврологических отклонений в раннем возрасте и изменений по результатам МРТ [149]. Edmonds C. J. и соавт. (2021 г.) показали, что дети без ДЦП (средний возраст 5,5 лет), получившие терапевтическую гипотермию имели более низкие показатели развития мелкой моторики, выполнения

специальных заданий, речи и общих когнитивных способностей [113]. Мета-анализ, проведенный Schreglmann M. и соавт. (2020 г) выявил, что дети без ДЦП, получившие терапевтическую гипотермию, имели когнитивные нарушения в 25-63% случаев [181]. Дети подросткового возраста, имевшие в анамнезе легкое и средней тяжести поражение головного мозга в неонатальном периоде, имели более низкие интеллектуальные коэффициенты, внимания, вербального мышления, а также проблемы во взаимоотношениях со сверстниками в отличие от контрольной группы детей [150]. У школьников (без ДЦП), имевших перинатальную асфиксию в анамнезе и которым не была проведена лечебная гипотермия, показатели когнитивной оценки были достоверно ниже, чем в группе здоровых детей [151]. Дети в возрасте от 10 до 16 лет, которые имели повреждения базальных ганглиев, таламуса и в месте артериального водораздела (визуализированные на МРТ) в неонатальном периоде в следствии гипоксического поражения, показали низкие результаты по критериям когнитивных способностей, мышления и памяти (особенно дети с эпилепсией и ДЦП) [148]. Небольшие нарушения в моторном развитии было выявлено у детей дошкольного возраста (с гипоксическим поражением головного мозга, получившие терапевтическую гипотермию) [158].

Как показывает анализ литературных данных, не всегда на основании клинических данных у ребенка имеются показания для проведения высокоточных методов визуализации, а такой метод как НСГ не всегда является информативным.

1.2 СОВРЕМЕННЫЕ МАРКЕРЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

1.2.1 Основные звенья патогенеза гипоксического поражения головного мозга

Определение веществ, участвующих в патогенезе гипоксического поражения головного мозга, могут послужить маркером начавшегося патологического процесса в ЦНС. Актуальным остаётся вопрос практического применения данных маркеров для диагностики нейроповреждения.

Механизмы действия гипоксии различны и зависят от многих причин. Различают 3 подтипа гипоксических состояний плода. Первый тип – преплацентарная гипоксия, при которой и мать, и плод подвержены действию какого-либо гипоксического фактора (наличие у матери заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, анемии и других подобных состояний). Ко второму типу относится маточно-плацентарная гипоксия, связанная с нарушением на ранних сроках беременности процессов плацентации, а также с её сосудистыми изменениями вследствие развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Третий тип,

представляющий из себя постплацентарную гипоксию, развивается при условии уменьшения кровотока в системе «мать – плацента – плод» или при наличии у плода прогрессирующей сердечной недостаточности плода [79].

Большинство вышеперечисленных факторов являются управляемыми процессами, и их устранение является важнейшей составляющей профилактики гипоксического поражения головного мозга у детей.

Патологические механизмы гипоксического повреждения головного мозга включают энергетическую недостаточность, окислительный стресс, воспаление и эксайтотоксичность, которые приводят к апоптозу, отеку и гибели нейронов [7, 199]. В физиологических условиях головной мозг имеет высокую потребность в кислороде и глюкозе, которые используются для производства аденозинтрифосфата (АТФ). На ранних стадиях гипоксического поражения (в течение первых 6 часов) из-за уменьшения поступления кислорода, а также снижения мозгового кровотока ткани головного мозга чтобы получить достаточное количество АТФ включают процессы анаэробного дыхания. Вышеперечисленные процессы приводят к истощению запасов АТФ и снижению уровня окислительного фосфорилирования, что обуславливает возникновение метаболического ацидоза из-за накопления молочной кислоты. Данная фаза носит название первичной энергетической недостаточности. Нарушение клеточного гомеостаза провоцирует дисбаланс Na^+ , Ca^{2+} и воды, высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, что приводит к «возбуждающей окислительной каскадной реакции» [46, 199]. По истечении 6-ти часов запускается фаза вторичной энергетической недостаточности, приводящая к митохондриальной дисфункции и нарушению в них энергетического обмена. Эти процессы вызывают явления эксайтотоксичности, окислительный стресс, воспаление, повреждение ткани головного мозга усугубляется, а также усугубляет повреждение ткани головного мозга [7, 120, 199].

Глутамат опосредует большинство передач возбуждения в ЦНС. В мозге млекопитающих имеется три типа ионергических рецепторов глутамата: рецептор N-метил-D-аспартат (NMDA), рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и каинатный рецептор (KA). Рецептор NMDA обладает высоким сродством к глутамату, играя важную роль в опосредованной глутаматом эксайтотоксичности [199]. Чрезмерное высвобождение глутамата при гипоксическом поражении приводит к сверхактивации рецепторов NMDA, возникает избыточный приток Ca^{2+} , запускается процесс апоптоза приводит к некрозу клеток или апоптозу, что известно, как эксайтотоксичность [7, 196]. Рецепторы NMDA существуют в нейронах и глиальных клетках новорожденных и состоят из следующих субъединиц: структурная субъединица GluN1 и регуляторные субъединицы GluN2 и GluN3. Субъединицы GluN2 являются регуляторными, определяющие биофизические

и фармакологические свойства различных подтипов рецепторов NMDA и влияющие на передачу сигналов, транспорт и синаптические функции рецепторов NMDA. Субъединицы GluN2 имеют четыре типа: GluN2A, GluN2B, GluN2C и GluN2D. Причем GluN2A и GluN2B являются основными субъединицами, экспрессируемыми в лобной коре и гиппокампе. На ранней стадии развития ЦНС GluN2B является доминирующим, экспрессия GluN2A постепенно увеличивается на более поздней стадии развития и в конечном итоге превосходит по численности GluN2B [199].

Проведены исследования, касающихся роли антител к глутаматным рецепторам при ишемии мозга [13, 68, 199], эпилепсии [162], аутоиммунном энцефалите [43], психических расстройствах [43, 93]. Исследование Г.П. Правдухиной и А.П. Скоромец (2012г) показало положительную динамику нервно-психического развития (НПР) детей при применении нейропептидного биорегулятора [68]. Экспрессия GluN2A у новорожденных происходит в небольших количествах, снижаясь в динамике после гипоксического повреждения мозга. Существует теория о том, что избыточное фосфорилирование GluN2A у новорожденных увеличивает эксайтотоксичность, опосредованную рецептором NMDA, способствуя повреждению нейронов [199]. Эксперимент с ингибированием GluN2A в течении через 6 часов после гипоксически-ишемического повреждения показал защитную роль данного процесса [163]. Возможно, что гипоксическое поражение головного мозга подавляет эволюционное переключение подтипов рецептора NMDA с доминантного GluN2B на доминантный GluN2A, что вызывает долгосрочные когнитивные нарушения [199]. Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что роль GluN2A в гипоксическом поражении головного мозга у детей требует дальнейшего изучения.

Таким образом, исследование титра антител к глутаматным рецепторам по настоящее время является актуальным и изменение их уровня может использоваться для диагностики процесса нейроповреждения у детей.

Вторичное повреждение может продолжаться несколько дней, после чего наступает стадия противовоспалительного действия и восстановления. Кроме всего этого активируются клетки глии, в том числе микроглии, астроциты и олигодендроциты, возникает иммунный ответ, приводя к высвобождению большого количества провоспалительных цитокинов, которые способствуют апоптозу нейронов [120, 143, 145].

Незрелый мозг ввиду своей особенности никакой потребности в энергии может выдерживать длительную энергетическую недостаточность, однако при истощении компенсаторных процессов возбуждающие пути активируются и повреждение усугубляется [199]. Последние исследования говорят о том, что гипоксическое повреждение нарушает процессы миелинизации [121, 136, 164].

Подробное изучение этих патологических процессов позволило внедрить в практику метод терапевтической гипотермии, позволяющий предотвратить гибель нейронов. На сегодняшний день она является единственным патогенетически обусловленным методом лечения гипоксического поражения головного мозга, поскольку блокирует вышеперечисленные механизмы [28].

Имеются четкие утвержденные критерии для проведения терапевтической гипотермии. В них входят срок гестации, масса ребенка, оценка по шкале Апгар, потребность в искусственной вентиляции легких, клиническая симптоматика, данные газового состава крови и ЭЭГ [28]. Однако, остается возможным на основании изучения патогенеза гипоксического поражения головного мозга, включение новых лабораторных критериев для её проведения.

Вышеописанные механизмы, возникшие вследствие гипоксического воздействия на головной мозг, вызывает микрососудистое повреждение, нарушение функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и постишемическое воспаление [7].

Таким образом, каскад реакций, приводящих к повреждению головного мозга новорожденного, является сложным и многоуровневым. Это повреждение бывает, как ранним, так и отсроченным. Активация периферической и центральной иммунных систем при гипоксическом повреждении вызывает воспалительный процесс, основными участниками которого являются активированная микроглия и инфильтрирующие клетки (тучные, моноциты и макрофаги) [157]. Они продуцируют такие провоспалительные факторы как цитокины, хемокины, синтеза оксида азота, активные формы кислорода, агонисты возбуждающих аминокислот и агонисты рецепторов смерти, которые влияют на развитие мозга в будущем. Эти вещества в результате повреждают аксоны, миелин, олигодендроциты и нейроны [120, 145]. Возникшие воспалительные сигналы генерируются не только сразу после гипоксического повреждения, но и могут распространяться в течение недель/месяцев. Экспериментальное исследование на новорожденных крысах показало, что микроглия принадлежит одна из ролей повреждения олигодендроцитов и нарушении миелинизации через цитокин-опосредованные реакции. После прекращения воздействия гипоксии повреждение аксонов продолжалось из-за избыточной продукции местных цитокинов. Кроме этого, микроглия может активироваться внутриутробно в гипоксических условиях среды, с повреждением белого вещества мозга [157].

Исходя из вышесказанного цитокины по сей день представляют из себя маркеры, интересные для изучения в генезе гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных.

1.2.2 Роль цитокинов в гипоксическом повреждении головного мозга

В ЦНС экспрессия цитокинов происходит на нейронах и глии. При воздействии гипоксического фактора неактивная микроглия превращается по классическому пути в тип M1, а через альтернативный путь в M2. Микроглия M1 высвобождает воспалительные цитокины, которые вызывают нарушение проницаемости ГЭБ, что приводит к инфильтрации макрофагов. Они также высвобождают воспалительные цитокины [120, 157, 182]. Активированная микроглия и макрофаги высвобождают активные формы кислорода и активные формы азота, которые способствуют вторичному повреждению нейронов [198]. Микроглия M2 высвобождает трофические факторы, которые способствуют восстановлению нейронов. Стимуляция пролиферирующей микроглии после церебральной ишемии приводит к высвобождению инсулиноподобного фактора роста, нейротрофического фактора с нейропротекторными свойствами [182, 198].

Цитокины – обширная группа веществ с разнообразными функциями. К ним относятся ИЛ, интерфероны (ИФН), ростовые и колониестимулирующие факторы, ФНО, хемокины, трансформирующие ростовые факторы и некоторые другие эндогенные молекулы [8, 77, 91]. Эти полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия принимают участие, как в физиологическом функционировании организма, так и в формировании и его регуляции защитных свойств [8]. В своем молекулярном составе имеют от одной до трех или более субъединиц, масса - от 5 до 50 кДа [91].

Основными клетками-продуцентами цитокинов являются лимфоциты. Th (Т-хелперы)-0 вырабатывают широкий спектр цитокинов в очень низких концентрациях [91]. Th1 продуцируют ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-3, ФНО- α . Th-2 продуцирует ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-3 и определяет развитие гуморального иммунитета. Th-3 вырабатывает супрессорный трансформирующий фактор роста- β для Th-1 и Th-2. Клетки макрофагально-моноцитарного ряда продуцируют цитокины, инициирующие иммунный ответ и участвующие в реакции воспаления и регенерации. Продуцентами цитокинов являются также клетки соединительной ткани, эпителия, эндотелия для поддержания пролиферации гемопоэтических клеток и аутокринных факторов роста [77, 91].

Сигналом к началу синтеза цитокинов является проникновение патогена в ткани. На поверхности клеток-мишеней находятся рецепторы, с помощью которых они могут оказывать свое биологическое действие. После связывания с соответствующим рецептором клетки активируются, пролиферируют, происходит их дифференцировка или гибель [77, 91].

Теория, предполагающая роль провоспалительных цитокинов в продолжающемся вторичном нейроповреждении, которые были высвобождены активированной микроглией,

имеет подтверждение благодаря нейропротекторным эффектам, наблюдаемым при терапии, направленной на воздействие на микроглию. Например, исследование Pettone S. с соавторами (2018) показало снижение количества цитокинов у детей с гипоксическим поражением головного мозга на фоне проведения терапевтической гипотермии [134].

Наиболее изученным цитокином в ключе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных является ИЛ-1 β , который синтезируется моноцитами, макрофагами, дендридными клетками, NK (естественные киллеры)-клетками, В-лимфоцитами, эпителиальными, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов [77]. Синтез цитокинов семейства ИЛ-1 опосредуется множеством провоспалительных медиаторов: к ним относятся такие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, как липополисахариды, и провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИФН- α и ИФН- β и сам ИЛ-1 β) [91].

Многофункциональный цитокин ИЛ-1 β , который одним из первых реагирует на патогенные факторы, играя ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Он медиатор развития как местных воспалительных реакций, так и острофазового ответа на уровне организма. ИЛ-1 β активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, других цитокинов (ИЛ-2, 3, 6, ФНО- α), Е-селектинов, про-коагулянтов, простагландинов. Помимо стимуляции выхода нейтрофилов в очаг воспаления ИЛ-1 β вызывает их активацию, усиливая адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и продукцию свободных форм кислорода, повышает проницаемость сосудистой стенки [77, 91, 141]. Повышение уровня данного цитокина наблюдается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. ИЛ-1 β стимулирует эндотелиальные клетки сосудов, которые секретируют полипептиды, стимулирующие клеточную миграцию, пролиферацию, что способствует высвобождению сосудистых медиаторов воспаления. Данный механизм в свою очередь, при условии повышенного уровня указанных цитокинов, очень часто приводит к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Под влиянием ИЛ-1 β происходит пролиферация фибробластов, продуцируются простагландины и ростовые факторы, клетки соединительной ткани увеличивают синтез коллагена, коллагеназы, других ферментов (в том числе нейтральных протеаз и металлопротеиназ) [141]. Данный цитокин в ходе каскада реакций на системном уровне участвует в активации нейроэндокринной системы, стимуляции кроветворения в красном костном мозге, перестройке иммунологических механизмов, изменении синтеза в печени белков острой фазы воспаления, количества циркулирующих лейкоцитов [134].

ИЛ-1 β широко известен как один из основных маркеров не только ранних, но и поздних стадий повреждения головного мозга, связанных с воспалением после гипоксических повреждений. Высокое содержание ИЛ-1 β (по сравнению с другими цитокинами) у детей с ЦИ

говорит о его местном высвобождении в головном мозге после первоначального гипоксического повреждения и играет большую роль в продолжающемся нейрповреждении [134].

ИЛ-6 представляет собой провоспалительный цитокин, медиатор межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [77, 91]. Он состоит из двух рецепторов трансмембранных субъединиц. Цитокин ИЛ-6 обладает многочисленным спектром биологического действия, основными из которых являются индукция восстановительных механизмов и активация иммунной защиты. Клетками мишенями являются гепатоциты, В-лимфоциты, плазматические клетки, CD4⁺ Т-лимфоциты, моноциты. Прodуцируют ИЛ-6 многие клетки: Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, микроглия и астроциты [77].

ФНО- α является цитокином, представляющий собой гомотримерный белок, состоящий из 157 аминокислот, генерируемый активированными макрофагами, Т-лимфоцитами и естественными клетками-киллерами и оказывающий плеiotропное действие на различные типы клеток. Он запускает ряд различных воспалительных молекул, включая другие цитокины и хемокины и был идентифицирован как основной регулятор воспалительных реакций [187].

Существуют данные, которые подтверждают роль ФНО- α в гипоксическом повреждении головного мозга у новорожденных, как ишемического, так и геморрагического характера. Многие авторы отдают значительную роль высоких уровней ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-18 в формировании эпилепсии [179].

ИЛ-18 один из ключевых цитокинов формирования врожденного и приобретенного иммунного ответа, стимулирует выработку многих цитокинов, в том числе ФНО- α [65, 77].

ИЛ-10 представляет собой полипептид из 160 аминокислот. Он синтезируется клонами Th-0, Th-1, Th-2 и Th_{per}, цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами, НК-клетками, тучными клетками, DC и макрофагами [77, 91]. ИЛ-10 оказывает как стимулирующее, так и ингибирующее действие на различные типы иммунных реакций. ИЛ-10 может ингибировать секрецию ИЛ-2, ИФН- γ клетками Th-1, а также ингибирует секрецию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО в макрофагах и дендритных клетках, чтобы уменьшить повреждение тканей [115].

ИЛ-4 относится к семейству цитокинов – лиганды гамма – цепи рецепторного комплекса ИЛ-2, имеет общие рецепторные субъединицы с ИЛ-13. Синтезируется клонами Т-лимфоцитов–хелперов. Он обладает большим спектром биоактивности, усиливая после распознавания антигена пролиферацию лимфоцитов, а также участвует в переключении образования тяжелых цепей молекул иммуноглобулинов (Ig) от IgM до IgE либо IgG4 [77, 91]. Данный цитокин является фактором роста базофилов, эозинофилов, тучных клеток и одним из основных регуляторов аллергических реакций и воспаления, усиливает экспрессию рецепторов

Fc-фрагментов IgE (CD23). Однако данные, касающиеся действия ИЛ-4 при гипоксическом повреждении головного мозга, очень скудны. Экспериментальное исследование на грызунах показало, что их лечение ИЛ-4 до индукции эксайтотоксичности не усугубляет дальнейшее нейрповреждение [200]. Отсюда можно предположить, что он способствует эндогенной защите в мозге новорожденного.

ИЛ-8 относится к числу СХС–хемокинов и действует на популяцию нейтрофильных гранулоцитов. Продуцентами его являются активированные (при встрече с патогенами) моноциты, эндотелиальные клетки, лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты, фибробласты, гепатоциты и другие [77, 91].

Так, согласно исследованиям ряда зарубежных авторов значительное увеличение содержания некоторых цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- α , а также их дисбаланс с противовоспалительными цитокинами коррелирует с тяжестью гипоксического повреждения головного мозга и предопределяет неблагоприятный неврологический исход у детей. Результаты работы Massaro A.N. и др. (2018) показали повышенные концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α в первые 24 часа жизни у детей с ГИЭ при выраженных изменениях головного мозга по данным МРТ.

Восстановлению функций головного мозга после гипоксических поражений может мешать постоянная активация или накопление воспалительных цитокинов, что приводит к нарушению созревания олигодендроцитов, ограничению нейрорегенерации, замедлению формирования синапсов тем самым способствуя возникновению ДЦП. У таких пациентов концентрация была выше в сравнении со здоровыми, причем чем младше был ребенок, тем выше концентрация вышеуказанного цитокина [5].

У новорожденных с ЦИ II-III степени отмечаются высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови на 2-е и 4-е сутки жизни [24]. В исследовании Ходжиметовой Ш.Х. и соавт. (2022 г.) показано, что концентрации ИЛ-1 β зависела от тяжести ГИЭ [92].

Дети, которые родились в асфиксии также могут иметь высокие уровни цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови с повышением в динамике от 6 до 24 часов. В случаях успешно проведенной гипотермии уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 значительно снижались к 36 часам жизни [47].

Во многих клинических исследованиях изучалась взаимосвязь между исходами неонатальной асфиксии и концентрацией медиаторов в крови. Уровень ИЛ-6 у новорожденных с ГИЭ был более чем в 300 раз выше, чем у новорожденных без ГИЭ, а также у новорожденных с синдромом аспирации мекония [156].

Мета-анализ, проведенный Boskabadi H. и соавт. (2019 г.) показал, что концентрации ИЛ-6 у детей с ГИЭ, рожденных в асфиксии был выше, чем у детей без асфиксии в анамнезе и

коррелировали с неблагоприятными неврологическими исходами. ИЛ-1 β также повышался у младенцев с асфиксией в сочетании с ГИЭ, у детей без ГИЭ он был ниже и также в будущем был ассоциирован с неблагоприятными исходами [108]. Положительные результаты отмечены и при комбинированном исследовании данных цитокинов [108, 109]. Более высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови при рождении у детей с ГИЭ средней и тяжелой степени были ассоциированы с ДЦП в будущем [177].

Младенцы малые к року гестации с гипоксическим поражением головного мозга имели более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сравнении с детьми, имевшие нормальные массоростовые показатели, а также со здоровыми [165].

Доношенные новорожденные с неонатальной энцефалопатией в анамнезе имели более высокие уровни ИЛ-10, а в будущем различные неврологические последствия и может, по мнению авторов, быть маркером неблагоприятных исходов [126].

У детей с неблагоприятными неврологическими исходами были обнаружены повышение уровней циркулирующих цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-8. Причем, у многих детей не отмечено связи между высокими уровнями цитокинов и наличием структурных изменений головного мозга по данным МРТ [139]. Исследование Артыковой М.А. и соавт. (2022 г.) установило, что содержание ФНО- α в сыворотке периферической крови у детей с ДЦП в 3 раза повышал показатели контрольной группы, а в сочетании с эпилепсией он увеличивался в 4, 1 раза в сравнении с детьми, которые имели только ДЦП (в 1,3 раза) [3].

У младенцев с тяжелой формой аутизма отмечаются высокие концентрации ИЛ-6 и IFN γ на фоне низких значений ИЛ-10, ИЛ-1 β , ФНО- α и NGF- β [119]. При уменьшении маточно-плацентарной перфузии у плодов мышей отмечено появление церебральных микрокровоизлияний и повышенная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18 [166]. М.А. Chen и соавт. приводят данные, о том, что люди, подвергшиеся в детстве физическому/ психологическому насилию, в зрелом возрасте имели повышенные уровни ФНО- α , ИЛ-6 и других маркеров воспаления [135]. У детей школьного возраста, которые имели в анамнезе перенесенную неонатальную энцефалопатию отмечались повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 [117]. Повышенная экспрессия ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке были обнаружены у детей в течении 48 часов после судорожного приступа [153].

Повышенная концентрация ИЛ-18 была обнаружена в сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением головного мозга, постгеморрагической гидроцефалией и ПВЛ. У детей с повреждением белого вещества головного мозга и ДЦП отмечались его высокие уровни в пуповинной крови [180].

Генетически детерминированные особенности индивидуума определяют тяжесть и исход любого патологического процесса. С каждым годом публикуются новые научные работы по

влиянию генетического полиморфизма цитокиновых молекул на возникновение различных заболеваний. Наибольший интерес представляют количественные изменения функционирования соответствующих генов, заключающиеся в замене единичных нуклеотидов (полиморфизм вследствие различия единичных нуклеотидов; single nucleotide polymorphism – SNP). Для него характерна высокая частота замещения в популяции между индивидуальными образцами [84].

Генетические факторы также могут влиять на процессы воспаления и деструкцию тканей после гипоксически-ишемического повреждения. Это может повлиять на исход гипоксического поражения головного мозга, не смотря на проведение терапевтической гипотермии. Носительство полиморфизмов в воспалительных и антиоксидантных генах, которые влияющие на активность белка или экспрессию путем воздействия на фактор транскрипции, ведущие тем самым к возникновению высокого риска неблагоприятных неврологических осложнений [132].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о тесной ассоциации полиморфизмов генов с разнообразной патологией (в том числе поражение ЦНС) и могут использоваться как маркеры в диагностике заболеваний [172].

На первой хромосоме человека в участке 1q31-32 локализован ген ИЛ-10, содержащий 4 экзона. Описано шесть полиморфизмов гена ИЛ-10 в локусах -1082, -819, -652, -592, -127, -41. ИЛ-1 β кодируются двумя различными генами, содержащими по семь экзонов и расположенными на второй хромосоме в участке 2q13-q21. В промоторном месте гена ИЛ-1 β показаны точечные замены T-35C, G-511A, в кодирующей части – в пятом экзоне (C+395). На продукцию белка влияют SNPs –511 и +3953. Ген ИЛ4 (5q23-31) локализован на 5 хромосоме, содержит 4 экзона. Точечные полиморфизмы расположены в промоторной области гена (C-590T, C-285T, A-81G). Ген ФНО- α располагается в третьем классе генов главного комплекса гистосовместимости между HLA (человеческий лейкоцитарный антиген)-B и HLA-DR и содержит от 9 до 13 полиморфных сайтов типа SNPs. Наиболее известные являются следующие: транзиции G/A в точках -376, -308, -238, -163, транзиция T/C и C/T в сайтах -1031, -857, и трансверсия C/A -863. На седьмой хромосоме в 7p21-p14 располагается ген ИЛ-6, имеющий пять экзонов с наиболее изученным полиморфизмом промотора G-174C [84].

Проведенные исследования по генетическому полиморфизму цитокинов у детей с заболеваниями ЦНС весьма скудны и не дают полной картины. Так, у детей с аутическими расстройствами были высокие частоты гомозиготного (CC) и гетерозиготного (CT) генотипа ИЛ-1 β -511 и ИЛ-1RA [168]. В мексиканской популяции у детей была выявлена связь SNP rs3833912 /rs16944 и риском развития гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных и ДЦП в дальнейшем [103, 129].

Полиморфизм rs16944 ИЛ-1 β был ассоциирован с возникновением судорог после инсульта [167]. Носительство SNP-511 С \rightarrow Т промотора гена ИЛ-1 β было рассмотрено в качестве маркера высокого риска возникновения церебрального паралича у детей после перенесенной ГИЭ [103].

Наличие генетического полиморфизма ИЛ-1 β (rs16944) было ассоциировано с возникновением эпилепсии после перенесенного гипоксического поражения головного мозга в периоде новорожденности [132], а в локусах rs16944, rs1143623, rs1071676 – с патологическими паттернами в областях задней ножки внутренней капсулы, базальных ганглиев и белого вещества головного мозга, обнаруженных на МРТ [112]. Похожее исследование провели отечественные ученые, где было показано, что носительство аллеля С и гомозиготного генотипа СС в локусе rs1143634 ассоциировалось с высоким риском развития височной эпилепсии [4].

Megan A. Holborn и соавт. (2022 г.) повели анализ генетической базы данных у больных с гипоксическим поражением головного мозга с исходом в ДЦП. Было отмечено, что вышеуказанные патологические состояния были связаны с носительством полиморфизма ИЛ-1 β в локусе rs16944 и ИЛ-6 в локусе rs1800795, а также с гиперпродукцией вышеуказанных цитокинов [185]. Другое же исследование показало, что полиморфизм гена ИЛ-6 (174GС) оказывает защитное действие и был ассоциирован с нормальным неврологическим статусом и отсутствием патологических изменений на ЭЭГ и НСГ [102]. У пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга и повышенным риском развития внутричерепного кровоизлияния обнаружено носительство гомозиготного варианта ИЛ-6 -174GG [88].

В развитии патологии ЦНС полиморфизм ИЛ-10 также играет роль. У пациентов с рассеянным склерозом частота гаплотипов СС (ИЛ-10-1082, ИЛ-10-819, ИЛ-10-592) была значительно выше, чем у группы контроля [99], а наличие полиморфизма ИЛ-10-1082А/Г может играть роль в снижении предрасположенности к ишемическому инсульту [201].

В исследовании Xia L. и соавт. (2018г) было показано, что дети с ДЦП имели значимо большее носительство полиморфизмов ИЛ-10 в локусах rs1554286, rs151811, rs3024490, rs1800871 и rs1800896, а наличие генотипа ТТ показывало более высокий уровень ИЛ-10 в плазме крови по сравнению с генотипом GG + GT в точке rs3024490 [115].

Определена связь между полиморфизмами ФНО- α -1031Т/С, ИЛ-1 β -511С/Т и ИЛ-10-1082 Г/А и развитием ПВЛ. Наличие полиморфизма -308(Г/А) ФНО- α , а также ИЛ-1-511Т/С ТТ было выявлено у младенцев с ГИЭ [131].

В литературе отсутствуют данные о изучении роли полиморфизма ИЛ-4 у детей с гипоксическим поражением ЦНС. В основном полиморфизм генов цитокина ИЛ-4 ассоциируются с возникновением заболеваний аллергической природы [2].

Проведенные исследования на взрослых показали, что наличие полиморфизма гена ИЛ-4 в точках 590С и 1098G повышает риск развития такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера, а наличие генотипов СС и СТ повышает вероятность возникновения инфаркта головного мозга [104].

Стимулирование экспрессии генов ИЛ-4 и ИЛ-10 вызывало их выработку и повышало нейрогенез в эксперименте с рассеянным склерозом [173].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод о том, что накоплено достаточно большое количество данных о роли цитокинов в гипоксическом поражении головного мозга у детей, родившихся на разных сроках гестации. Результаты этих работ вошли в ведущие учебники по неонатологии, педиатрии. Однако, исследователи продолжают их изучение, поскольку не все результаты однозначны и позволяют сделать одинаковые заключения. Кроме того, очень мало работ по их практическому применению в рутинной практике врача.

Кроме того, недостаточно данных о роли полиморфизма генов цитокинов в ключевых заболеваниях ЦНС, чтобы собрать полную картину о их участии в патогенезе нейроповреждения и других заболеваний головного мозга, особенно в детском возрасте.

Таким образом направление в исследовании роли цитокинов и их генетического полиморфизма раскроет больше звеньев в патогенезе гипоксического повреждения. Открытие новых способов их применения в клинической практике позволит выявить предрасположенность к заболеванию на ранних сроках, что даст возможность прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения и индивидуально подобрать специфическую терапию для конкретного пациента.

1.2.3 Специфические маркеры нейроповреждения у детей

До настоящего времени остается актуальным вопрос поиска предикторов поражения ЦНС у новорожденных на этапах, когда не все клинические и инструментальные методы исследования могут обнаружить гипоксическое повреждение головного мозга.

С целью прогнозирования неблагоприятных последствий гипоксии для ЦНС большое значение имеют ранняя лабораторная диагностика и время начала лечения. Поэтому, различные биомаркеры можно обнаружить тогда, когда клиническая картина гипоксического поражения головного мозга еще не проявляется. К одному из таких маркеров относится НСЕ

НСЕ является одним из маркеров нейронального повреждения, изомер фермента энolahзы. Она выявляется на относительно поздних стадиях дифференцировки нейронов, с началом синаптогенеза (после 22-й недели беременности) [20]. Локализуется в цитозоле

нейронов и эндокринных клеток, обнаруживается в крови при их разрушении. Период полураспада в крови – более 20 ч.

Данный маркер исследовался при различных заболеваниях нервной системы как у взрослого, так и у детского населения. Несмотря на проводимые исследования уровня НСЕ у младенцев с гипоксическим поражением головного мозга, процесс гемолиза, вызванный его экспрессией на мембране эритроцитов, ограничивает его использование [20].

НСЕ является маркером нейроповреждения, поскольку гибель нервных клеток приводит к выходу данного фермента во внеклеточную среду, что позволяет оценить степень структурно-функциональных нарушений биомембран в ЦНС [120]. Повышается при остром ишемическом инсульте [160], а при содержании в крови НСЕ менее 2 нг/мл ассоциирована с благоприятным прогнозом у пациентов [71].

Описана связь между уровнем НСЕ и степенью тяжести церебрального венозного тромбоза, рассматриваясь в качестве индикатора благоприятного/плохого исхода [178]. Концентрация НСЕ имеет значение при прогнозировании летального исхода после травматического поражения головного мозга [106].

Уровень НСЕ также зависит от срока гестации, её большие концентрации наблюдаются в группе доношенных новорожденных. Также НСЕ играет большую роль в катамнестическом наблюдении за детьми с поражениями ЦНС, поскольку ряд исследований показало неблагоприятные исходы у младенцев с её высокими уровнями. Высокие концентрации НСЕ также были обнаружены у детей раннего возраста с когнитивными нарушениями [20].

У детей с внутриутробной задержкой роста высокий уровень НСЕ рассматривался как индикатор тяжести процесса при сочетании с другой сопутствующей патологией. Такие дети на 4-й неделе жизни демонстрировали в 1,5–2 раза большие показатели НСЕ (в анамнезе были признаки нарушения жизнедеятельности плода по данным доплерометрии). Подобные результаты установил Е. Mazarico и соавт. в пуповинной крови. Не мало важна прогностическая значимость данного маркера и мониторингирование его уровня. Так, катамнестическое наблюдение до двухлетнего возраста показало, что у детей с высокими показателями НСЕ имеется отставание формирования тонических и рефлекторных реакций, циклической организации сна и психомоторного развития. Повышение показателя НСЕ в крови более 45 нг/мл ассоциировано с риском развития ДЦП, задержкой умственного развития, симптоматической эпилепсией [105].

Считается, что определение в пуповинной крови позволяет выявить наличие нейроповреждения, оценить степень компенсаторных возможностей ремоделирования головного мозга новорожденного и прогнозировать отдаленные последствия. Исследование Морозовой А.Ю. и соавт. (2019 г.) показало, что у детей с задержкой внутриутробного развития

отмечается повышение в 2,0–2,5 раза содержания в крови HSE, наряду со снижением уровня BDNF, что указывает (по мнению авторов) на наличие повреждения мозга в сочетании с отсутствием адекватных компенсаторных возможностей [80].

Повышенные уровни HSE обнаружены у детей с расстройствами аутистического спектра [87].

Таким образом, несмотря на прогресс, достигнутый в определении диагностической значимости патобиохимических маркеров повреждения головного мозга у новорожденных, в литературе представлено недостаточно данных о их комплексном исследовании, особенно в группе доношенных детей, которые перенесли гипоксические события, но не имели достаточных клинических признаков для выставления им неврологического диагноза. Определение уровня HSE в пуповинной крови позволит заподозрить у ребенка повреждение головного мозга и начать соответствующую терапию даже до появления неврологической симптоматики.

При этом, анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что одиночный биохимический маркер не должен становиться основой в диагностике гипоксических поражений ЦНС у новорожденных, а только в совокупности с другими показателями.

Разрабатывая патогенетически обоснованную профилактику и коррекцию постгипоксических состояний, важно тщательно изучить процессы повреждения нейронов и выявить факторы, которые защищают их от разрушительного действия гипоксии. Нервная ткань способна к регенерации, обладает свойствами нейропластичности (адапционная способность мозга изменяться под влиянием приобретенного опыта, восстанавливать связи). Одними из веществ, способствующих этому процессу, являются нейротрофины [21, 26]. Нейротрофины относятся к семейству крупных полипептидных веществ, регулирующих выживание, развитие и функционирование нейронов. Многие исследования говорят за то, что без участия нейротрофинов был бы невозможен нейрогенез, поскольку им принадлежит ведущая роль в процессе воспроизведения нервных клеток в ряде отделов головного мозга из нейрональных прогениторов [21, 152]. Таким образом, их роль важна на всех этапах пре и постнатального нейрогенеза в обеспечении физиологического развития мозга и при некоторых видах нейрональной патологии.

Нейротрофины BDNF и NGF играют весомую роль в развитии мозга, памяти и процессов обучения. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что низкий уровень в организме матери микроэлементов (например, фолиевой кислоты, витамина B12, омега-3 жирные кислоты), влияет на нейротрофины головного мозга, приводя к когнитивной дисфункции у потомства [175]. Изменения данных нейротрофинов были обнаружены при наследственных нервно-мышечных заболеваниях (например, мышечной дистрофии Дюшенна,

синдроме Барде-Бидля, синдроме Дауна и синдроме Клайнфельтера) и коррелировали с наличием когнитивных нарушений, девиантного поведения, эпилепсии [161]. У детей с синдромом дефицита внимания и гиперреактивности отмечались повышенные уровни BDNF и NGF [137].

Исследование нейротрофинов у детей с расстройствами аутистического спектра установило снижение уровня нейротрофических факторов – NGF у всех детей с данной патологией, а BDNF – при тяжелой степени тяжести, что (по-мнению авторов) значительно снижает нейропротективные свойства. После проведения курса санаторно-курортного лечения и дельфинотерапии вышеуказанные нейротрофины повышались [9].

Исследование Каркашадзе Г.А. и соавт. (2022 г.) показало, что при легких органических поражениях ЦНС (легкие когнитивные нарушения) повышались BDNF и NGF [81].

BDNF экспрессируется в развивающемся, зрелом мозге и синтезируется в нейронах, тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелия, печени. В первые сутки в очаге инсульта выявляются единичные диффузно расположенные астроцитоподобные клетки рядом с микрососудами. В III и V слоях обнаруживаются пирамидные нейроны с высокой иммунореактивностью к BDNF. В VI слое отмечаются полиморфные нейроциты (содержащие NT-3). В зоне пенумбры постепенно увеличивается количество BDNF-иммунопозитивных нейронов [32].

Снижение BDNF ассоциировано с развитием различных нейродегенеративных заболеваний. Он детерминирует участие каннабиноидов в дофаминовых реакциях, ответственных за пластичность мышления и ассоциативное обучение [70].

Дети с нарушением когнитивной функции и с сахарным диабетом 1-го типа имели низкие уровни BDNF [175]. Сокуман Т. и соавторами (2021г) было предложено оптимальное пороговое значение BDNF в сыворотке крови в 5,2 нг/мл для отличия фебрильных судорог от обычной лихорадки [114], сниженные уровни отмечены у детей с расстройствами речи [176]. Чем выраженнее двигательные нарушения имеют дети с ДЦП, тем более низкий у них уровень BDNF, с достоверным увеличением после курса реабилитации, т.е. он участвует в восстановлении функций мозга [67].

NGF – нейротрофин, играющий роль в процессах гибели клеток, их выживания, ангиогенезе, воспалении и ремоделирования тканей [23, 159]. При повреждении эндотелиальных клеток сосудов оксидативным стрессом, NGF проявляет ангиопротекторную и антиапоптотическую активность [23]. Этот нейротрофин также играет главную роль в пренатальном и постнатальном развитии мозга и может повлиять на исходы родов и развитие нервной системы. Одно из исследований показало, что в пуповинной крови у доношенных новорожденных детей и у детей крупных к сроку гестации уровень NGF статистически не

различался, а у детей малых к сроку гестации этот фактор был гораздо ниже [159]. То же катамнестическое наблюдение показало, что в возрасте 4 месяцев дети с низким весом при рождении, находящиеся на искусственном вскармливании, также имели более низкие результаты по сравнению с другими детьми, находящимися на грудном вскармливании. Действительно, ряд исследований сообщал о более высоких концентрациях трофических факторов в материнском молоке, чем в других биологических жидкостях в разные периоды созревания. Таким образом, можно предположить, что, высокие уровни NGF у детей, вскармливаемых грудным молоком, могут отражать присутствие более высокого количества в нем NGF, выступая в качестве компенсаторного механизма, направленного на сохранение и/или улучшение когнитивной функции у детей. У детей, вскармливаемых грудью, более высокий индекс психомоторного развития по сравнению с детьми, получающими молочную смесь. Поддержание повышенных концентраций NGF у детей с помощью грудного вскармливания в первые месяцы жизни, может стать одним из способов предотвращения развития когнитивных нарушений [159].

Не смотря на вышесказанное, нейротрофины не нашли широкого применения в клинике из-за отсутствия способа доставки экзогенного нейротрофического фактора к поврежденному локусу мозга и их большие молекулы не могут проникнуть через ГЭБ, немедленно инактивируясь ферментами крови.

VEGF – один из членов семейства структурно близких между собой белков [48]. Это семейство включает в себя 5 видов: фактор роста плаценты, VEGF-A/B/C/D. VEGF-A, стимулирует ангиогенез и нейрогенез наряду с нейропротекцией. После ишемии VEGF-A индуцирует нейрогенез. Такая функция данной молекулы делает её привлекательной для использования с терапевтической целью в лечении ишемии головного мозга, но только в отсроченной фазе патологического процесса (поскольку в раннем периоде этот фактор также ответственен за некоторые повреждающие процессы, такие как отек мозга и усиление проницаемости ГЭБ) [116, 124].

VEGF регулирует пластичность мозга, рекрутирование и пролиферацию нейрональных предшественников, которые позволяют ткани адаптироваться после инсульта. Быстрая секреция VEGF способствует повреждению эндотелия после ишемического события, раннее ингибирование VEGF снижает проницаемость сосудов и вместе с уменьшением объема инфаркта и повышением функционирования нейронов [125]. VEGF играет важную роль в регуляции нейровоспаления [101]. Микроглия в хронически пораженных областях ЦНС усиливает экспрессию VEGF [124, 133]. У новорожденных ангиогенез происходит вдоль градиента концентрации VEGF и в течение 4-7 дней после ЦИ на границе ишемического ядра, что может иметь важное значение для восстановления мозга после ишемии [124, 133]. У детей

разного возраста с ишемией головного мозга было выявлено значительное увеличение концентрации VEGF в остром периоде по сравнению со здоровыми. Самые высокие уровни данного фактора были у детей с тяжелыми клиническими проявлениями (парез, паралич, нарушение сознания, эпилепсия). Благодаря наличию таких нейропротективных эффектов VEGF, в последнее время рассматривают в качестве терапии постгипоксических состояний в реабилитационном периоде [116, 124].

Наиболее перспективным терапевтическим направлением является модуляция воспалительного ответа путем ограничения его нейротоксического эффекта, усиление нейропротекторных свойств и стимулирование регенерации поврежденной нервной ткани. Что касается широкого спектра медиаторов воспаления, связанных с функциями ЦНС, хемокинам приписывают всё новые роли как в физиологических, так и патологических состояниях. Разнонаправленное действие нейрохемокинов включает участие в эмбриогенезе нервной системы, модуляцию синаптической проводимости, пластичность, а также их функцию в патогенезе нейродегенеративных расстройств.

CCL2 – цитокин, относящийся к группе CC-хемокинов и являющийся наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов, Т-клеток памяти и дендритных клеток. Он секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, фибробластами, эндотелиоцитами и другими клетками, вовлекаясь, в том числе и в патогенез нейродегенеративных заболеваний [30, 127]. Так, экспрессия CCL2 в глиальных клетках возрастает при эпилепсии, ишемии мозговой ткани, болезни Альцгеймера, экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и черепно-мозговых травмах [118, 127]. Совместно с другими цитокинами CCL2 включается в патофизиологический процесс перинатального ишемического инсульта [130].

Было выявлено повышение CCL2 при тяжелых наследственных заболеваниях, сопровождающихся, в том числе разрушением ЦНС: болезнь Сандхоффа, Фарбера и Гоше [197].

Фракталкин и его рецептор CX3CR1 экспрессируются иммунными и неиммунными клетками. В мозге CX3CL1 в основном экспрессируется нейронами, а в астроцитах при воспалительных процессах [128]. CX3CR1 экспрессируется в паренхимной микроглии и периваскулярных, субдуральных макрофагов менингеального и сосудистого сплетения. Структурная связь сигналов передачи CX3CL1-CX3CR1 отражает влияние на синаптическую передачу в определенных нейроанатомических областях, в таких процессах, как обучение, память и поведение. CX3CL1 защищает головной мозг при возникновении ишемии путем сдерживания воспаления и организации нейропротективного ответа [183]. Высокие уровни CX3CL1 постоянно продуцируются нейронами в пределах конечного и промежуточного мозга, в коре головного мозга, гиппокампе, миндалинах, базальных ганглиях и обонятельной луковицы.

В желудочковой системе их экспрессия связана с сосудистым сплетением. У новорожденных мышей после ишемии мозга воспалительные хемокины, такие как CCL1, CCL17 и CXCL12, были временно усилены через 24 часа после повреждения головного мозга. Повышенная продукция других хемокинов, включая CCL5, CCL9, и CXCL1 была продлена до 3 недель после повреждения головного мозга, большинство же из них со временем исчезло. В ответ на введение клеток пуповинной крови регистрировалось дополнительное увеличение уровней CCL2, CCL12, CCL20 и CX3CL1, что может быть связано с новым рекрутированием и дифференцировкой нервных стволовых клеток, что приводит к индукции регенерации ткани [138].

RAGE является мультилигандным членом суперсемейства Ig, присутствующий на эпителиальных, нейрональных, сосудистых и воспалительных клетках. Обнаруживается в низких концентрациях в физиологических условиях и в повышенной концентрации после повреждения головного мозга. Сверхэкспрессия и активация лигандами RAGE вызывают окислительный стресс и воспаление, которые способствуют патогенезу в числе и нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера). Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что взаимодействие RAGE-лиганд участвует в развитии и прогрессировании различных иммуноопосредованных нарушений [97].

Активация RAGE может играть роль в повреждении нейронов и нейровоспалении при ишемии головного мозга. Концентрация sRAGE в плазме значительно ниже у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с пациентами с транзиторной ишемической атакой и здоровыми. Связывание RAGE с его лигандами запускает активацию активных форм кислорода, ядерного фактора каппа-B, митоген-активируемой протеинкиназы и протеинкиназы C, молекул адгезии лейкоцитов, что приводит к производству провоспалительных цитокинов и ангиогенных факторов, все из которых ответственны за развитие и прогрессирование гипоксии/ишемии. Растворимая форма RAGE (sRAGE) потенциально может связываться с AGE-лигандом, тем самым предотвращая неблагоприятные эффекты передачи сигналов RAGE. RAGE экспрессируется в нейронах и активируется в них, что может привести к окислительному стрессу и вызвать гибель нейронов. Она может играть антагонистическую роль конкурируя с рецептором клеточной поверхности, тем самым предотвращая неблагоприятные эффекты передачи сигналов RAGE. Уровень RAGE в плазме низкий у людей с цереброваскулярной деменцией. Клинические исследования также показали, что уровень RAGE в плазме у пациентов с ишемией выше, тогда как уровни sRAGE в плазме относительно низок [174, 184].

VILIP-1 – нейрональный кальций-сенсорный белок широко экспрессируется в кортикальных пирамидных клетках, интернейронах, септальных, субталамических нейронах и нейронах гиппокампа. В физиологических условиях участвует в регуляции нейронных ионных

каналов, функционировании мембран, развитии и росте нейронов, и их выживании. Он был идентифицирован как биомаркер повреждения нейронов. В ишемических условиях происходит нарушение гомеостаза кальция. Перегрузка кальцием может привести к вовлечению белков ЦНС, опосредующих различные пути некроза и апоптоза нейронов. VILIP-1 участвует в различных патологических процессах, приводящих к гибели нейронов, при условии дестабилизации кальциевого гомеостаза, например, при инсульте [123,195].

Учитывая его биологическую роль, он может быть использован в качестве потенциального биомаркера для мониторинга снижения когнитивных функций при различных нейродегенеративных заболеваниях. Однако все эти исследования проводились только у взрослого населения.

TREM-1,2 – врожденные иммунные рецепторы [140,190]. TREM-1 признан критическим иммуномодулятором при воспалении инфекционной и неинфекционной этиологии, играет роль в высвобождении провоспалительных цитокинов и Т-клеток [13]. Кроме того, TREM-1 был представлен как связанный с гипоксией белок, участвующий в активации дендритных клеток. Гипоксическая опухолевая среда модулирует экспрессию TREM-1, приводя к иммуносупрессии [107]. Экспрессия микроглией TREM-1 повышается после ишемического повреждения головного мозга [154]. Блокирование TREM-1 может усиливать клеточную пролиферацию и синаптическую пластичность, что приводит к долгосрочному улучшению функциональной активности нейронов [140].

TREM-2 – рецептор клеточной поверхности, играющий важную роль в фагоцитозе и функционировании микроглии. Он активируется нуклеотидами и липидными медиаторами, ключевыми факторами, которые секретируются в гипоксической среде апоптотическими нейронами. Кроме того, TREM-2 стимулирует прорегенерирующий сдвиг фенотипа [133]. Участвует в ингибировании процессов нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера [191]. В эксперименте модели рассеянного склероза с аутоиммунным энцефаломиелитом было выяснено, что макрофаги, полученные при сверхэкспрессии TREM-2, продемонстрировали усиление фагоцитоза апоптотических нейронов, исход заболевания был улучшен. Ингибирование активации TREM-2 отрицательно влияет на исход энцефаломиелита [189]. В условиях окклюзии средней мозговой артерии и реперфузии уровень TREM-2 повышается в первичной микроглии и в зоне ишемической полутени коры головного мозга [188]. TREM-2 защищает от ЦИ и реперфузионного повреждения через аспект постишемического воспалительного ответа и апоптоза нейронов [190]. В связи с вышесказанным, фармакотерапия TREM-2 для подавления воспалительного ответа может обеспечить новый подход для разработки стратегий лечения различных цереброваскулярных заболеваний.

TGF- β – цитокин, играющий значительную роль в дифференцировке клеток глии, нейрогенезе, формировании ГЭБ, выживании и миграция нейронов. Он принимает участие в развитии многих заболеваний человека, в том числе и патологии ЦНС. TGF- β играет роль в глиальной дифференцировке, эмбриональном и взрослом нейрогенезе, выживании и миграция нейронов, фиксации радиального глиального слоя, формировании ГЭБ [98]. Отмечалась его важная роль в постнатальном развитии головного мозга, мозжечка у детей [111]. У детей с аутизмом было выявлено повышение данного цитокина [144].

Существует множество маркеров, указывающих на повреждение нервной ткани. Определение уровней этих показателей у детей из групп риска по развитию неврологических заболеваний поможет предотвратить возникновение клинических симптомов, не снижая тем самым качество их жизни в будущем. Анализ же маркеров нейрповреждения у детей с установленными неврологическими диагнозами позволит контролировать качество проводимого лечения, корректировать его и не допускать тяжелых исходов заболеваний.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных неврологическим заболеваниям у детей, остаются актуальным вопрос их ранней диагностики, а, следовательно, и своевременного начатого лечения для предотвращения тяжелых исходов и инвалидизации. В связи с этим всё большую популярность приобретает изучение биохимических маркеров, указывающих на нейрповреждение, поиск новых методов, облегчающих их использование и интерпретацию в практической медицине. Особенно такое исследование важно до появления клинических симптомов заболевания. Необходимо обращать внимание даже на не выраженную неврологическую симптоматику с первых часов жизни, которую не всегда удастся четко дифференцировать с девиантными состояниями новорожденных.

В современном мире диагностика заболеваний ЦНС основывается не только на выявлении определенных неврологических симптомов при объективном обследовании ребенка и данных различных методов нейровизуализации, но и использовании лабораторных методов исследования с определением специфических маркеров, указывающих на патологический процесс.

В связи с этим детей, с отягощенным анамнезом (внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах), необходимо не только более тщательно обследовать объективно, выявляя на ранних этапах отклонения в НПР, но и дополнительно исследовать их на различные маркеры повреждения ЦНС. Ранняя лабораторная диагностика поражения нервной ткани позволит разработать индивидуальный подход к лечению и реабилитации детей с ППЦС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных групп

В работе были соблюдены принципы Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association of Helsinki, 1964, отредактированная в октябре 2013 г на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Форталеза, Бразилия) и «Правила клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказами Минздрава РФ от 19.03.2003 г. №266. Диссертационное исследование прошло экспертизу локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии от 24.05.2017 г. протокол № 74, второй протокол от 27.11.2019г. № 98.

Обследование детей проводилось в ГУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» главный врач – Агафонова Е.Н. «Перинатальный центр краевой клинической больницы» главный врач – Шальнев В.А. ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г.Читы, главный врач – Нардина И. В. г. Читы в период с июня 2017 по май 2021 гг. Исследование генетических полиморфизмов и биохимических показателей проведено в НИИ молекулярной медицины (директор - доктор медицинских наук, профессор Ю.А. Витковский) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – заслуженный врач России, д.м.н., доцент Д.Н. Зайцев). Данная работа является проспективным клиническим сравнительным исследованием по типу случай-контроль. Проведено обследование 105 детей в раннем неонатальном периоде и 45 детей на первом году жизни (рисунок 1).

I этап: ранний неонатальный период

1 исследуемая группа (n=26) – доношенные новорожденные дети с хронической внутриутробной гипоксией и умеренной асфиксией при рождении;

2 исследуемая группа (n=38) – доношенные новорожденные дети с хронической внутриутробной гипоксией без асфиксии при рождении;

3 контрольная группа (n=41) – доношенные новорожденные дети без хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении.

Изучение факторов риска возникновения хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении у доношенных новорожденных детей;

Клинико-лабораторное исследование детей, данные инструментальных методов исследования;

Иммунологическое исследование - определение уровня цитокинов в пуповинной крови (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α);

Генетическое исследование - полиморфизм генов цитокинов в пуповинной крови (*ИЛ-1 β -C511T*, *C+3954T*, *ИЛ-4-589C> T*, *ИЛ-6-174C> G*, *ИЛ-10-1082G> A*, *ИЛ-10-819C> T*, *ФНО- α -308G> A*);

Исследование уровня НСЕ в пуповинной крови.

II этап: один год жизни

1 исследуемая группа (n=10) – катамнез детей в один год жизни, рожденных доношенными, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и умеренную асфиксию при рождении;

2 исследуемая группа (n=17) – катамнез детей в один год жизни, рожденных доношенными, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию без асфиксии при рождении;

3 контрольная группа (n=18) – катамнез детей в один год жизни, рожденных доношенными, без хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении в анамнезе;

Клиническая характеристика детей в 1 год жизни, данные нейросонографии на первом году жизни, других инструментальных методов исследования в 1 год жизни;

Исследование в сыворотке крови уровня нейроспецифических маркеров в 1 год жизни (BDNF, CX3CL-1, CCL2, TREM-1, TREM-2, TGF- β 1, β -NGF, VILIP-1, VEGF, sRAGE, ИЛ-6, ИЛ-18, TNF- α).

Определения антител к белку NR2 (NMDA)

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения в клиническое исследование являлись:

- рождение на сроке гестации от 37 0/7 недель - 41 6/7 недель;
- патогномоничные признаки ХГП: <8 баллов по данным КТГ (тахикардия плода, наличие децелераций, монотонный низковариабельный ритм, единичные акцелерации или их

отсутствие), биофизический профиль плода (суммарная оценка <8 баллов), нарушение маточно-плацентарного кровотока 1В 2 ст. по данным ультразвуковой доплерографии;

- оценка по шкале Апгар от 6 до 4 баллов, клинико-лабораторные признаки нарушения состояния ребенка;
- информированное добровольное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- рождение на сроке гестации менее 37 недель и более 41 недель;
- наличие инфекционных и генетических заболеваний, гемолитической болезни новорожденного, родового травматизма;
- отказ законных представителей от участия в исследовании.

На первом этапе в исследование было включено 105 доношенных новорожденных детей.

В ходе исследования дети были разделены на 3 группы: 1 исследуемая группа (n=26) – доношенные новорожденные дети с хронической внутриутробной гипоксией и умеренной асфиксией при рождении; 2 исследуемая группа (n=38) – доношенные новорожденные дети с хронической внутриутробной гипоксией без асфиксии при рождении; 3 контрольная группа (n=41) – доношенные новорожденные дети без хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение на 1 этапе детей по массе тела, длине при рождении и шкале Апгар, Me (Q1; Q3)

Признаки	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41
Масса новорожденного, г	3352,5 (3108,7; 3361,6)	3250,0 (3080,4; 3266,7)	3350,0 (3350,0; 3498,4)
Рост новорожденного, см	53,0 (50,8; 53,0)	52,0 (50,8; 52,0)	52,0 (51,7; 52,5)
Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты, баллы	5,5 (5,0; 5,5)	8,0 (8,0; 8,6)	9,0 (8,7; 9,0)
Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты, баллы	8,0 (7,2; 8,0)	9,0 (8,8; 9,0)	9,0 (9,0; 9,4)

На втором этапе в исследование было включено 45 детей одного года жизни. В ходе исследования дети были разделены на 3 группы: 1 исследуемая группа (n=10) – катамнез детей первого года жизни, рожденных доношенными, имевших в анамнезе хроническую

внутриутробную гипоксию и умеренную асфиксию при рождении; 2 исследуемая группа (n=17) – катамнез детей одного года жизни, рожденных доношенными, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию без асфиксии при рождении; 3 контрольная группа (n=18) – катамнез детей одного года жизни, рожденных доношенными, без хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении в анамнезе (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение на 2 этапе детей по массе тела и росту, Me (Q1; Q3)

Признаки	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18
Вес ребенка, г	10605,0 (8527,9; 10836,1)	10600,0 (10056,7; 10842,1)	10550,0 (10278,6; 10812,5)
Рост ребенка, см	76,0 (75,1; 76,5)	77,0 (76,9; 78,2)	77,0 (76,3; 78,2)
Возраст ребенка, лет	1,0 (1,0; 1,1)	1,2 (1,1; 1,2)	1,0 (1,0; 1,1)

Малый объем выборки в катамнестическом наблюдении объясняется отказом ряда законных представителей от исследования, а также проживанием части детей в районах Забайкальского края.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Клинико – анамнестические методы диагностики

Проведен ретроспективный анализ историй развития новорожденных и амбулаторных карт детей одного года жизни, в которых оценивались:

- особенности течения беременности и родов у их матерей;
- клиническая характеристика детей с оценкой неврологического статуса и НПР в раннем неонатальном периоде и в один год жизни.

Неврологический осмотр новорожденного включал оценку: поведенческого состояния, коммуникабельности, мышечного тонуса, безусловных рефлексов, спонтанной двигательной активности, исследования функции черепных нервов, сухожильных рефлексов, выявление возможного источника болевых ощущений (Шабалов Н.П., 2016). Качественно-количественная оценка НПР после одного месяца жизни проводилась по К.Л. Печора (таблица 3). Психомоторное развитие детей в раннем неонатальном периоде и на первом году жизни оценивалось по методике Л.Т. Журба и Е.М. Мастюкова [16] по 7 нервно-психическим показателям (динамическим функциям): коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, асимметричный шейный тонический рефлекс, цепной

симметричный рефлекс, сенсорные реакции. Дополнительно оценивается уровень стигматизации, черепно-мозговая иннервация и патологические движения. Нормальное психомоторное развитие соответствует оценке 27-30 баллов, при оценке 23–26 баллов детей относят к безусловной группе риска, 13–22 балла свидетельствуют о задержке развития. Оценка ниже 13 баллов говорит о тяжелой задержке развития вследствие органического поражения мозга.

Таблица 3 – Качественно-количественная оценка НПР детей 1 мес-3 г (К.Л. Печора)

Группы развития				
I	II	III	IV	V
1. Нормальное Развитие	1. Отставание на 1 эпикризный срок:	1. Отставание на 2 эпикризных срока:	1. Отставание на 3 эпикризных срока:	1. Отставание на 4 и более эпикризных срока:
2. Опережение: а) на 2 эпикризных срока – высокое развитие; б) на 1 эпикризный срок – ускоренное развитие.	а) 1 степень – задержка 1-2 показателей; б) 2 степень - задержка 3-4 показателей; в) 3 степень задержка на 5-7 показателей.	а) 1 степень – задержка 1-2 показателей; б) 2 степень – задержка 3-5 показателей; в) 3 степень задержка на 5-7 показателей.	а) 1 степень – задержка 1-2 показателей; б) 2 степень – задержка 3-5 показателей; в) 3 степень задержка на 5-7 показателей.	а) 1 степень – задержка 1-2 показателей; б) 2 степень – задержка 3-5 показателей; в) 3 степень задержка на 5-7 показателей.
3. Опережение: Часть показателей выше на 1 эпикризный срок, часть - на 2 эпикризных срока.	2. Негармоничное развитие: Часть показателей выше, часть ниже на 1 эпикризный срок	2. Дисгармоничное развитие: часть показателей ниже на 1 эпикризный срок, часть на 2 эпикризных срока.	2. Дисгармоничное развитие: часть показателей ниже на 1-2 эпикризный срок, часть на 3 эпикризных срока.	2. Дисгармоничное развитие: часть показателей ниже на 1-3 эпикризный срок, часть - на 4 эпикризных срока.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

1. НСГ в раннем неонатальном периоде (1-3 сутки жизни) и на первом году жизни. Согласно приказу №514н от 10 августа 2017г. [69], всем детям проведена НСГ в 1 месяц жизни, далее в зависимости от наличия/отсутствия показаний повторного/динамического наблюдения средний возраст проведения НСГ на первом году жизни у 1 группы детей составил $5,8 \pm 3,1$ месяцев, у 2 группы – $7,5 \pm 3,1$ месяцев. У 3 группы показаний для повторного нейросонографического исследования не было. Исследование проводилось с помощью системы ультразвукового сканирования Vivid i с использованием микроконвексного датчика с апертурой около 1 см, частота сканирования 6-16 МГц. Доступ выполнялся через большой родничок, сканы: фронтальные и сагиттальные. Исследование артериального церебрального кровотока выполнялось в сагиттальном скане.

2. УЗИ внутренних органов в раннем неонатальном периоде и в один год жизни. Исследование проводилось с помощью системы ультразвукового сканирования Vivid i с использованием микроконвексного датчика, частота сканирования 4-10 МГц. Доступ выполнялся: косопоперечный в правом подреберье, вертикальный в подреберье и эпигастрии, поперечный в эпигастрии, справа по среднеключичной линии по межреберным промежуткам, продольные и поперечные (по показаниям - косые) по передней и боковым поверхностям брюшной стенки. При исследовании почек доступы латеральные с обеих сторон и дорзальные. Младенец находился в положении на спине с вытянутыми руками вдоль тела (при исследовании почек - на спине с разогнутыми ногами, на животе, на боку).

3. Эхокардиография (ЭхоКГ) в раннем неонатальном периоде и в один год жизни при наличии показаний. Исследование проводилось с помощью системы ультразвукового сканирования Vivid i с использованием секторного датчика в трех стандартных режимах – М-режим, В-режим и доплеровский, частота сканирования 6 МГц. Доступ выполнялся в четырех стандартных позициях.

4. Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости в раннем неонатальном периоде. Исследование проводилось с помощью рентген-аппарата палатного АРА 110/160 – 020004 (доза облучения при исследовании органов грудной клетки – 0,1 мЗв, органов брюшной полости – 0,03 мЗв) в прямой проекции в вертикальном положении (подвешенный на стойке «в конверте») с поднятыми руками с помощью средства фиксации с защитой гонад свинцовыми экранами.

5. ЭЭГ в один год жизни проводилось с помощью компьютерного 16 – канального – электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-2».

6. КТ головного мозга в один год жизни. Исследование проводилось на аппарате компьютерного томографа «Aquilion 64» Toshiba (шаг 0,5 мм, толщина среза 0,5 мм), оценка в трех срезах: аксиальном, сагиттальном и фронтальном с постройкой 3D-модели, для обездвиживания пациента применялся масочный наркоз.

7. Электрокардиография (ЭКГ) в раннем неонатальном периоде и в один год жизни. Регистрация биопотенциалов сердца проводилась с помощью электрокардиографа «Nihon-konden cardiofax-C» с использованием электродов, наложенными на стандартные участки грудной клетки и конечности.

2.2.3. Лабораторные методы исследования

- оценка общеклинических лабораторных данных: общий анализ крови (1-3 сутки жизни), биохимический анализ крови (1-3 сутки жизни) (билирубин, С-реактивный белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, глюкоза, электролиты), кислотно-основное состояние в сыворотке пуповинной и периферической крови;

- проведен иммуноферментный анализ (ИФА) для определения цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α в пуповинной крови («сэндвич» -метод) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» на аппарате Expert 96 IFA-Rider (Англия);

Образцы пуповинной крови для ИФА были собраны после рождения в родовом зале или операционной открытым способом самотеком из артерий и вены пуповины после ее пересечения между двумя зажимами и обработки стерильным раствором в специальную пробирку (красная крышка), объем крови 4 мл. Пробирку закрывали крышкой и аккуратно переворачивали несколько раз дном вверх. Материал был транспортирован в лабораторию в вертикальном положении в течении двух часов при температуре +2+8 °С.

- проведен молекулярно-генетический анализ - образцов ДНК, выделенные из лейкоцитов пуповинной крови реагентами «ДНК-Экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Амплификацию фрагментов генов в термоциклере «БисМ111» (ООО «Бис-Н», Новосибирск) с использованием стандартных наборов реактивов ИЛ1 β -C511T, C+3954T, ИЛ4-589C> T, ИЛ6-174C> G, ИЛ10-1082G> A, ИЛ10-819C> T, ФНО- α -308G> A НПФ «Литех» (Москва). Визуализация продуктов амплификации с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете;

Образцы пуповинной крови для молекулярно-генетического анализа были собраны после рождения в родовом зале или операционной открытым способом самотеком из артерий и вены пуповины после ее пересечения между двумя зажимами и обработки стерильным раствором в специальную пробирку (красная крышка), объем крови 4 мл. Пробирку закрывали

крышкой и аккуратно переворачивали несколько раз дном вверх. Материал был транспортирован в лабораторию в вертикальном положении в течении двух часов при температуре $+2+8^{\circ}\text{C}$.

- проведен ИФА для определения НСЕ в пуповинной крови («сэндвич»-метод) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бэст» на аппарате Expert 96 IFA-Rider (Англия);

- проведена проточная флюориметрия для определения нейроспецифических маркеров VLIP-1, CCL2, TREM-2, BDNF, TGF - $\beta 1$, VEGF, ИЛ-6, TREM-1, NGF – β , ИЛ-18, ФНО- α , sRAGE, CX3CL-1 на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческой тест-системы LEGENDplex TM Human Neuroinflammation Panel 1 (13-plex) (BioLegend, США) в сыворотке периферической крови в 1 год жизни;

- проведен ИФА для определения антител к белку NR2 (NMDA) в сыворотке периферической крови («сэндвич» -метод) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бэст» на аппарате Expert 96 IFA-Rider (Англия) в 1 год жизни.

Сбор периферической крови производили натошак из локтевой вены в одноразовые пробирки (с красной крышкой), объем крови 4 мл. Пробирку закрывали крышкой и аккуратно переворачивали несколько раз дном вверх. Материал был транспортирован в лабораторию в вертикальном положении в течении двух часов при температуре $+2+8^{\circ}\text{C}$.

2.2.4. Статистическая обработка полученных результатов

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [42, 142, 147]. Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп равной 50 новорожденных и менее, проводился путем оценки критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q1; Q3). Для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,017$). Для сравнения количественных показателей зависимых исследуемых групп использовали ранговый критерий Уилкоксона, который в заключении SPSS автоматически преобразуется в величину Z (z-score). Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу

связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. В случае наличия малых выборок определяли критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V), интерпретация значений которого проведена согласно рекомендациям «Rea & Parker Research» [14]. Для попарного сравнения номинальных данных использовали критерий Фишера. Для сравнения номинальных показателей зависимых исследуемых групп использовали критерий Мак-Нимара. Статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Диагностическая ценность разработанной модели, основанной на нейросетевом анализе определялась путем применения ROC-анализа: определялась чувствительность, специфичность и точность диагностики. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности течения беременности и родов в исследуемых группах

На первом этапе с целью выявления факторов риска, предрасполагающих к возникновению гипоксических состояний у доношенных новорожденных, был проведен анализ течения беременности и родов. Значимым показателем оказалась угроза прерывания беременности (таблица 4): её частота статистически значимо не отличалась в группах детей с гипоксическим анамнезом ($F=0,35$, $p>0,05$), а между тем в группе контроля практически не имела места быть ($F<0,05$, $p<0,05$), сила связи средняя ($V=0,29$, $p<0,001$). Кроме этого, было отмечено, что во всех группах имели место патология сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, нейроциркуляторная дистония) и мочевыделительной систем (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, гестационный пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, умеренная протеинурия), хронический цервицит в стадии ремиссии. У ряда беременных были обнаружены Ig класса G к TORCH инфекциям. Некоторые женщины курили на протяжении всей беременности.

Таблица 4 – Особенности течения беременности в исследуемых группах, %/абс

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11,5% (3/26)	10,5% (4/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2=1,51$, df=2, $p=0,47$
Заболевания мочевыделительной системы	23,1% (6/26)	44,7% (17/38)	39,0% (16/41)	$\chi^2=3,2$, df=2, $p=0,2$
Рвота беременной	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, df=2, $p=0,24$
Хронический цервицит в стадии ремиссии	30,8% (8/26)	34,2% (13/38)	34,1% (14/41)	$\chi^2=0,1$, df=2, $p=0,95$

Продолжение таблицы 4

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона
TORCH-инфекции (IgG+)	34,6% (9/26)	28,9% (11/38)	29,3% (12/41)	$\chi^2=0,28$, df=2, p=0,87
Угроза прерывания беременности	26,9% (7/26)	15,8% (6/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=9,62$, df=2, p=0,014
Курение во время беременности	7,7% (2/26)	15,8% (6/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=2,81$, df=2, p=0,25

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Во второй половине беременности значимыми осложнениями были ХрПН, ХГП, преэклампсия и дистресс плода (таблица 5). Преэклампсия показала слабую силу связи ($V=0,2$, $p<0,05$) и имела значимость в группе детей с ХГП в анамнезе. ХрПН была с очень сильной связью ($V=0,98$, $p<0,05$) в обеих группах детей с гипоксическими событиями. Дистресс плода отмечен в группе детей, рожденных в умеренной асфиксии, сила связи – средняя ($V=0,24$, $p<0,05$). Остальные осложнения течения беременности (гестационная анемия, отеки беременной, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) не показали значимых результатов.

Таблица 5 – Структура осложнений течения второй половины беременности, %/абс

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Гестационная анемия	38,5% (10/26)	55,3% (21/38)	48,9% (20/41)	$\chi^2=1,75$, df=2, p=0,42	$F_{1-2}=0,21$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,46$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,65$, $p_{2-3}>0,05$.
Хроническая плацентарная недостаточность	100,0% (26/26)	100,0% (38/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=100,86$, df=2, p<0,001	$F_{1-2}=NaN$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
Хроническая гипоксия плода	100,0% (26/26)	100,0% (38/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=105,0$, df=2, p<0,001	$F_{1-2}=NaN$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.

Продолжение таблицы 5

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Отеки беременной	7,7% (2/26)	5,3% (2/38)	9,8% (4/41)	$\chi^2=0,57$, df=2, p=0,75	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,68$, $p_{2-3}>0,05$.
Преэклампсия	7,7% (2/26)	10,5% (4/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=6,32$, df=2 , p=0,04	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,15$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,049$, $p_{2-3}<0,05$.
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3,8% (1/26)	2,6% (1/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=0,12$, df=2, p=0,94	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p_{2-3}>0,05$.
Дистресс плода	15,4% (4/26)	7,9% (3/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,12$, df=2 , p=0,017	$F_{1-2}=0,43$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,11$, $p_{2-3}>0,05$.

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Анализ интранатального периода в 1-й, 2-й и 3-й группах выявил наличие таких особенностей как: слабость родовой деятельности, быстрые роды, обвитие пуповиной (таблица 6). Во 2-й и 3-й группе проводилась амниотомия и встречались неправильное вставление головки плода, аномалии прикрепления пуповины. Только в контрольной группе была дискоординация родовой деятельности. Статистической значимости между перечисленными факторами обнаружено не было. Значимым фактором оказалось родоразрешение путем операции кесарево сечение в группах детей с гипоксическими событиями в анамнезе, сила связи средняя ($V=0,44$).

Таблица 6 – Особенности течения интранатального периода в исследуемых группах, %/абс

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Роды путем операции кесарево сечение	61,5% (16/26)	42,1% (16/38)	9,8% (4/41)	$\chi^2=20,55$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=0,2$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,002$, $p_{2-3}<0,05$.

Продолжение таблицы 6

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Дискоординация родовой деятельности	0,0% (0/26)	0,0% (0/38)	7,3% (3/41)	$\chi^2=5,78$, df=2, p=0,06	$F_{1-2}=NaN$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,28$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,24$, $p_{2-3}>0,05$.
Слабость родовой деятельности	7,7% (2/26)	13,2% (5/38)	7,3% (3/41)	$\chi^2=0,88$, df=2, p=0,64	$F_{1-2}=0,69$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,47$, $p_{2-3}>0,05$.
Быстрые роды	15,4% (4/26)	2,6% (1/38)	7,3% (3/41)	$\chi^2=3,53$, df=2, p=0,17	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,42$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,62$, $p_{2-3}>0,05$.
Амниотомия	0,0% (0/26)	7,9% (3/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=3,23$, df=2, p=0,2	$F_{1-2}=0,27$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,52$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,67$, $p_{2-3}>0,05$.
Неправильное вставление головки плода	0,0% (0/26)	5,3% (2/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=2,33$, df=2, p=0,5	$F_{1-2}=0,51$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,52$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p_{2-3}>0,05$.
Обвитие пуповиной	34,6% (9/26)	26,3% (10/38)	24,4% (10/41)	$\chi^2=0,88$, df=2, p=0,64	$F_{1-2}=0,58$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,41$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p_{2-3}>0,05$.
Аномалии пуповины и ее прикрепления	0,0% (0/26)	7,9% (3/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=3,59$, df=2, p=0,17	$F_{1-2}=0,27$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,35$, $p_{2-3}>0,05$.

**Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Таким образом, значимыми факторами риска возникновения гипоксических состояний плода и новорожденного являлись угроза прерывания беременности, ХрПН, ХГП, преэклампсия и дистресс плода. Существенная часть детей основных групп родилась путем операции кесарево сечение.

3.2 Клиническая характеристика детей на первом году жизни

На следующем этапе исследования изучены клинические данные новорожденных детей. Младенцы всех групп были сопоставимы по массо-ростовым показателям (таблица 7).

Значимые отличия в конце 1 минуты наблюдались между двумя основными группами, а также между первой и третьей группами. Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты значимо отличалась между всеми группами (таблица 7). Всем детям 1-й группы был выставлен диагноз умеренная асфиксия.

Таблица 7 – Клиническая характеристика детей исследуемых групп раннего неонатального периода по массе тела, длине при рождении и шкале Апгар, Me (Q1; Q3)

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Масса новорожденного, г	3352,5 (3108,7; 3361,6)	3250,0 (3080,4; 3266,7)	3350,0 (3350,0; 3498,4)	H=3,69, df=2, p=0,16	$U_{1-2}=438,5, p_{1-2}=0,45;$ $U_{1-3}=468,0, p_{1-3}=0,4;$ $U_{2-3}=579,5, p_{2-3}=0,05.$
Рост новорожденного, см	53,0 (50,8; 53,0)	52,0 (50,8; 52,0)	52,0 (51,7; 52,5)	H=0,82, df=2, p=0,66	$U_{1-2}=433,5, p_{1-2}=0,4;$ $U_{1-3}=529,0, p_{1-3}=0,96;$ $U_{2-3}=706,0, p_{2-3}=0,47.$
Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты, баллы	5,5 (5,0; 5,5)	8,0 (8,0; 8,6)	9,0 (8,7; 9,0)	H=65,87, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=0,0, p_{1-2}<0,001;$ $U_{1-3}=0,0, p_{1-3}<0,001;$ $U_{2-3}=555,0, p_{2-3}=0,02.$
Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты, баллы	8,0 (7,2; 8,0)	9,0 (8,8; 9,0)	9,0 (9,0; 9,4)	H=53,54, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=96,0, p_{1-2}<0,001;$ $U_{1-3}=32,0, p_{1-3}<0,001;$ $U_{2-3}=536,0, p_{2-3}=0,01.$

**Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

При оценке неврологического статуса (таблица 8) было отмечено, что преобладающим и значимым симптомом оказалась мышечная гипотония, в обеих группах детей с гипоксическим анамнезом, сохраняющаяся в динамике к концу 7-х суток жизни, сила связи этих признаков относительно сильная. На втором месте было снижение рефлексов спинального автоматизма, частота которого снизилась в динамике в группе контроля и у детей, испытавших ХГП (для конца 1-х суток сила связи средняя, для конца 7-х суток относительно сильная). Синдром

гипервозбудимости (со средней силы связи) и сниженная двигательная активность (с относительно сильной силой связи) имели значимость только у детей, рожденных в умеренной асфиксии, и не изменяли свою частоту в динамике. Не показала значимый результат рассеянная неврологическая симптоматика (расширение зрачков, девиация языка, опускание угла рта).

Таблица 8 – Особенности неврологического статуса в раннем неонатальном периоде у доношенных новорожденных исследуемых групп, %/абс

Неврологические симптомы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Мышечная гипотония	Конец 1-х суток (V=0,46)	76,9% (20/26)	52,6% (20/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2=22,28$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=0,07$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,003$, $p_{2-3}<0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,6)	84,6% (22/26)	52,6% (20/38)	9,8% (4/41)	$\chi^2=38,1$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=0,02$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=0,5	p=1,0	p=0,22	Критерий Мак-Нимара	
Снижение рефлексов спинального автоматизма	Конец 1-х суток (V=0,29)	57,7% (15/26)	76,3% (29/38)	43,9% (18/41)	$\chi^2=8,59$, df=2 , p=0,014	$F_{1-2}=0,17$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,32$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,006$, $p_{2-3}<0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,56)	65,4% (17/26)	57,9% (22/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=33,36$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=0,61$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=0,63	p=0,01 6	p<0,00 1	Критерий Мак-Нимара	

Продолжение таблицы 8

Неврологические симптомы		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Синдром гипертонической	Конец 1-х суток (V=0,21)	15,4% (4/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,63$, df=2 , p=0,013	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,21)	15,4% (4/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,63$, df=2 , p=0,013	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	p=1,0	NaN	Критерий Мак-Нимара	
Рассеянная неврологическая симптоматика	1 сутки	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, df=2 , p=0,24	$F_{1-2}=0,41$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,39$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=NaN$, $p_{2-3}>0,05$.
	7 сутки	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, df=2 , p=0,24	$F_{1-2}=0,41$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,39$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=NaN$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	NaN	NaN	Критерий Мак-Нимара	
Снижение двигательной активности	1 сутки (V=0,59)	46,2% (12/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=33,5$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=0,001$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	7 сутки (V=0,56)	42,3% (11/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=29,96$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=0,001$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	p=1,0	NaN	Критерий Мак-Нимара	

Оценка психомоторного развития по методике Л.Т. Журба и Е.М. Мастюкова (таблица 9) показала значимые отличия в 1-е сутки жизни по критериям коммуникабельности и голосовым реакциям между обеими группами детей с гипоксическими событиями в анамнезе у детей с умеренной асфиксией (также и на 7-е сутки). Изменения в динамике показало небольшое улучшение у детей с умеренной асфиксией и малозначимое улучшение у младенцев, которые испытали только внутриутробную гипоксию (коммуникабельность). По критерию мышечного тонуса как на 1-е, так и на 7-е сутки значимые изменения отмечены между всеми исследуемыми группами, существенное улучшение в динамике отмечено в группе контроля. Анализ параметра безусловных рефлексов выявил значимые изменения между двумя основными группами и контролем на 1-е сутки и между всеми группами на 7-е сутки, причем существенные изменения в динамике были у детей с ХГП в анамнезе и в группе контроля. Наличие патологических движений было значимо у детей, рожденными у умеренной асфиксии, ухудшение в динамике было у новорожденных только с внутриутробной гипоксией. Окончательное суммирование баллов по всем признакам показало существенные различия между всеми группами на 1-е и 7-е сутки жизни, значительное улучшение в неврологическом статусе отмечено только в контрольной группе.

Таблица 9 – Оценка психомоторного развития детей исследуемых групп в раннем неонатальном периоде, Me (Q1; Q3)

Параметр исследования, баллы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Коммуникабельность	1 сутки	3,0 (2,5; 3,0)	3,0 (2,9; 3,0)	3,0	H=18,48, df=2, p<0,001	U₁₋₂=372,5, p₁₋₂=0,004; U₁₋₃=389,5, p₁₋₃=0,001; U₂₋₃=758,5, p₂₋₃=0,3.
	7 сутки	3,0 (2,7; 3,0)	3,0 (2,8; 3,0)	3,0	H=7,67, df=2, p=0,02	U₁₋₂=464,0, p₁₋₂=0,51; U₁₋₃=430,5, p₁₋₃=0,004; U₂₋₃=676,5, p₂₋₃=0,02.
	Значимость изменений в динамике	Z=-2,24, p=0,03	Z=-2,0, p=0,046	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	

Продолжение таблицы 9

Параметр исследования, баллы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Голосовые реакции	1 сутки	3,0 (2,4; 3,0)	3,0 (2,9; 3,0)	3,0	H=14,96, df=2, p=0,001	U₁₋₂=393,5, p₁₋₂=0,01; U₁₋₃ =410,0, p₁₋₃=0,001; U ₂₋₃ =758,5, p ₂₋₃ =0,3.
	7 сутки	3,0 (2,7; 3,0)	3,0 (2,9; 3,0)	3,0	H=13,39, df=2, p=0,002	U ₁₋₂ =406,0, p ₁₋₂ =0,04; U₁₋₃ =410,0, p₁₋₃=0,001; U ₂₋₃ =738,9, p ₂₋₃ =0,14.
	Значимость изменений в динамике	Z=-2,24, p=0,03	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	
Безусловные рефлексы	1 сутки	2,0 (1,9; 2,1)	2,0 (2,0; 2,3)	3,0 (2,5; 3,0)	H=19,77, df=2, p<0,001	U ₁₋₂ =384,0, p ₁₋₂ =0,06; U₁₋₃ =258,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃ =509,0, p₂₋₃=0,002.
	7 сутки	2,0 (1,9; 2,1)	2,0 (2,0; 2,6)	3,0 (2,9; 3,0)	H=44,9, df=2, p<0,001	U₁₋₂=297,0, p₁₋₂=0,001; U₁₋₃ =97,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃ =426,0, p₂₋₃<0,001.
	Значимость изменений в динамике	Z=-0,45, p=0,66	Z=-2,82, p=0,005	Z=-3,6, p<0,001	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	
Мышечный тонус,	1 сутки	2,0 (1,5; 2,0)	2,0 (2,0; 2,4)	3,0 (2,6; 3,0)	H=35,9, df=2, p<0,001	U₁₋₂=232,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃ =139,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃ =505,0, p₂₋₃=0,002.
	7 сутки	2,0 (1,7; 2,0)	2,0 (2,0; 2,4)	3,0 (2,9; 3,0)	H=56,24, df=2, p<0,001	U₁₋₂=259,5, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃ =49,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃ =342,5, p₂₋₃<0,001.
	Значимость изменений в динамике	Z=-1,63, p=0,1	Z=-0,82, p=0,41	Z=-3,32, p=0,001	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	

Продолжение таблицы 9

Параметр исследования, баллы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	1 группа, n=26	2 группа, n=38
Асимметричный шейно-тонический рефлекс	1 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=494,0$, $p_{1-2}=1,0$; $U_{1-3}=533,0$, $p_{1-3}=1,0$; $U_{2-3}=779,0$, $p_{2-3}=1,0$.
	7 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=494,0$, $p_{1-2}=1,0$; $U_{1-3}=533,0$, $p_{1-3}=1,0$; $U_{2-3}=779,0$, $p_{2-3}=1,0$.
	Значимость изменений в динамике	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	
Цепной симметричный рефлекс	1 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=494,0$, $p_{1-2}=1,0$; $U_{1-3}=533,0$, $p_{1-3}=1,0$; $U_{2-3}=779,0$, $p_{2-3}=1,0$.
	7 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=494,0$, $p_{1-2}=1,0$; $U_{1-3}=533,0$, $p_{1-3}=1,0$; $U_{2-3}=779,0$, $p_{2-3}=1,0$.
	Значимость изменений в динамике	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	
Сенсорные реакции	1 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=494,0$, $p_{1-2}=1,0$; $U_{1-3}=533,0$, $p_{1-3}=1,0$; $U_{2-3}=779,0$, $p_{2-3}=1,0$.
	7 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=494,0$, $p_{1-2}=1,0$; $U_{1-3}=533,0$, $p_{1-3}=1,0$; $U_{2-3}=779,0$, $p_{2-3}=1,0$.
	Значимость изменений в динамике	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	

Продолжение таблицы 9

Параметр исследования, баллы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Стигмы	1 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	U ₁₋₂ =494,0, p ₁₋₂ =1,0; U ₁₋₃ =533,0, p ₁₋₃ =1,0; U ₂₋₃ =779,0, p ₂₋₃ =1,0.
	7 сутки	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	U ₁₋₂ =494,0, p ₁₋₂ =1,0; U ₁₋₃ =533,0, p ₁₋₃ =1,0; U ₂₋₃ =779,0, p ₂₋₃ =1,0.
	Значимость изменений в динамике	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	
Черепные нервы	1 сутки	3,0 (2,9; 3,0)	3,0	3,0	H=3,04, df=2, p=0,22	U ₁₋₂ =475,0, p ₁₋₂ =0,23; U ₁₋₃ =512,5, p ₁₋₃ =0,21; U ₂₋₃ =779,0, p ₂₋₃ =1,0.
	7 сутки	3,0 (2,9; 3,0)	3,0	3,0	H=3,04, df=2, p=0,22	U ₁₋₂ =475,0, p ₁₋₂ =0,23; U ₁₋₃ =512,5, p ₁₋₃ =0,21; U ₂₋₃ =779,0, p ₂₋₃ =1,0.
	Значимость изменений в динамике	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	
Патологические движения	1 сутки	3,0 (2,8; 3,0)	3,0 (2,9; 3,0)	3,0	H=8,81, df=2, p=0,01	U ₁₋₂ =431,0, p ₁₋₂ =0,06; U₁₋₃=451,0, p₁₋₃=0,01; U ₂₋₃ =758,5, p ₂₋₃ =0,3.
	7 сутки	3,0 (2,7; 3,0)	3,0 (2,8; 3,0)	3,0	H=9,4, df=2, p=0,009	U ₁₋₂ =445,0, p ₁₋₂ =0,31; U₁₋₃=410,0, p₁₋₃=0,001; U ₂₋₃ =676,5, p ₂₋₃ =0,02.
	Значимость изменений в динамике	Z=-1,41, p=0,16	Z=-2,0, p=0,046	Z=0,0, p=1,0	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	

Продолжение таблицы 9

Параметр исследования, баллы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела- Уоллиса	Манна-Уитни
Итоговая сумма баллов	1 сутки	27,0 (26,3; 27,2)	28,0 (28,0; 28,7)	29,0 (29,0; 29,4)	H=40,63, df=2, p<0,001	U₁₋₂=210,5, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃ =97,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃ =426,0, p₂₋₃<0,001.
	7 сутки	28,0 (26,8; 27,5)	28,5 (28,2; 28,8)	30,0 (29,8; 30,0)	H=56,74, df=2, p<0,001	U₁₋₂=248,0, p₁₋₂=0,001; U₁₋₃ =17,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃ =323,5, p₂₋₃<0,001.
	Значимость изменений в динамике	Z=- 1,52, p=0,13	Z=- 0,15, p=0,88	Z=-3,6, p <0,001	В заключении SPSS критерий Уилкоксона автоматически преобразуется в величину Z (z-score).	

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

По ряду статистических данных распространенность ППЦНС в Российской Федерации среди детей первых 12 месяцев жизни превышает 80%. Многие исследователи придерживаются мнения о том, что в нашей стране имеет место некоторая гипердиагностика данных состояний [85]. В связи с этим, следующий этап нашего исследования (катамнестическое наблюдение) был в один год жизни. Оценивался неврологический статус, психомоторное развитие и данные дополнительных методов нейровизуализации (КТ головного мозга и ЭЭГ). Данные НСГ оценивались на первом году жизни (в связи с невозможностью её проведения после закрытия швов и родничков).

Дети были сопоставимы по возрасту и массо-ростовым показателям (таблица 10).

Таблица 10 – Клиническая характеристика детей исследуемых групп одного года жизни по возрасту, массе тела, длине, Me (Q1; Q3)

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела-Уоллиса
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18	
Вес ребенка, г	10605,0 (8527,9; 10836,1)	10600,0 (10056,7; 10842,1)	10550,0 (10278,6; 10812,5)	H=0,3, df=2, p=0,86
Рост ребенка, см	76,0 (75,1; 76,5)	77,0 (76,9; 78,2)	77,0 (76,3; 78,2)	H=3,0, df=2, p=0,22

Продолжение таблицы 10

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела-Уоллиса
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18	
Возраст ребенка, лет	1,0 (1,0; 1,1)	1,2 (1,1; 1,2)	1,0 (1,0; 1,1)	H=3,41, df=2, p=0,18

Оценка неврологического статуса в один год жизни выявила преобладание мышечной гипотонии в 1-й группе детей (практически каждый второй ребенок имел данные изменения мышечного тонуса), средняя сила связи ($V=0,45$, $p=0,01$) (таблица 11).

Таблица 11 – Особенности неврологического статуса в один год жизни у детей исследуемых групп, %/абс

Неврологическая симптоматика	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Мышечная гипотония	40,0% (4/10)	11,7% (2/17)	0,0% (0/18)	$\chi^2=9,57$, df=2 , p=0,008	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,01$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,23$, $p_{2-3}>0,05$.
Повышение мышечного тонуса	10,0% (1/10)	11,7% (2/17)	0,0% (0/18)	$\chi^2=3,23$, df=2, p=0,2	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,36$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,23$, $p_{2-3}>0,05$.
Судорожный синдром	0,0% (0/10)	11,7% (2/17)	0,0% (0/18)	$\chi^2=3,44$, df=2, p=0,17	$F_{1-2}=1,27$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=\text{NaN}$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=2,24$, $p_{2-3}>0,05$.

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Оценка психомоторного развития по методике Л.Т. Журба и Е.М. Мастюкова в один год жизни показала значимые отличия по критериям коммуникативности, мышечного тонуса, цепного симметричного рефлекса и сенсорным реакциям между группами детей, которые имели гипоксические события в ante- и интранатальном периодах и группой контроля (таблица 12). В сравнении с детьми группы контроля, у младенцев с умеренной асфиксией в анамнезе выявлены изменения по голосовым реакциям, а у детей, которые испытали только внутриутробную гипоксию в антенатальном периоде – по патологическим движениям. Окончательная сумма баллов показала значимые различия между двумя основными группами и контролем.

Таблица 12 – Оценка психомоторного развития детей исследуемых групп в 1 год жизни, Ме (Q1; Q3)

Параметр исследования, баллы	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Коммуникабельность	3,0 (2,3; 3,0)	3,0 (2,3; 3,0)	3,0	H=7,36, df=2, p=0,03	$U_{1-2}=80,5, p_{1-2}=0,79;$ $U_{1-3}=63,0, p_{1-3}=0,016;$ $U_{2-3}=99,0, p_{2-3}=0,007.$
Голосовые реакции	2,5 (2,3; 2,7)	3,0 (2,5; 3,0)	3,0	H=9,63, df=2, p=0,008	$U_{1-2}=65,0, p_{1-2}=0,22;$ $U_{1-3}=45,0, p_{1-3}=0,001;$ $U_{2-3}=117,0, p_{2-3}=0,03.$
Безусловные рефлексы	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=85,0, p_{1-2}=1,0;$ $U_{1-3}=90,0, p_{1-3}=1,0;$ $U_{2-3}=153,0, p_{2-3}=1,0.$
Мышечный тонус	2,0 (1,6; 2,0)	2,0 (2,0; 2,6)	3,0 (2,9; 3,0)	H=19,7, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=49,0, p_{1-2}=0,049;$ $U_{1-3}=12,5, p_{1-3}<0,001;$ $U_{2-3}=79,5, p_{2-3}=0,002.$
Асимметричный шейно-тонический рефлекс	3,0	3,0	3,0 (2,9; 3,0)	H=1,5, df=2, p=0,47	$U_{1-2}=85,0, p_{1-2}=1,0;$ $U_{1-3}=85,0, p_{1-3}=0,46;$ $U_{2-3}=144,5, p_{2-3}=0,33.$
Цепной симметричный рефлекс	2,0 (1,9; 2,3)	2,0 (2,0; 2,6)	3,0 (2,9; 3,0)	H=15,78, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=65,5, p_{1-2}=0,28;$ $U_{1-3}=22,5, p_{1-3}<0,001;$ $U_{2-3}=79,5, p_{2-3}=0,002.$
Сенсорные реакции	2,0 (2,0; 2,6)	3,0 (2,2; 3,0)	3,0	H=11,73, df=2, p=0,003	$U_{1-2}=70,0, p_{1-2}=0,4;$ $U_{1-3}=36,0, p_{1-3}<0,001;$ $U_{2-3}=99,0, p_{2-3}=0,007.$
Стигмы	3,0	3,0	3,0	H=0,0, df=2, p=1,0	$U_{1-2}=85,0, p_{1-2}=1,0;$ $U_{1-3}=90,0, p_{1-3}=1,0;$ $U_{2-3}=153,0, p_{2-3}=1,0.$
Черепные нервы	3,0 (2,6; 3,0)	3,0 (2,7; 3,0)	3,0	H=3,7, df=2, p=0,16	$U_{1-2}=83,0, p_{1-2}=0,88;$ $U_{1-3}=72,0, p_{1-3}=0,053;$ $U_{2-3}=126,0, p_{2-3}=0,07.$
Патологические движения	3,0 (2,8; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0	H=6,71, df=2, p=0,04	$U_{1-2}=67,0, p_{1-2}=0,21;$ $U_{1-3}=81,0, p_{1-3}=0,18;$ $U_{2-3}=108,0, p_{2-3}=0,015.$
Сумма	27,0 (24,9; 27,1)	28,0 (25,2; 28,0)	30,0 (29,6; 30,0)	H=18,32, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=65,0, p_{1-2}=0,31;$ $U_{1-3}=13,0, p_{1-3}<0,001;$ $U_{2-3}=69,5, p_{2-3}=0,001.$

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

При использовании качественно-количественного метода оценки НПР в один год жизни (по К.Л. Печора) с определением групп развития (таблица 13), отмечено, что все дети группы контроля в один год жизни не имели отставания в НПР, а существенная часть младенцев основных исследуемых групп имели задержку ($p=0,001$). Дети, имевшие 2-ю группу НПР, развивали отставание по таким навыкам как: движения общие, навыки, речь активная. В 3-й группе НПР отмечалась отставание по движениям общим и рукой, навыкам и речи активной. Дети 4-й группы НПР имели отставание по всем критериям.

Таблица 13 – Качественно-количественная оценка нервно-психического развития исследуемых групп в один год жизни, %/абс (по К.Л. Печора)

Группы нервно-психического развития	Исследуемые группы			Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	Критерий Крамера
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18		
1 группа	70,0% (7/10)	52,9% (9/17)	100,0% (18/18)	$\chi^2=16,63$, df=6, p=0,01	V=0,38, p=0,045
2 группа	30,0% (3/10)	29,4% (5/17)	0,0% (0/18)		
3 группа	0,0% (0/10)	11,8% (2/17)	0,0% (0/18)		
4 группа	0,0% (0/10)	5,9% (1/17)	0,0% (0/18)		
2-4 группа	30,0% (3/10)	47,1% (8/17)	0,0% (0/18)	$\chi^2=14,3$, df=2, p=0,001	V=0,49, p=0,005

**Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Всем новорожденным была проведена НСГ (таблица 14), которая показала значимое наличие структурно-функциональных изменений головного мозга в обеих основных группах: в 1-й группе 57,7%, во 2-й группе 21,1% ($F_{1-2}=0,004$, $p_{1-2}<0,05$, $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$, $F_{2-3}=0,002$, $p_{2-3}<0,05$). В контрольной группе изменений головного мозга выявлено не было. Преобладающими и значимыми у детей с гипоксическим анамнезе были умеренный перивентрикулярный отек (ПВО++) (сила связи – умеренная, $V=0,36$), СЭК 1 степени (сила связи – умеренная, ($V=0,3$)).

У новорожденных основных групп были обнаружены кисты, только у детей с внутриутробной гипоксией имело место расширение боковых желудочков, у детей с умеренной асфиксией отмечено снижение ИР артериального русла. Вышеуказанные показатели значимых различий не имели.

Таблица 14 – Особенности нейросонографии исследуемых групп в раннем неонатальном периоде, %/абс

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Субэпидимальное кровоизлияние 1 степени	19,2% (5/26)	5,3% (2/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=10,31$, df=2, p=0,006	$F_{1-2}=0,11$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,007$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,23$, $p_{2-3}>0,05$.
Умеренный перивентрикулярный отек	30,8% (8/26)	13,2% (5/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=16,95$, df=2, p<0,001	$F_{1-2}=0,12$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,02$, $p_{2-3}<0,05$.
Кисты	7,7% (2/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=3,89$, df=2, p=0,14	$F_{1-2}=0,56$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,15$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
Расширение боковых желудочков	0,0% (0/26)	5,3% (2/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=4,13$, df=2, p=0,13	$F_{1-2}=0,51$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=\text{NaN}$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,23$, $p_{2-3}>0,05$.
Снижение индекса резистентности	7,7% (2/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=5,7$, df=2, p=0,06	$F_{1-2}=0,16$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,15$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=\text{NaN}$, $p_{2-3}>0,05$.

**Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

В катамнестическом наблюдении дети с умеренной асфиксией развивали структурные изменения головного мозга в 60% случаев (6/10), что значимо их отличает от контрольной группы (один случай – 5,6%), $F_{1-3}=0,003$, $p_{1-3}<0,05$. В структуре изменений головного мозга на первом году жизни по данным НСГ по 2/10 случая (20%) пришлось на кисты головного мозга и дилатацию субарахноидального пространства и межполушарной щели, ПВО (++) был у одного ребенка (10%). Один случай (10%) пришелся на сочетание снижения индекса резистентности артериального русла, псевдоартериальный кровоток и кисты головного мозга. В контрольной группе у одного ребенка (5,6%) была обнаружена незначительная асимметрия боковых желудочков.

В группе младенцев, которые в антенатальном периоде испытали ХГП и родились вне асфиксии, патологическая картина нейровизуализации отмечена в 47,1% случаев (8/17), $F_{2-3}=0,007$, $p_{2-3}<0,05$. В структуре изменений головного мозга на первом году жизни по данным

НСГ по 4/17 детей (23,5%) имели кисты головного мозга, 2/17 (11,7%) – дилатацию субарахноидального пространства и межполушарной щели, ПВО (++) был у одного ребенка (5,8%). Один случай (5,8%) пришелся на сочетание асимметрии боковых желудочков и дилатации субарахноидального пространства, межполушарной щели. По данным КТ головного мозга у двух детей в один год жизни (11,7%) были выявлены атрофические изменения головного мозга.

У детей со структурными изменениями головного мозга в неврологическом статусе отмечались следующие симптомы: мышечная гипотония (26,7% - 4/15), повышение мышечного тонуса (13,3% - 2/15), судорожный синдром (13,3% - 2/15). Дети с нормальной картиной нейровизуализации имели мышечную гипотонию в 6,7% случаев (2/30) и повышение мышечного тонуса. Значимых различий не обнаружено ($p>0,05$).

Оценка психомоторного развития по методике Л.Т. Журба и Е.М. Мастюкова (таблица 15) показала значимые отличия по критериям мышечного тонуса, сенсорных реакций, черепных нервов и итоговой сумме баллов в группе детей со структурными изменениями головного мозга.

Таблица 15 – Оценка психомоторного развития детей исследуемых групп в один год жизни, Ме (Q1; Q3)

Критерии (баллы)	Исследуемые группы		Тестовая статистика Манна-Уитни
	Дети без структурных изменений головного мозга, n=30	Дети со структурными изменениями головного мозга, n=15	
Коммуникабельность	3,0 (2,7; 3,0)	3,0 (2,4; 3,0)	U=199,5, p=0,38
Голосовые реакции	3,0 (2,7; 3,0)	3,0 (2,5; 3,0)	U=182,5, p=0,14
Безусловные рефлексы	3,0	3,0	U=225,0, p=1,0
Мышечный тонус	3,0 (2,5; 3,0)	2,0 (2,0; 2,4)	U=148,5, p=0,04
Асимметричный шейно-тонический рефлекс	3,0 (2,9; 3,0)	3,0	U=217,5, p=0,48

Продолжение таблицы 15

Критерии (баллы)	Исследуемые группы		Тестовая статистика Манна-Уитни
	Дети без структурных изменений головного мозга, n=30	Дети со структурными изменениями головного мозга, n=15	
Цепной симметричный рефлекс	3,0 (2,5; 3,0)	2,0 (2,0; 2,5)	U=162,0, p=0,08
Сенсорные реакции	3,0 (2,6; 3,0)	3,0 (2,2; 3,0)	U=159,5, p=0,04
Стигмы	3,0	3,0	U=225,0, p=1,0
Черепные нервы	3,0 (2,9; 3,0)	3,0 (2,6; 3,0)	U=172,5, p=0,02
Патологические движения	3,0 (2,7; 3,0)	3,0 (2,2; 3,0)	U=201,0, p=0,33
Сумма	30,0 (27,7; 30,0)	27,0 (25,2; 27,6)	U=145,5, p=0,035

**Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

В 1 год жизни при наличии показаний двум младенцам 1-й группы и 3-м во 2-й группе была проведена ЭЭГ, по результатам которой патологические изменения выявлены у детей, рожденных вне асфиксии, но испытавшие ХГП, в виде задержки формирования коркового электрогенеза, островолновой активности в межприступный период – 2/3 (66,6%). У младенцев с умеренной асфиксией в анамнезе патологических изменений обнаружено не было. В неонатальном периоде показаний для проведения ЭЭГ не было.

По данным КТ головного мозга, выполненной по показаниям у двух детей с хронической внутриутробной гипоксией в анамнезе (без асфиксии при рождении), выявлены атрофические изменения головного мозга.

По завершении раннего неонатального периода с учетом анамнеза, клинической картины и НСГ с доплерографией, признаки ЦИ 1 степени имело 19 (73%) новорожденных с умеренной асфиксией, 2 ребенка (7,7%) ЦИ 2 степени. Новорожденные без асфиксии, но с ХГП в анамнезе имели симптомы ЦИ 1 степени в 13 (34%) случаев (RR= 2.13 [95% CI 1,29-3.51]). При наличии

показаний детей консультировал невролог. Диагноз СЭК 1 степени имел место как в 1 группе в 19% случаев (5/26), так и во второй группе в 5,3% (2/38), значимые различия отмечены между 1-й/3-й группами ($F_{1-3}=0,007$, $p_{1-3}<0,05$). Диагноз перивентрикулярные кисты у новорожденного был выставлен 7,7% детям 1-й группы (2/26) и 2,6% детей (1/38) 2-й группы ($p>0,05$).

Все дети консультированы неврологом в 1 год жизни. На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов нейровизуализации клинический неврологический диагноз был установлен в 70% случаев новорожденным с умеренной асфиксией (7/10) и 41,7% младенцам только с ХГП в анамнезе (6/17), в группе контроля дети были здоровы ($\chi^2_{1-3}=16,80$, $df=2$, $p<0,001$; $F_{1-3}=0,0001$, $p_{1-3}<0,05$; $\chi^2_{2-3}=7,66$, $df=2$, $p=0,006$; $F_{2-3}=0,007$, $p_{2-3}<0,05$).

Детям с умеренной асфиксией в один год жизни были выставлены следующие диагнозы: сочетанные формы задержки (F84.8) – 20% (2/10), доброкачественная внутричерепная гипертензия (G93.2) – 20% (2/10), задержка моторного развития (F82) – 20% (2/10), гипервозбудимость (F90.1) – 10% (1/10). Дети, которые были рождены вне асфиксии, но испытывавшие хроническую внутриутробную гипоксию, имели следующие неврологические диагнозы: сочетанные формы задержки (F84.8) – 5,8% (1/17), задержка моторного развития (F82) – 5,8% (1/17), гипервозбудимость (F90.1) – 11,7% (2/17), детский церебральный паралич (G80) – 5,8% (1/17), детский церебральный паралич (G80) в сочетании с симптоматической эпилепсией (G40) – 5,8% (1/17).

Детям со структурными изменениями головного мозга в один год жизни клинический неврологический диагноз устанавливался чаще (60% - 9/15), чем в группе детей без изменений по результатам проведенной нейровизуализации (13,3% - 4/30), ($F=0,003$, $p<0,05$).

Таким образом, в 1-е сутки жизни дети, рожденные в умеренной асфиксии на фоне ХГП, имели наиболее ярко выраженную неврологическую симптоматику в форме синдрома мышечной гипотонии, снижения рефлексов спинального автоматизма, синдрома гипервозбудимости и сниженной двигательной активности, которые сохранялись к концу раннего неонатального периода. Наличие патологической симптоматики подтверждалось изменениями, выявленными на НСГ. Дети, имевшие в анамнезе только ХГП в неврологическом статусе, имели один значимый синдром – мышечной гипотонии. В динамике неврологический статус у детей, данной группы значительно улучшался и по данным НСГ количество патологических изменений было выявлено меньше, чем у детей с умеренной асфиксией в анамнезе. Однако, более подробная оценка психомоторного развития по шкале Л.Т. Журба и Е.М. Мастюкова показала, что окончательная сумма баллов по всем признакам имела существенные различия для групп детей с гипоксическим анамнезом, а значительное улучшение в неврологическом статусе отмечено только в контрольной группе.

В катamnестическом наблюдении существенная часть детей с гипоксическим анамнезом сохраняла изменения в неврологическом статусе и к одному году жизни имела ряд заболеваний различной степени выраженности. Дети со структурными изменениями головного мозга развивали более выраженное отставание в психомоторном развитии и большую частоту неврологических расстройств.

Многие неврологические диагнозы сопровождались изменениями по результатам дополнительных методов нейровизуализации. Однако не всегда патологический процесс в ЦНС можно распознать с помощью НСГ и КТ головного мозга. В связи с этим в качестве дополнительного метода диагностики целесообразен поиск специфических лабораторных маркеров, указывающих на нейроповреждение.

3.3. Сопутствующая патология у детей исследуемых групп

При наличии показаний части детей в раннем неонатальном периоде во всех группах проводились дополнительные инструментальные и лабораторные методы исследования.

По данным ЭКГ и ЭхоКГ (таблица 16), проведенным при наличии показаний, во всех группах встречались незначительные транзиторные изменения, не оказывающие влияния на соматическое здоровье младенцев и не имевшие значимых различий.

Таблица 16 – Данные функциональных методов исследования в раннем неонатальном периоде, %/абс

Параметр исследования	Исследуемые группы		
	1 группа, n=10	2 группа, n=14	3 группа, n=12
Эхокардиография			
Регургитация на клапанах 1 степени	10% (1/10)	7,1% (1/14)	25% (3/12)
Незначительная дилатация камер сердца	0,0% (0/10)	0,0% (0/14)	8,3% (1/12)
Функционирующее овальное окно гемодинамически незначимое	50% (5/10)	42,8% (6/14)	33,3% (4/12)
Ускорение кровотока на магистральных сосудах	10% (1/10)	0,0% (0/14)	16,6% (2/12)
Функционирующий артериальный проток гемодинамически незначимый	30% (3/10)	21,4 % (3/14)	8,3% (1/12)

Продолжение таблицы 16

Параметр исследования	Исследуемые группы		
	1 группа, n=10	2 группа, n=14	3 группа, n=12
Электрокардиография			
Брадиаритмия	20% (2/10)	7,1% (1/14)	0,0% (0/12)
Умеренное снижение процессов реполяризации	10% (1/10)	0,0% (0/14)	0,0% (0/12)

При наличии показаний 9-и детям 1-й группы, 9-и детям 2-й группы и 2-м детям 3-й группы было выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, которое не выявило патологических изменений. При наличии показаний 5-и детям 1-й группы и по 1-му ребенку 2-й и 3-й групп проведено УЗИ органов брюшной полости, которое также не выявило патологических изменений.

В дальнейшем были проанализированы данные дополнительных лабораторных методов исследования. Всем детям был проведен общий анализ крови, в котором во всех группах в 100% случаев выявлены возрастные изменения, соответствующие норме. При проведении биохимического анализа крови отмечено, что гипербилирубинемия, потребовавшая проведения фототерапии, была выявлена в 3,8% случаев (1/26) в 1-й группе, в 7,9% (3/38) – во 2-й группе и у 2,4% (1/41) детей 3-й группы. У детей, рожденных в асфиксии на фоне ХГП, было проведено исследование кислотно-основного состояния и в 100% был выявлен метаболический ацидоз. Из них в 80,9% случаев он был субкомпенсированный, в 19,1% декомпенсированный.

С учетом анамнеза, клинической симптоматики и данных дополнительных методов во всех группах были выставлены дополнительные диагнозы (таблица 17). Следствием внутриутробного страдания плода от хронической гипоксии явилось рождение малого/маловесного плода, частота которого не отличалась в группах новорожденных с гипоксическим анамнезом. В контроле рождение малого/маловесного плода не отмечалось ($p<0,05$).

Таблица 17 – Сопутствующая патология исследуемых групп в раннем неонатальном периоде, %/абс

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона
Неонатальная гипербилирубинемия	3,8% (1/26)	7,9% (3/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=1,33$, df=2, p=0,51

Продолжение таблицы 17

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона
Малый /маловесный к сроку гестации	15,4% (4/26)	21,1% (8/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=13,19$, df=2, p=0,001
Ангиопатия сетчатки	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, df=2, p=0,24
Уточненная кардиопатия	3,8% (1/26)	2,6% (1/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=2,08$, df=2, p=0,35
Гемангиома кожи	0% (0/26)	0,0% (0/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=3,18$, df=2, p=0.204

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Согласно приказу 514н от 2017г. [69], всем детям в один год жизни были проведены обязательные лабораторные (общий анализ крови и общий анализ мочи) и инструментальные (ЭКГ) методы обследования, а также при наличии показаний дополнительно проведено ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек (таблица 18).

Таблица 18 – Лабораторные, функциональные и иные исследования детей в один год жизни, %/абс

Показатели	Исследуемые группы		
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18
Эхокардиография			
Функционирующее овальное окно	30% (3/10)	0% (0/17)	5,5% (1/18)
Электрокардиография			
Синусовая брадикардия	0% (0/10)	5,8% (1/17)	0% (0/18)
Нарушение проводимости по правой ножке пучка	0% (0/10)	11,7% (2/17)	5,5% (1/18)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек			
Умеренное увеличение печени	0 % (0/10)	0% (0/17)	11,1% (2/18)
Пиелозктазия	0 % (0/10)	0% (0/17)	5,5% (1/18)
Общий анализ мочи			
Мочевой синдром (лейкоцитурия)	10% (1/10)	0% (0/17)	5,5% (1/18)

Учитывая тот факт, что на уровень НПР может повлиять наличие сопутствующей соматической патологии, а также с целью выявления гипоксического воздействия на другие органы и системы, проведен анализ на наличие данных заболеваний в исследуемых группах на в один год жизни (таблица 19).

Таблица 19 – Структура сопутствующей патологии детей исследуемых групп в 1 год жизни, %/абс

Показатели	Исследуемые группы			Уровень значимости
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18	p
Ангиопатия сетчатки	0% (0/10)	5,8% (1/17)	0,0% (0/18)	p>0,05
Дисбактериоз кишечника	10% (1/10)	5,8% (1/17)	0,0% (0/18)	p>0,05
Уточненная кардиопатия	0% (0/10)	5,8% (1/17)	0,0% (0/18)	p>0,05
Миопия	0% (0/10)	5,8% (1/17)	0,0% (0/18)	p>0,05
Гемангиома кожи	0% (0/10)	0% (0/17)	11,1% (2/18)	p>0,05
Хронический пиелонефрит без нарушения функции почек	10% (1/10)	0% (0/17)	5,5% (1/18)	p>0,05

Таким образом, во всех группах была обнаружена другая сопутствующая патология, преобладающими и значимыми оказалась малый/маловесный к сроку гестации в раннем неонатальном периоде.

В катamnестическом наблюдении во всех трех группах отмечено наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительных систем, часть из которых является последствием воздействия гипоксических факторов. Однако, её количество было минимальным и не могло повлиять на темпы НПР и уровни нейроспецифических маркеров.

3.4. Показатели цитокинового профиля и нейронспецифической енолазы в группах наблюдения

В дальнейшем в группах было проведено исследование цитокинового профиля и НСЕ в пуповинной крови. У детей, рожденных в состоянии умеренной асфиксии и имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию уровни, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 оказались

значимо выше, чем группе детей, умевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и родившихся с нормальной оценкой по шкале Апгар и в контрольной группе (таблица 20). Концентрация ИЛ-10, ФНО- α и НСЕ не отличалась между группами.

Таблица 20 – Иммунологические параметры пуповинной крови в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
ИЛ-1 β , пг/мл	28,1 (28,1; 113,1)	5,1 (5,1; 28,5)	2,3 (2,3; 14,5)	H=7,97, df=2, p=0,02	$U_{1-2}=339,5, p_{1-2}=0,03;$ $U_{1-3}=333,5, p_{1-3}=0,009;$ $U_{2-3}=667,0, p_{2-3}=0,27.$
ИЛ-4, пг/мл	3,2 (2,5; 3,8)	0,3 (0,3; 2,2)	0,01 (0,01; 1,1)	H=14,36, df=2, p=0,001	$U_{1-2}=326,5, p_{1-2}=0,02;$ $U_{1-3}=275,5, p_{1-3}<0,001;$ $U_{2-3}=584,0, p_{2-3}=0,04.$
ИЛ-6, пг/мл	29,3 (29,3; 204,2)	9,2 (9,2; 66,4)	8,1 (8,1; 76,9)	H=8,77, df=2, p=0,01	$U_{1-2}=333,0, p_{1-2}=0,03;$ $U_{1-3}=320,5, p_{1-3}=0,006;$ $U_{2-3}=657,0, p_{2-3}=0,23.$
ИЛ-8, пг/мл	82,7 (82,7; 205,6)	19,8 (19,8; 90,5)	13,0 (13,0; 105,6)	H=8,97, df=2, p=0,01	$U_{1-2}=325,0, p_{1-2}=0,02;$ $U_{1-3}=310,5, p_{1-3}=0,004;$ $U_{2-3}=700,5, p_{2-3}=0,44.$
ИЛ-10, пг/мл	2,4 (2,4; 8,6)	3,6 (3,6; 17,7)	3,6 (3,6; 5,0)	H=1,11, df=2, p=0,57	$U_{1-2}=432,0, p_{1-2}=0,4;$ $U_{1-3}=454,0, p_{1-3}=0,31;$ $U_{2-3}=759,0, p_{2-3}=0,84.$
ФНО- α , пг/мл	1,5 (1,5; 3,2)	1,1 (1,0; 1,9)	0,7 (0,7; 1,9)	H=5,56, df=2, p=0,06	$U_{1-2}=380,5, p_{1-2}=0,12;$ $U_{1-3}=363,0, p_{1-3}=0,03;$ $U_{2-3}=659,5, p_{2-3}=0,24.$
НСЕ, нг/мл	9,1 (9,1; 14,7)	10,1 (9,8; 12,4)	6,9 (6,9; 9,2)	H=3,63, df=2, p=0,16	$U_{1-2}=486,5, p_{1-2}=0,92;$ $U_{1-3}=412,0, p_{1-3}=0,12;$ $U_{2-3}=610,0, p_{2-3}=0,1.$

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

С учётом полученных данных уровней цитокинов и НСЕ проведен корреляционный анализ со шкалой Апгар (таблица 21 и 22). По шкале Апгар в конце первой минуты выявлена обратная слабая связь в отношении ИЛ-1 β и ИЛ-6, умеренная с ИЛ-4, ИЛ-8 и НСЕ. По шкале Апгар в конце пятой минуты выявлена обратная слабая связь в отношении ФНО- α , ИЛ-8 и НСЕ, умеренная – ИЛ-4 и ИЛ-6.

Таблица 21 – Оценка корреляционных связей между оценкой по шкале Апгар в конце 1 минуты и концентрацией цитокинов и нейронспецифической енолазы

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	Направление и сила связи	Статистическая значимость
ИЛ-1 β	- 0,29	обратная слабая	p = 0,02
ИЛ-4	- 0,46	обратная умеренная	p < 0,001
ИЛ-6	- 0,28	обратная слабая	p = 0,02
ИЛ-8	- 0,34	обратная умеренная	p = 0,005
ИЛ-10	0,18	-	p = 0,16
ФНО- α	- 0,22	-	p = 0,07
НСЕ	- 0,3	обратная умеренная	p = 0,01

**Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Таблица 22 – Оценка корреляционных связей между оценкой по шкале Апгар в конце 5 минуты и концентрацией цитокинов и нейронспецифической енолазы

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	Направление и сила связи	Статистическая значимость
ИЛ-1 β	- 0,23	-	p = 0,06
ИЛ-4	- 0,38	обратная умеренная	p = 0,002
ИЛ-6	- 0,3	обратная умеренная	p = 0,02
ИЛ-8	- 0,28	обратная слабая	p = 0,02
ИЛ-10	0,12	-	p = 0,32
ФНО- α	- 0,26	обратная слабая	p = 0,04
НСЕ	- 0,25	обратная слабая	p = 0,04

**Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Иммунологическое исследование показало повышенные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в группе детей, которые родились в асфиксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Уровень биохимических маркеров коррелирует с оценкой по шкале Апгар, т.е. чем ниже оценка по шкале в конце 1-й минуты, тем выше уровень ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и НСЕ и чем ниже оценка по шкале в конце 5-й минуты, тем выше уровень ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и НСЕ.

3.5. Генетический полиморфизм цитокинов в исследуемых группах

В дальнейшем было проведено генетическое исследование полиморфизма молекул цитокинов в исследуемых группах. Для выявления ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с развитием гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных нами проведен расчет индивидуального участия каждого полиморфного маркера в формировании рисков развития заболевания. Отклонения от закона Харди – Вайнберга было выявлено для ИЛ-4 в точке *C589T* в 1 и 2 группах, ФНО- α в точке *G308A* в группе контроля.

Для оценки степени участия исследуемых SNP в возникновении заболевания и проведено сравнение распределения исследуемых полиморфизмов генов среди в пуповинной крови среди в зависимости от тяжести и продолжительности воздействия гипоксического фактора.

Анализ генетического полиморфизма *ИЛ-1 β (C-511T)* показал, что у детей 1-й группы чаще регистрировался гомозиготный генотип *TT* в отличие от 3-й группы (таблица 23). Вероятность его выявления у детей, рожденных в умеренной асфиксии в 4 раза выше, чем у детей без гипоксического анамнеза.

При сравнении 2-й и 3-й групп (таблица 24) было выявлено, что у детей 2-й группы чаще регистрировался гомозиготный генотип *TT* в отличие от группы контроля гена ИЛ-1 β в точке *C-511T*. Вероятность его выявления у детей, испытавших хроническую внутриутробную гипоксию и рожденных без асфиксии в 3 раза выше, чем у детей без гипоксического анамнеза. Также, у детей 2-й группы чаще регистрировался гетерозиготный генотип *CT* гена ИЛ-4 в точке *C589T*, в отличие от 3-й группы, вероятность выявления которого в 5 раз чаще.

Сравнение между собой основных групп детей, которые испытали гипоксические события в ante- и интранатальном периодах не показало значимых результатов (таблица 25).

Таблица 23 – Частота встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов у детей, испытавших хроническую внутриутробную гипоксию и рожденных в умеренной асфиксии, и детей контрольной группы, %/абс

Полиморфизм	Генотип	Исследуемые группы		Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	OR [95% CL]
		1 группа, n=18	3 группа, n=41		
<i>ИЛ-1β</i> (C-511T)	CC	11,1% (2/18)	34,1% (14/41)	$\chi^2 = 7.72$, df=2, p=0,02	0,24 [0,05– 1,20]
	CT	38,9% (7/18)	48,8% (20/41)		0.67 [0,22– 2,06]
	TT	50,0% (9/18)	17,1% (7/41)		4.86 [1,62– 16,63]
<i>ИЛ-1β</i> (C3953T)	CC	61,1% (11/18)	61,0% (25/41)	$\chi^2 = 0.03$, df=2, p=0,98	1.01 [0.32 – 3.13]
	CT	27,8% (5/18)	29,3% (12/41)		0.93 [0.27 – 3.18]
	TT	11,1% (2/18)	9,8% (4/41)		1.16 [0.19 – 6.97]
<i>ИЛ-4</i> (C589T)	CC	11,1% (2/18)	19,5% (8/41)	$\chi^2 = 3.43$, df=2, p=0.18	0.52 [0.10 – 2.71]
	CT	88,9% (16/18)	68,3% (28/41)		3.71 [0.74 – 18.59]
	TT	0,0% (0/18)	12,2% (5/41)		0.18 [0.01 – 3.42]
<i>ИЛ-6</i> (C174G)	CC	11,1% (2/18)	19,5% (8/41)	$\chi^2 = 1.65$, df=2, p=0,44	0.52 [0.10 – 2.71]
	CG	66,7% (12/18)	48,8% (20/41)		2.10 [0.66 – 6.67]
	GG	22,2% (4/18)	31,7% (13/41)		0.62 [0.17 – 2.24]
<i>ИЛ-10</i> (C819T)	CC	44,4% (8/18)	48,8% (20/41)	$\chi^2 = 0.26$, df=2, p=0,88	0.84 [0.28 – 2.56]
	CT	44,4% (8/18)	43,9% (18/41)		1.02 [0.33 – 3.12]
	TT	11,2% (2/18)	7,3% (3/41)		1.58 [0.24 – 10.40]
<i>ИЛ-10</i> (G1082A)	GG	38,9% (7/18)	43,9% (18/41)	$\chi^2 = 0.15$, df=2, p=0,93	0.81 [0.26 – 2.52]
	GA	38,9% (7/18)	34,1% (14/41)		1.23 [0.39 – 3.86]
	AA	22,2% (4/18)	22,0% (9/41)		1.02 [0.27 – 3.86]

Продолжение таблицы 23

Полиморфизм	Генотип	Исследуемые группы		Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	OR [95% CL]
		1 группа, n=18	3 группа, n=41		
<i>ФНО-α</i> (<i>G308A</i>)	<i>GG</i>	44,4% (8/18)	43,9% (18/41)	$\chi^2=0.00$, df=2, p=1	1.02 [0.33 – 3.12]
	<i>GA</i>	55,6% (10/18)	56,1% (23/41)		0.98 [0.32 – 2.99]
	<i>AA</i>	0,0% (0/18)	0,0% (0/41)		2.24 [0.04 – 117.45]

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Таблица 24 – Частота встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов у детей, испытавших хроническую внутриутробную гипоксию, и детей контрольной группы, %/абс

Полиморфизм	Генотип	Исследуемые группы		Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	OR [95% CL]
		2 группа, n=38	3 группа, n=41		
<i>ИЛ-1β</i> (<i>C-511T</i>)	<i>CC</i>	15,8% (6/38)	34,1% (14/41)	$\chi^2= 6.25$, df=2, p=0,04	0,36 [0.12 – 1.07]
	<i>CT</i>	44,7% (17/38)	48,8% (20/41)		0.85 [0.35 – 2.06]
	<i>TT</i>	39,5% (15/38)	17,1% (7/41)		3.17 [1.12 – 8.98]
<i>ИЛ-1β</i> (<i>C3953T</i>)	<i>CC</i>	55,3% (21/38)	61,0% (25/41)	$\chi^2= 1.24$, df=2, p=0,54	0.79 [0.32 – 1.94]
	<i>CT</i>	26,3% (10/38)	29,3% (12/41)		0.86 [0.32 – 2.32]
	<i>TT</i>	18,4% (7/38)	9,8% (4/41)		2.09 [0.56 – 7.80]
<i>ИЛ-4</i> (<i>C589T</i>)	<i>CC</i>	2,6% (1/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2= 7.40$, df=2, p= 0.02	0.11 [0.01 – 0.94]
	<i>CT</i>	92,1% (35/38)	68,3% (28/41)		5.42 [1.40 – 20.90]
	<i>TT</i>	5,3% (2/38)	12,2% (5/41)		0.40 [0.07 – 2.20]

Продолжение таблицы 24

Полиморфизм	Генотип	Исследуемые группы		Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	OR [95% CL]
		2 группа, n=38	3 группа, n=41		
<i>ИЛ-6</i> (<i>C174G</i>)	<i>CC</i>	10,5% (4/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2= 1.39$, df=2, p=0,5	0.49 [0.13 – 1.77]
	<i>CG</i>	50,0% (19/38)	48,8% (20/41)		1.05 [0.43 – 2.54]
	<i>GG</i>	39,5% (15/38)	31,7% (13/41)		1.40 [0.56 – 3.54]
<i>ИЛ-10</i> (<i>C819T</i>)	<i>CC</i>	44,7% (17/38)	48,8% (20/41)	$\chi^2= 0.75$, df=2, p=0,69	0.85 [0.35 – 2.06]
	<i>CT</i>	42,1% (16/38)	43,9% (18/41)		0.93 [0.38 – 2.27]
	<i>TT</i>	13,2% (5/38)	7,3% (3/41)		1.92 [0.43 – 8.65]
<i>ИЛ-10</i> (<i>G1082A</i>)	<i>GG</i>	42,1% (16/38)	43,9% (18/41)	$\chi^2= 3.77$, df=2, p=0,15	0.93 [0.38 – 2.27]
	<i>GA</i>	50,0% (19/38)	34,1% (14/41)		1.93 [0.78 – 4.77]
	<i>AA</i>	7,9% (3/38)	22,0% (9/41)		0.30 [0.08 – 1.23]
<i>ФНО-α</i> (<i>G308A</i>)	<i>GG</i>	55,3% (21/38)	43,9% (18/41)	$\chi^2= 1.02$, df=2, p=0,6	1.58 [0.65 – 3.84]
	<i>GA</i>	44,7% (17/38)	56,1% (23/41)		0.63 [0.26 – 1.54]
	<i>AA</i>	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)		1.08 [0.02 – 55.67]

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Таблица 25 – Частота встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов у детей, испытавших хроническую внутриутробную гипоксию и рожденных в умеренной асфиксии, %/абс

Полиморфи зм	Генотип	Исследуемые группы		Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	OR [95% CL]
		1 группа, n=18	2 группа, n=38		
<i>ИЛ-1β</i> (C-511T)	CC	11,1% (2/18)	15,8% (6/38)	$\chi^2=0.60$, df=2, p=0.74	0,67 [0.12 – 3.68]
	CT	38,9% (7/18)	44,7% (17/38)		0.79 [0.25 – 2.47]
	TT	50,0% (9/18)	39,5% (15/38)		1.53 [0.50 – 4.75]
<i>ИЛ-1β</i> (C3953T)	CC	61,1% (11/18)	55,3% (21/38)	$\chi^2=0.49$, df=2, p=0,78	1.27 [0.41 – 3.99]
	CT	27,8% (5/18)	26,3% (10/38)		1.08 [0.31 – 3.79]
	TT	11,1% (2/18)	18,4% (7/38)		0.55 [0.10 – 2.98]
<i>ИЛ-4</i> (C589T)	CC	11,1% (2/18)	2,6% (1/38)	$\chi^2=2.60$, df=2, p= 0.27	4.63 [0.39 – 54.74]
	CT	88,9% (16/18)	92,1% (35/38)		0.69 [0.10 – 4.51]
	TT	0,0% (0/18)	5,3% (2/38)		0.39 [0.02 – 8.65]
<i>ИЛ-6</i> (C174G)	CC	11,1% (2/18)	10,5% (4/38)	$\chi^2=1.69$, df=2, p=0.43	1.06 [0.18 – 6.42]
	CG	66,7% (12/18)	50,0% (19/38)		2.00 [0.62 – 6.43]
	GG	22,2% (4/18)	39,5% (15/38)		0.44 [0.12 – 1.59]
<i>ИЛ-10</i> (C819T)	CC	44,4% (8/18)	44,7% (17/38)	$\chi^2=0.01$, df=2, p=0.93	0.99 [0.32 – 3.05]
	CT	44,4% (8/18)	42,1% (16/38)		1.10 [0.35 – 3.41]
	TT	11,2% (2/18)	13,2% (5/38)		0.83 [0.14 – 4.72]
<i>ИЛ-10</i> (G1082A)	GG	38,9% (7/18)	42,1% (16/38)	$\chi^2=0.83$, df=2, p=0.36	0.88 [0.28 – 2.75]
	GA	38,9% (7/18)	50,0% (19/38)		0.64 [0.20 – 1.99]
	AA	22,2% (4/18)	7,9% (3/38)		3.33 [0.66 – 16.85]

Продолжение таблицы 25

Полиморфи зм	Генотип	Исследуемые группы		Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	OR [95% CL]
		1 группа, n=18	2 группа, n=38		
<i>ФНО-α</i> (<i>G308A</i>)	<i>GG</i>	44,4% (8/18)	55,3% (21/38)	$\chi^2=0.57$, df=2, p=0.75	0.65 [0.21 – 2.00]
	<i>GA</i>	55,6% (10/18)	44,7% (17/38)		1.54 [0.50 – 4.77]
	<i>AA</i>	0,0% (0/18)	0,0% (0/38)		2.08 [0.04 – 109.06]

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

Таким образом, генетическое исследование молекул цитокинов показывает наличие полиморфных вариантов *ИЛ-1β* в точке *C-511T* и *ИЛ-4* в точке *C589T* в группах детей с гипоксическим анамнезом.

3.6. Лабораторные маркеры нейрповреждения у детей в 1 год жизни

На заключительном этапе исследования для диагностирования возможного нейрповреждения у детей в 1 год жизни был выполнен анализ уровня биохимических показателей BDNF, CX3CL-1, CCL2, TREM-1, TREM-2, TGF - β 1, NGF β , VILIP-1, VEGF, ИЛ-6, ИЛ-18, sRAGE, ИЛ-18, ФНО-α, AntiGRIN2A. Однако, значимых различий между группами обнаружено не было (таблица 26).

Таблица 26 – Концентрация биохимических показателей в исследуемых группах в один год жизни, Me [Q1; Q3]

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела-Уоллиса
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18	
VILIP1, (пг/мл)	46,6 (46,6; 116,3)	118,1 (90,1; 121,5)	125,1 (104,1; 135,8)	H=3,83, df=2, p=0,15
CCL2, (пг/мл)	173,4 (125,4; 196,7)	163,4 (145,3; 285,5)	151,9 (142,9; 184,7)	H=0,09, df=2, p=0,96

Продолжение таблицы 26

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела-Уоллиса
	1 группа, n=10	2 группа, n=17	3 группа, n=18	
TREM2, (пг/мл)	632,7 (619,6; 796,4)	786,0 (786,0; 1242,9)	862,6 (771,1; 950,5)	H=3,08, df=2, p=0,22
BDNF, (пг/мл)	40905,2 (35629,3; 45280,8)	38937,1 (36925,0; 47680,5)	37625,0 (35383,1; 40896,3)	H=1,42, df=2, p=0,49
TGFB1, (пг/мл)	19,0 (15,6; 24,3)	27,1 (25,0; 30,3)	19,3 (19,3; 26,0)	H=3,74, df=2, p=0,15
VEGF, (пг/мл)	102,5 (102,1; 118,6)	98,8 (96,7; 107,6)	105,0 (101,1; 110,3)	H=1,02, df=2, p=0,6
ИЛ-6, (пг/мл)	7,1 (5,6; 9,2)	4,6 (4,6; 6,4)	6,2 (6,2; 9,8)	H=2,9, df=2, p=0,24
TREM1, (пг/мл)	126,5 (83,5; 176,6)	216,8 (144,4; 216,8)	159,7 (131,9; 187,0)	H=1,42, df=2, p=0,49
NGFB, (пг/мл)	19,0 (19,0; 30,4)	16,6 (16,6; 22,9)	18,3 (18,3; 23,1)	H=0,003, df=2, p=1,0
ИЛ-18, (пг/мл)	142,6 (128,8; 209,9)	84,2 (84,2; 154,9)	133,1 (118,6; 152,0)	H=2,91, df=2, p=0,23
ФНО- α , (пг/мл)	37,4 (37,3; 52,4)	56,3 (49,7; 63,8)	50,5 (47,1; 56,5)	H=2,17, df=2, p=0,34
sRAGE, (пг/мл)	8,5 (8,5; 12,2)	15,8 (14,0; 18,9)	14,9 (14,8; 21,4)	H=4,32, df=2, p=0,12
CX3CL1, (пг/мл)	2,5 (2,5; 3,3)	3,1 (3,1; 3,7)	2,7 (2,7; 3,0)	H=1,95, df=2, p=0,38
AntiGRIN2A, (нг/мл)	3,4 (3,0; 5,2)	2,0 (2,0; 3,3)	2,4 (2,4; 4,2)	H=2,4, df=2, p=0,3

Учитывая то, что структурно-функциональные изменения в головном мозге, обнаруженные по данным НСГ и КТ с большой долей вероятности говорят о повреждении нервной ткани, младенцы были разделены на 2 группы: 1 группа (n=30) – дети одного года жизни, не имеющие структурных изменений головного мозга по данным НСГ и КТ головного

мозга, 2 группа (n=15) – дети одного года жизни, имеющие структурные изменения головного мозга по данным НСГ и КТ головного мозга.

При оценке количественных параметров между двумя группами значимый результат выявлен в отношении TGF- β 1 и AntiGRIN2A (таблица 27).

Таблица 27 – Концентрация нейроспецифических маркеров у детей со структурными изменениями головного мозга в один год жизни, Me [Q1; Q3]

Параметр исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика Манна-Уитни
	1 группа, n=30	2 группа, n=15	
VILIP1, пг/мл	107,6 (97,8; 123,2)	93,8 (79,2; 120,6)	U=190,0, p=0,4
CCL2, пг/мл	161,1 (156,5; 223,6)	163,4 (130,4; 174,7)	U=204,0, p=0,61
TREM2, пг/мл	823,5 (800,5; 1015,3)	655,9 (655,9; 1016,4)	U=207,0, p=0,67
BDNF, пг/мл	37876,1 (35451,6; 42583,7)	40928,8 (40725,3; 44565,6)	U=168,0, p=0,17
TGFB1, пг/мл	18,0 (18,0; 23,6)	31,1 (26,3; 32,5)	U=122,0, p=0,013
VEGF, пг/мл	103,6 (100,3; 107,8)	105,8 (101,8; 114,4)	U=203,0, p=0,6
ИЛ-6, пг/мл	6,0 (6,0; 8,3)	6,1 (5,5; 8,0)	U=222,0, p=0,94
TREM1, пг/мл	157,8 (135,3; 175,3)	130,5 (125,6; 199,4)	U=224,0, p=0,98
NGFB, пг/мл	18,3 (18,3; 23,4)	15,1 (15,1; 25,4)	U=224,0, p=0,98
ИЛ-18, пг/мл	95,8 (95,8; 144,4)	143,3 (122,4; 194,4)	U=208,0, p=0,68
ФНО- α , пг/мл	50,9 (47,7; 56,1)	48,1 (45,5; 59,6)	U=214,5, p=0,8
sRAGE, пг/мл	15,4 (15,0; 19,6)	12,1 (10,7; 14,6)	U=171,0, p=0,19
CX3CL1, пг/мл	2,8 (2,8; 3,3)	2,4 (2,4; 3,3)	U=191,0, p=0,41
AntiGRIN2A, нг/мл	2,1 (2,1; 3,3)	4,4 (3,7; 5,2)	U=112,5, p=0,007

*Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами

3.7. Прогностическое значение изучаемых показателей в развитии гипоксического поражения головного мозга у доношенных детей

С учетом того, что асфиксия при рождении не имеет точных биохимических критериев, было предложено множество критериев для её прогнозирования и диагностики (рН пуповинной крови, наличие ацидоза, оценка по шкале Апгар, признаки дистресса плода и другие критерии) [40]. Однако, вследствие динамичной интранатальной физиологии применение данных критериев встречает ряд ограничений. Поэтому до настоящего времени остается актуальным поиск маркеров, которые имели бы высокую значимость в дополнительной диагностике гипоксических состояний.

Для создания модели ранней диагностики гипоксических состояний у новорожденных была выбрана процедура многослойного перцептрона. Число входных нейронов составило 12 единиц, в качестве входных нейронов выступали параметры исследования (наличие/отсутствие угрозы прерывания, преэклампсии и/или плацентарной недостаточности во время беременности, уровень цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ), имеющие наиболее значимую и патогенетически обоснованную роль. Учитывая число входных нейронов, было решено включить в архитектуру многослойного перцептрона 2 скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 6 и 5 соответственно, и позволяющее, при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход. Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях использовался гиперболический тангенс. В качестве функции активации в выходном слое также выступал гиперболический тангенс, что соответствует исходному дизайну исследования. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 3 целевые (зависимые) переменные (1 группа – доношенные новорожденные, рожденные в умеренной асфиксии, 2 группа – доношенные новорожденные, имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар, 3 группа – доношенные новорожденные, не имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 2.

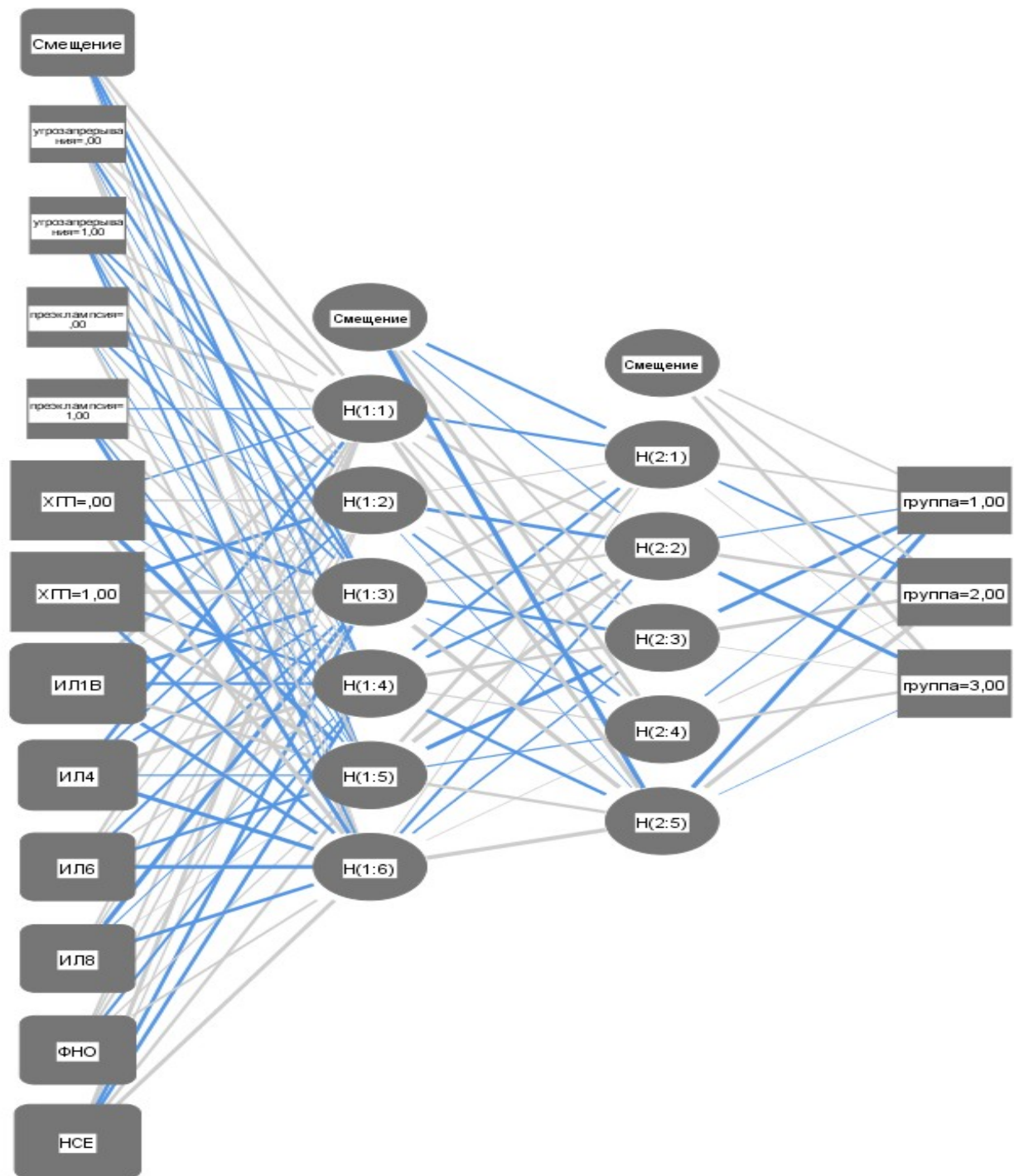


Рисунок 2 – Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие гипоксических состояний у доношенных новорожденных

Точность диагностики с помощью разработанной сети составила 96,2%.

Полученная нейронная сеть обладает высокой ценностью для диагностики гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных (таблица 28).

Таблица 28 – Информативность разработанной технологии ранней диагностики гипоксических состояний у доношенных новорожденных

Ранняя диагностика	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
1 группа	0,98	$p < 0,001$	0,89	1,00
2 группа	0,98	$p < 0,001$	1,00	0,96
3 группа	1,00	$p < 0,001$	1,00	1,00

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейронная сеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под соответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (рисунок 3).

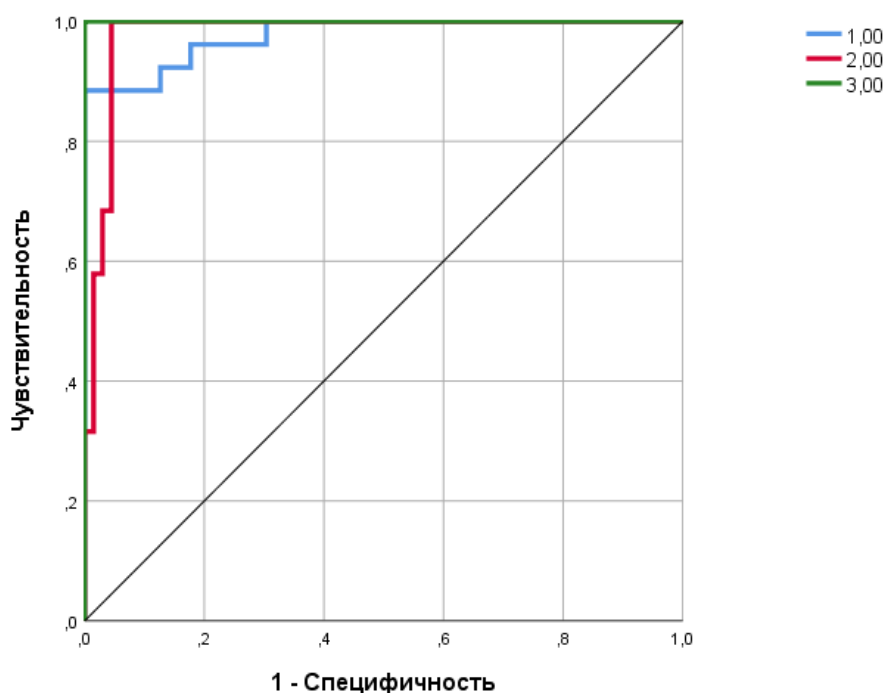


Рисунок 3 – Площадь под ROC-кривыми

Для упрощения использования способа в повседневной клинической практике создана программа для ЭВМ в среде разработки Delphi, которая позволяет рассчитать вероятность гипоксического повреждения головного мозга у конкретного новорожденного в течение нескольких секунд. Программа предназначена для определения риска развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных. Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных об уровне ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-6 и НСЕ. Вывод результата также осуществляется в проекции пользовательского окна, включает определение риска развития

гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных, при высоком риске загорается красное окно, при среднем риске - желтое, при низком риске - зеленое окно. Программа носит прикладной характер, обеспечивает возможность определения риска развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных, что позволяет на своевременно выделить группы риска и оптимизировать тактику ведения и лечения.

Для создания технологии ранней диагностики поражений ЦНС в раннем возрасте мы проанализировали значимые факторы риска (таблица 29)

Таблица 29 – Оценка роли факторов риска в качестве маркеров развития структурных изменений головного мозга у детей в возрасте одного года

Факторы риска	EER	CER	OR	95% CI OR	S	Se	Sp	ROC- AUC	95% CI AUC
TGFB1 ≥22,74 пг/мл	4,0	0,5	8,0	1,83- 34,98	0,75	0,8	0,67	0,73	0,57-0,89
AntiGRIN2A >3,47 нг/мл	2,0	0,3	6,57	1,67- 25,78	0,7	0,67	0,77	0,75	0,6-0,9
Наличие неврологического диагноза	1,0	0,25	4,0	1,11- 14,74	0,65	0,6	0,8	0,7	0,53-0,87
Мышечный тонус ≤ 2 баллов	2,0	0,43	4,67	1,24- 17,6	0,68	0,67	0,7	0,67	0,5-0,84
Сенсорные реакции ≤ 2 баллов	0,87	0,2	4,37	1,08- 17,68	0,71	0,47	0,83	0,65	0,47-0,82
Черепные нервы ≤ 2 баллов	0,36	0,03	10,5	1,06- 105,0	1,17	0,27	0,97	0,62	0,43-0,8
Сумма баллов по шкале Журба	2,0	0,5	4,0	1,07- 14,9	0,67	0,67	0,67	0,68	0,51-0,85

* *Примечание:* EER – шанс найти фактор риска у детей со структурными изменениями головного мозга у детей в возрасте более 1 года; CER – шанс найти фактор риска в контрольной группе; OR – отношение шансов; 95% CI – 95%-ный доверительный интервал; S – стандартная ошибка отношения шансов; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ROC-AUC – площадь под ROC-кривой.

Учитывая дихотомическое распределение зависимой переменной (наличие или отсутствие структурных изменений головного мозга), для создания модели ранней диагностики использовалась бинарная логистическая регрессия (таблица 30).

Таблица 30 – Значимость показателей в структуре модели ранней диагностики структурных изменений головного мозга у детей в возрасте одного года жизни, $df = 1$

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Константа	2,225	3,033	0,538	0,463	9,252	
TGFB-1	0,118	0,045	6,877	0,009	1,125	1,03-1,228
AntiGRIN2A	0,453	0,181	6,251	0,012	1,574	1,103-2,245
Сумма_ Журба	-0,277	0,122	5,19	0,023	0,758	0,597-0,962

В результате округления коэффициентов, выполненного для упрощения расчетов в клинической практике, было получено уравнение вида: $DS = \frac{1}{1 + e^{0,28 \times CЖ - 0,12 \times TGFB - 0,45 \times AntiGRIN - 2,22}}$, где 2,22 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,28, 0,12 и 0,45 – нестандартизованные коэффициенты b ; СЖ – сумма баллов по шкале Журба; TGFB – уровень TGFB-1 в крови (пг/мл); AntiGRIN – уровень AntiGRIN2A в крови (нг/мл); e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). При значении коэффициента DS 0,42 и более имеется высокая вероятность наличия структурных изменений головного мозга у детей.

Чувствительность и специфичность разработанной модели ранней диагностики составляет 0,8. Площадь под ROC-кривой составляет 0,86 (95% ДИ 0,75-0,98), $p < 0,001$. Стандартная ошибка составляет 0,06 (рисунок 4).

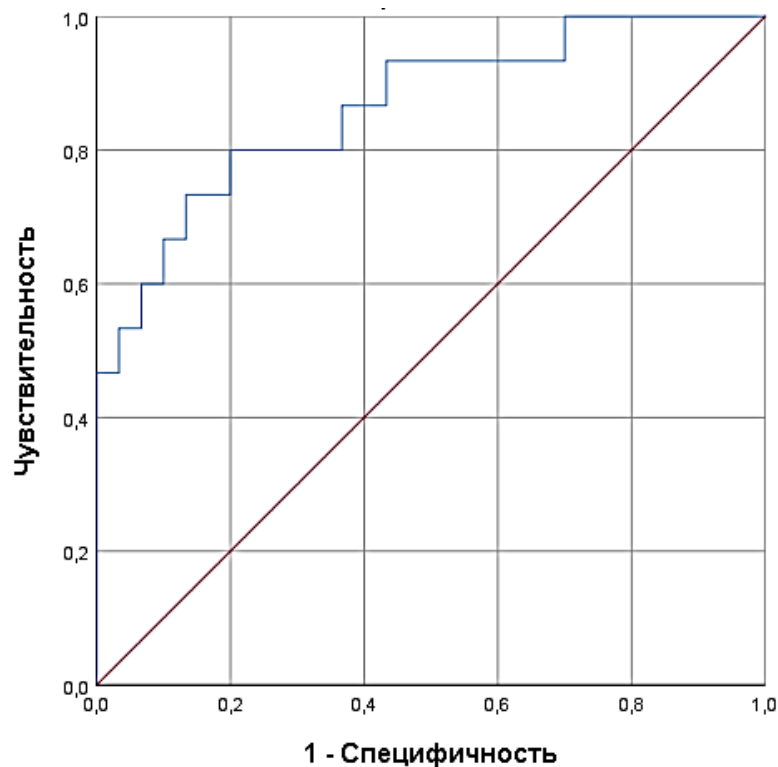


Рисунок 4 – Площадь под ROC-кривой

Разработанная модель позволяет осуществлять раннюю диагностику структурных изменений головного мозга у детей в возрасте одного года жизни с точностью равной 80,0%. Вероятность ранней диагностики при значении коэффициента DS равном 0,42 и более превышает таковую группы контроля в 16 раз ($OR=16,0$ [95% CI 3,4-75,35], $p<0,001$). Данная закономерность обладает относительной силой в отношении ранней диагностики ($V=0,58$, $p<0,001$). Отсутствие функциональной зависимости между результатом ранней диагностики и объективной действительностью может быть связано как со сложностью, так и с обратимостью протекающих патофизиологических процессов. Применение разработанной модели позволяет выделить группу риска, подлежащую всестороннему обследованию, что, в перспективе, будет способствовать снижению частоты развития поражений ЦНС.

Для создания технологии ранней диагностики структурных изменений головного мозга также была выбрана процедура многослойного перцептрона. Число входных нейронов составило 3 единицы, в качестве входных нейронов выступали параметры исследования (значения уровня TGFB1 и AntiGRIN2A, а также сумма баллов по шкале Журба), имеющие статистически значимые различия при сравнении указанных групп детей. Для увеличения точности разрабатываемой технологии было решено включить в архитектуру многослойного перцептрона 2 скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 3 и 2 соответственно, и позволяющее, при этом, максимально эффективно прогнозировать интересующий исход

(наличие или отсутствие структурных изменений головного мозга). Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях использовалась сигмоидная функция активации. В качестве функции активации в выходном слое также выступал сигмоид, так как данная функция определена для действительных переменных и переводит их в диапазон (0; 1), что соответствует исходному дизайну исследования. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 2 целевые (зависимые) переменные (наличие или отсутствие структурных изменений головного мозга). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 5.

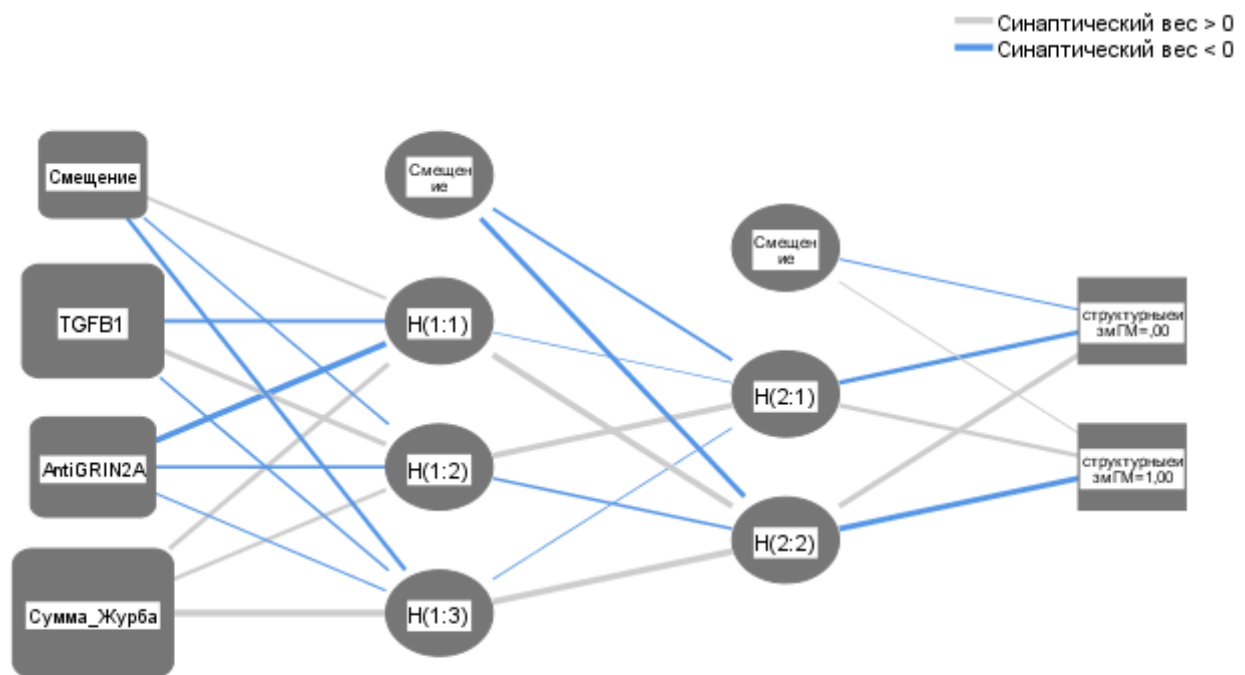


Рисунок 5 – Структура многослойного персептрона, позволяющего осуществить раннюю диагностику структурных изменений головного мозга у детей в возрасте 1 года жизни

Диагностическая точность разработанной модели составила 86,7% (чувствительность – 86,5%, специфичность – 86,5%; площадь под кривой (ROC-AUC) = 0,94 (95% CI = 0,91–0,98; $p < 0,001$). Учитывая точность ранней диагностики близкую к 90 %, можно сделать вывод, что разработанная нейронная сеть обладает достаточным функционалом. Информативность нейросетевого анализа данных в диагностике структурных изменений головного мозга у детей в возрасте 1 года жизни представлена ROC-анализом (рисунок 6).

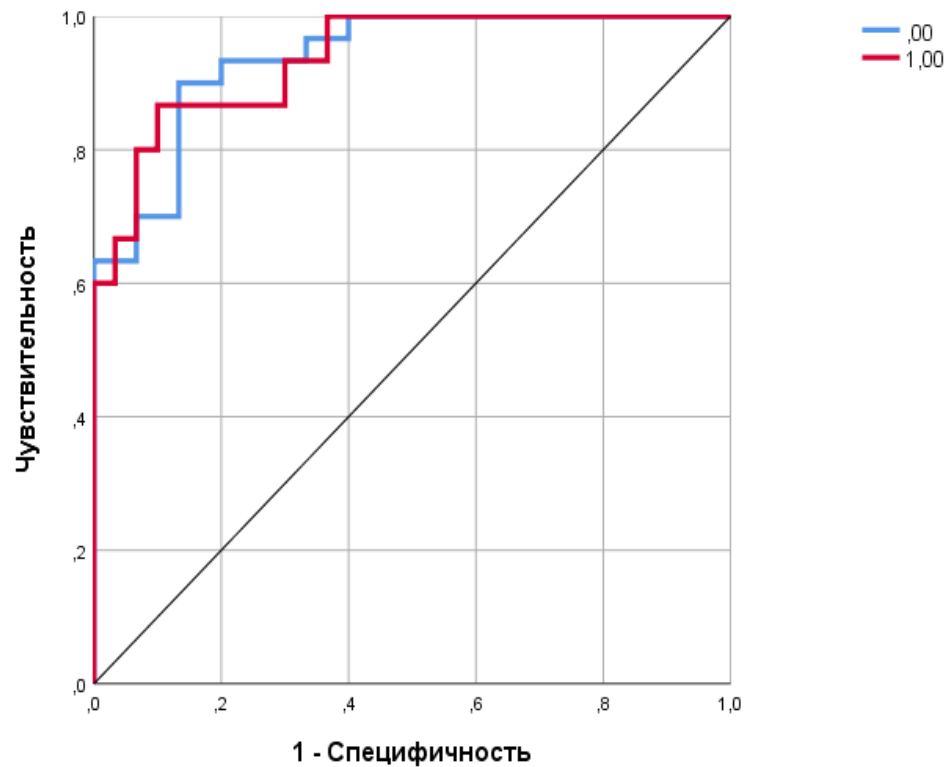


Рисунок 6 – ROC-анализ вероятности диагностики структурных изменений головного мозга у детей в возрасте 1 года жизни на основании нейросетевого анализа данных

Клинический пример использования моделей прогнозирования

Ребенок В., 1 год, 1 месяц жизни

Anamnesis vitae: ребенок родился от 1 беременности 1 родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в первом триместре, во втором триместре – маловодие, ХрПН, ХГП. Роды самостоятельные на сроке гестации 40 недель, стремительные, раннее излитие околоплодных вод. Оценка по шкале Апгар 6-8 баллов. Околоплодные воды – светлые. Масса при рождении 1920г, длина 46 см, окружность головы 32 см, груди 28 см. С рождения заслуживал внимания за счет рождения в асфиксии, обменно-трофических расстройств. В неврологическом статусе до 6-х суток жизни отмечался синдром угнетения в виде снижения двигательной активности и рефлексов спинального автоматизмов, мышечной гипотонии в верхних и нижних конечностях. Суммарная оценка по шкале Журба Л.Т. и соавт. к концу 1-х суток составила 26 баллов, 7-х суток – 25 баллов. Со стороны органов было выявлено умеренно выраженное втяжение межреберий. По остальным системам патологии выявлено не было. Гемограмма – возрастная норма. Кислотно-основное состояние в первые часы жизни – компенсированный метаболический ацидоз. По данным НСГ – умеренный перивентрикулярный отек. На основании клинико-лабораторных данных ребенку выставлен диагноз: Асфиксия умеренная. Маловесный к сроку гестации.

Лабораторный данные:

ИЛ-1 β – 334,20 пг/мл, ИЛ-4 – 8,53 пг/мл, ИЛ-6 – 507,60 пг/мл, ИЛ-8 – 456,40 пг/мл, ИЛ-10 – 3,69 пг/мл, ФНО- α – 9,01 пг/мл, НСЕ – 7,40 нг/мл.

Согласно приведенным данным у ребенка имеются несколько факторов риска развития гипоксического поражения головного мозга: угроза прерывания беременности, ХрПН, ХГП. При оценке иммунологических параметров пуповинной крови отмечены очень высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α .

Более удобный способ для практической медицины является созданная нами программа для ЭВМ. Её использование показало высокий риск развития поражения головного мозга (рисунок 7).

Программа для ранней диагностики гипоксического поражения головного мозга доношенного новорожденного

Введите значения уровня интерлейкинов и НСЕ

IL-1 β	334,2	pg/ml
IL-4	8,52	pg/ml
IL-6	507,6	pg/ml
IL-8	456,4	pg/ml
NSE	7,4	ng/ml

Оценить

Результат

Высокий риск гипоксического поражения ГМ

Очистить

Выход

Условные сокращения

IL-1 β - интерлейкин 1-бета;
 IL-4 - интерлейкин 4;
 IL-6 - интерлейкин 6;

Рисунок 7 – Программа для ранней диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенного новорожденного

Катамнестическое наблюдение за ребенком

Анализ оценки неврологического статуса в катамнезе показал, что у ребенка в один год жизни отмечался синдром мышечного гипотонуса. При проведении НСГ в 1 и 3 месяца сохранялся умеренный перивентрикулярный отек, на контрольной в 6 месяцев – патологии не выявлено. Показаний для проведения ребенку КТ головного мозга и ЭЭГ не было. При осмотре неврологом было отмечено, что ребенок ходит с опорой, больше ползает, также, имеется задержка по критерию навыки и движения рукой, выставлена 2 группа НПР. По шкале Л.Т. Журба и соавт. ребенок был отнесен к группе риска (сумма баллов – 22). Неврологический диагноз – легкая задержка моторного развития. Маркеры нейрорповреждения у данного ребенка представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Маркеры нейроповреждения у ребенка

TREM-1 пг/мл	NGFB пг/мл	ИЛ-18 пг/мл	ФНО альфа пг/мл	sRAGE пг/мл	CX3CL1 пг/мл	Anti- GRIN2A нг/мл
402,86	52,2	141,84	92,86	16,4	4,5	2,07
VILIP-1 пг/мл	CCL 2 пг/мл	TREM-2 пг/мл	BDNF пг/мл	TGFB-1 пг/мл	VEGF пг/мл	ИЛ-6 пг/мл
284,1	164,66	1038,72	49485,46	37,14	147,02	8,64

$$DS = 1 / 1 + e^{0,28 \times 22 - 0,12 \times 37,14 - 0,45 \times 2,07 - 2,22} = 1 / 1 + 2,72^{-1,4483} = 0,81$$

Результаты решения уравнения говорят о высокой вероятности развития поражения головного мозга.

Ребенок Ф., 1 год, 3 месяца жизни

Anamnesis vitae: ребенок родился от 1 беременности 1 родов. Беременность протекала на фоне хронического цервицита неуточненной этиологии, лечение женщина получила. Роды самостоятельные на сроке гестации 40 недель. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Околоплодные воды – светлые. Масса при рождении 3688 г, длина 54 см, окружность головы 34 см, груди 33 см. С рождения состояние удовлетворительное. В неврологическом статусе до 3-х суток жизни отмечалось умеренно выраженное снижение рефлексов спинального автоматизма. Суммарная оценка по шкале Журба Л.Т. и соавт. к концу 1-х суток составила 29 баллов, 7-х суток 30 баллов. Отмечалась неонатальная желтуха, после проведения фототерапии желтуха купировалась. По остальным системам патологии выявлено не было. Гемограмма – возрастная норма. По данным НСГ патологии не выявлено. На основании клинико-лабораторных данных ребенку выставлен диагноз: Неонатальная желтуха.

Лабораторный данные:

ИЛ-1 β – 12,0 пг/мл, ИЛ-4 – 0,54 пг/мл, ИЛ-6 – 9,98 пг/мл, ИЛ-8 – 27,82 пг/мл, ИЛ-10 – 1,23 пг/мл, ФНО- α – 0,31 пг/мл, НСЕ – 9,1 нг/мл.

Согласно приведенным данным у ребенка нет клинико-анамнестических факторов риска развития гипоксического поражения головного мозга. При оценке иммунологических параметров пуповинной крови отмечены невысокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α .

Более удобный способ для практической медицины является созданная нами программа для ЭВМ. Её использование показало низкий риск развития поражения головного мозга (рисунок 8).

Программа для ранней диагностики гипоксического поражения головного мозга доношенного новорожденного

Введите значения уровня интерлейкинов и НСЕ

IL-1b	<input type="text" value="12"/>	pg/ml
IL-4	<input type="text" value="0,54"/>	pg/ml
IL-6	<input type="text" value="9,98"/>	pg/ml
IL-8	<input type="text" value="27"/>	pg/ml
NSE	<input type="text" value="9,1"/>	ng/ml

Оценить

Результат

Низкий риск гипоксического поражения ГМ

Очистить

Выход

Условные сокращения

IL-1b - интерлейкин 1-бета;
IL-4 - интерлейкин 4
IL-6 - интерлейкин 6;



Рисунок 8 – Программа для ранней диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенного новорожденного

Катамнестическое наблюдение за ребенком

Анализ оценки неврологического статуса в катамнезе в 1 год жизни отклонений не выявил. При проведении НСГ в 1 месяц жизни не выявил патологических изменений. Показаний для проведения ребенку КТ головного мозга и ЭЭГ не было. При осмотре неврологом было отмечено, что показатели НПР соответствуют 1 группе. По шкале Л.Т. Журба и соавт. ребенок показал нормальное психомоторное развитие (сумма баллов – 30). Маркеры нейроповреждения у данного ребенка представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Маркеры нейроповреждения у ребенка

TREM-1	NGFB	ИЛ-18	ФНО	sRAGE	CX3CL1	Anti-GRIN2A
пг/мл	пг/мл	пг/мл	альфа пг/мл	пг/мл	пг/мл	нг/мл
17,66	24,64	154,76	44,44	24,48	2,1	2,79
VILIP-1	CCL 2	TREM-2	BDNF	TGFB-1	VEGF	ИЛ-6
пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл
93,78	101,04	871,26	37690,26	21,26	87,36	6,18

$$DS = 1 / 1 + e^{0,28 \times 30 - 0,12 \times 21,26 - 0,45 \times 2,79 - 2,22} = 1 / 1 + 2,72^{2,38} = 0,08$$

Результаты решения уравнения говорят о низкой вероятности развития поражения головного мозга.

Таким образом, данные клинические примеры демонстрируют высокую эффективность использования предложенных нами методов диагностики поражения головного мозга и прогнозирования возникновения неврологической патологии.

Предложена концептуальная схема патогенетических механизмов формирования неврологической патологии у детей на первом году жизни (рисунок 9).



Рисунок 9 – Патогенетические механизмы формирования неврологической патологии у доношенных новорожденных и детей раннего возраста из групп высокого риска

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема гипоксических поражений головного мозга среди доношенных новорожденных в настоящее время остается актуальной. Первоисточником является патологическое течение беременности, приводящие к внутриутробным страданиям плода и развитию гипоксии [12, 46, 64, 79, 94]. Данные процессы приводят к рождению ребенка в состоянии асфиксии и возникновению гипоксических поражений головного мозга [52, 95], которые реализуются в форме ЦИ, ВЧК, а также сочетанных ишемических и геморрагических поражений ЦНС [29, 74]. Однако, гипоксическое поражение ЦНС не всегда ограничивается неонатальным периодом, последствия данного заболевания проявляют себя в разных возрастах [149]. Чем позднее диагностировано поражение ЦНС и чем позднее начаты терапевтические мероприятия, тем более выражены будут последствия гипоксического поражения. Последствия эти варьируют от легких малозначительных неврологических симптомов до выраженных проявлений, снижающих качество жизни и социальную адаптацию детей [14, 15, 34, 52]. По данным Росстата с периода 2008 по 2020 гг. наблюдается рост числа детей инвалидов, вследствие заболеваний нервной системы, поэтому актуальным остается поиск способов ранней диагностики гипоксических поражений ЦНС в детском возрасте.

Не вызывает сомнений, что профилактика поражений ЦНС у детей начинается со здоровья женщины и нормального течения беременности. В связи с этим на первом этапе нашего исследования были изучены особенности течения беременности у женщин, дети которых испытывали хроническую внутриутробную гипоксию и родились в состоянии умеренной асфиксии. ХГП не является самостоятельным заболеванием, а возникает вследствие совокупного воздействия ряда патологических факторов [79]. Только совокупное влияние различных факторов приводит к возникновению гипоксии плода, что показало наше исследование [61].

Во второй половине беременности значимыми осложнениями были ХрПН, ХГП, преэклампсия и дистресс плода. Преэклампсия показала слабую силу связи в данном исследовании, однако по данным мировой статистики она является одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [170]. Преобладающей теорией её возникновения в настоящее время является нарушение ремоделирования спиральных артерий на ранних сроках гестации с последующим нарушением плацентарной перфузии, развитием эндотелиальной дисфункции и полиорганной недостаточности [86].

ХрПН, показавшая себя выдающимся фактором риска (очень сильная связь), приводит к уменьшению передачи кислорода и питательных веществ к плоду. Постепенно снижается респираторная функция плаценты с развитием гипоксии, которая приобретает хроническое

течение [25, 36]. После истощения компенсаторных механизмов возникают структурные изменения в фетоплацентарном комплексе, а в органах и тканях плода развиваются необратимые изменения, которые могут привести либо к серьезным нарушениям в состоянии новорожденного, либо к летальному исходу [35]. Дистресс плода явился также одним из существенных факторов риска возникает вследствие резкого снижения/прекращения поступления кислорода [19] и также является одной из ведущих причин возникновения перинатальной патологии [28].

Вышеперечисленные выявленные нами факторы осложненного течения беременности являются хорошо изученными (согласуются с ранее проведенными анализами других авторов) и без сомнения влияют на возникновение поражений ЦНС у новорожденных. Их необходимо учитывать и применять в современных методах диагностики, т.е. в совокупности с другими параметрами. К тем самым другим параметрам относятся клиническая симптоматика, данные дополнительных инструментальных (нейровизуализация) и лабораторных методов исследования.

Согласно данным литературы перенесенная внутриутробная гипоксия существенно сказывается на состоянии ребенка после рождения. Вследствие изменений внутричерепной гемодинамики и метаболизма, дети в первые минуты после рождения вялые со слабой двигательной активностью и снижением выраженности врожденных рефлексов, которые в дальнейшем сменяются на синдром гипервозбудимости. У детей, рожденных в тяжелой асфиксии, преобладает выраженный синдром угнетения ЦНС, сменяющийся через несколько часов гипервозбудимостью. Наиболее тяжелым вариантом развития событий является сочетание ХГП и асфиксии в родах, приводя к выраженным неврологическим расстройствам. Эти новорожденные имеют гемодинамические и метаболические расстройства, развивают патологический ацидоз, гипоксемию и гиперкапнию, дефицит оснований. Зачастую у них возникает пневмония, легочная гипертензия, вторичный дефицит сурфактанта, родовой травматизм [52, 95].

Новорожденные с ХГП в анамнезе часто развивают внутричерепные кровоизлияния, отек мозга, гидроцефальный синдром. Дети, рожденные с низкой оценкой по шкале Апгар на фоне хронической внутриутробной гипоксии – синдромы угнетения, гипервозбудимости, комы и рассеянную неврологическую симптоматику [52, 95].

В диагностике тяжести гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей важна оценка неврологического статуса в динамике. Нами было отмечено, что преобладающим и значимым симптомом оказалась мышечная гипотония у детей с гипоксическим анамнезом, сохраняющийся к концу 7-х суток жизни. На втором месте было снижение рефлексов спинального автоматизма, частота которого снизилась в динамике в группе детей, которые

имели только ХГП и в группе контроля. Синдром гипервозбудимости и сниженная двигательная активность имели значимость только для 1-й группы и не изменяли свою частоту в динамике. С учетом того, что сила связи этих признаков была достаточной, они играют значительную роль для диагностики поражений ЦНС у новорожденных. Оценка психомоторного развития по шкале Л.Т. Журба и соавт. также показала существенные различия в отклонении неврологического статуса показал значимость перинатальных гипоксических событий в отношении развития патологии ЦНС. Её использование имеет преимущества в более детальной и подробной диагностике нарушений развития. Представленные выше неврологические изменения у новорожденных, которые перенесли ХГП и родились в асфиксии, подтверждает патологические свойства гипоксического фактора на ЦНС. Подобные проявления гипоксического поражения ЦНС описывается как в наших работах [53, 54, 55, 56], так и в работах других исследователей [22, 49, 83].

Сохраняющаяся неврологическая симптоматика в динамике позволяет с высокой долей вероятности диагностировать гипоксическое поражение головного мозга у новорожденных и разграничить патологию ЦНС с транзиторной неврологической дисфункцией [52]. Дети контрольной группы имели ряд неврологических проявлений, но это был транзиторный девиантный статус новорожденного в виде умеренно выраженных изменений мышечного тонуса и снижением рефлексов спинального автоматизма. Однако, не у всех детей с гипоксическим анамнезом клиническая картина заболевания проявляется в неонатальном периоде. В качестве дополнительного метода диагностики применяют ультразвуковую нейровизуализацию с доплерографией. НСГ проводится новорожденным при подозрении на заболевание ЦНС, либо наличии факторов риска.

В нашем исследовании НСГ показала значимое наличие структурно-функциональных изменений головного мозга именно в группах детей с гипоксическими событиями. В контрольной группе изменений головного мозга выявлено не было. Преобладающими и значимыми были ПВО (++) и СЭК 1 степени. С учетом умеренной силы связи, данные показатели могут быть использованы в качестве дополнительных критериев диагностики гипоксического поражения головного мозга. Подобные результаты были получены другими авторами. Так, к примеру, в исследовании Кошавцева А.Г. (2022г.) у доношенных новорожденных с судорожным синдромом более чем в половине случаев по данным НСГ анатомических изменений не наблюдалось, у части детей регистрировались субэпендимальные кисты, ВЖК, расширение боковых желудочков, только у менее 10% были отмечены грубые органические изменения [33]. В исследовании Кузьминой Е.С. и соавт. (2022г) все новорожденные и ГИЭ II-III степени имели очаговые отеки, меньшая часть – дилатацию желудочков и кисты [24]. Похожие результаты получили и другие исследователи [83, 126, 136,

157, 200]. ХГП на фоне плацентарной недостаточности на генетическом уровне программирует нарушение развития всех функциональных систем организма плода. Нарушенный церебральный кровоток вследствие гипоксического воздействия, кислородное голодание мозговой ткани также могут привести как к гипоксическим, так и к геморрагическим структурным изменениям головного мозга. Через сложный каскад патофизиохимических реакций возникают структурно-функциональные изменения в головном мозге на клеточном уровне, продуцируются медиаторы, повреждающие нервную ткань. Часть подобных изменений можно увидеть с помощью ультразвука с подключением доплера. Данные результаты нейровизуализации могут быть объяснены тем, что НСГ не обладает широкой разрешающей способностью для ряда постгипоксических состояний.

У детей исследуемых групп вид и степень гипоксического поражения головного мозга определялась в соответствии с «Классификацией ППЦНС у новорожденных» (опираясь на выраженность неврологических нарушений, а также характер и распространенность структурно-морфологических изменений вещества головного мозга) [28]. С учетом анамнеза, клинической картины и НСГ с доплерографией, признаки ЦИ 1 степени имели значительно большее число детей, родившиеся в умеренной асфиксии на фоне ХГП, и только в этой же группе диагностирована ЦИ II степени. Таким образом риск возникновения гипоксического поражения головного мозга у таких детей выше в два раза.

Процесс нейроповреждения может продолжаться в постнатальном периоде жизни. «Золотым временем» для проведения реабилитационных мероприятий является первый год жизни, поскольку головной мозг младенца весьма пластичен и обладает хорошими компенсаторными возможностями. Катамнестическое наблюдение за детьми с гипоксическим анамнезом играет весомую роль, поскольку неврологические последствия могут себя проявить уже по истечении неонатального периода. Согласно классификации РАСПМ [74] последствия варьируют от доброкачественной внутричерепной гипертензии до тяжелых органических форм нарушения психического развития, ДЦП и другой патологии. Дети с гипоксическим анамнезом имели задержку ННР, развивали неврологическую патологию различной степени тяжести, что было подтверждено методами нейровизуализации [57].

Согласно данным литературы большинство детей с гипоксическими поражениями головного мозга к 1 году жизни полностью компенсируют и не имеют никаких неврологических симптомов [73]. Такую же тенденцию мы наблюдали и в нашем исследовании, однако в сравнении с контрольной группой дети с гипоксическим анамнезом в разы чаще имели неврологическую патологию в возрасте 1 год, а также задержку ННР. На первом году жизни ведущими проявлениями у детей с гипоксическим анамнезом по данным НСГ были расширения субарахноидального пространства, межполушарной щели и кисты. Биттерлих Л.В.

(2016) в своем исследовании также говорит, что дилатация ликворных пространств является самым распространенным изменением, выявляемым по данным нейровизуализации. Однако, проведя анализ детей раннего возраста с данной патологией, сделал вывод, что она в большинстве случаев не обусловлена внутричерепной гипертензией и ликвородинамическими нарушениями [6].

Что касается неврологического статуса, то ведущим проявлением у детей с гипоксическим анамнезом в один год жизни была мышечная гипотония и отличия по критериям коммуникабельности, мышечного тонуса, цепного симметричного рефлекса и сенсорным реакциям, патологическим движениям. Дети в один год жизни с умеренной асфиксией в анамнезе, а также с ХГП и рожденные вне асфиксии имели в один год жизни исходы в форме задержки моторного развития различной степени выраженности, доброкачественную внутричерепную гипертензию, гипервозбудимость. Примечательно, что, не смотря на относительно благоприятное течение неонатального периода и отсутствия асфиксии при рождении, младенцы, которые перенесли только внутриутробную гипоксию имели такие серьезные неврологические исходы как ДЦП и симптоматическую эпилепсию. Данные результаты можно объяснить функциональной незрелостью мозга, несформированностью ассоциативных связей, которые отвечают за клинические проявления неврологического заболевания, поэтому даже грубые органические поражения в первые месяцы жизни порой себя не проявляют [73]. Ряд зарубежных исследователей на основании экспериментальных данных предположили, что даже легкая степень ЦИ может иметь неврологические последствия, снижающие качество жизни в раннем возрасте и старше [150]. Работа Dzikienė R. и соавт. (2021 г.) продемонстрировала, что дети после ЦИ, имевшие благоприятный исход в неонатальном периоде, в возрасте одного года жизни в 12,9% случаев развивали легкую умственную отсталость и этот процент, а также степень тяжести увеличивался по мере взросления [151].

Одной из проблем данного возрастного периода является затруднение в проведении НСГ (вследствие постепенного закрытия большого родничка), а выраженность симптомов порой недостаточна для проведения высокоинформативных метод нейровизуализации (КТ, МРТ и ЭЭГ). В связи с этим необходимы новые пути дополнительной диагностики поражения ЦНС для детей грудного возраста.

В связи с вышеописанными патологическими процессами, происходящими в организме беременной при воздействии неблагоприятных факторов, приводящими к плацентарной недостаточности и гипоксии плода, неспецифической клинической картины гипоксического поражения головного мозга, несовершенством методов нейровизуализации, остается актуальным вопрос поиска маркеров, которые помогут заподозрить начавшийся патологический процесс повреждения нервной ткани (в том числе до клинических проявлений

заболевания). Необходимо определение тех маркеров, которые участвуют в нейроповреждении с целью разработки алгоритма диагностики для применения в практическом здравоохранении. Диагностика повреждений ЦНС у новорожденных основана на клинической картине, данных кислотно-основного состояния в крови, инструментальных методах (НСГ, КТ, МРТ, ЭЭГ). Однако не всегда данные объективного осмотра пациента и скрининг – метод НСГ позволяет заподозрить гипоксическое поражение головного мозга, ведь клиническая картина может быть не всегда ясна (транзиторная неврологическая дисфункция новорожденного), а УЗИ ограничено объемом визуализации и опытом исследователя. Такие методы как КТ, МРТ, ЭЭГ имеют высокую информативность и четкость, но их проводят только при наличии выраженных неврологических симптомов. Поэтому важна ранняя доклиническая диагностика, путем определения показателей, участвующих в патогенезе и маркеров, указывающих на нейроповреждение, что в совокупности с точными методами визуализации помогут быстро установить неврологический диагноз и начать лечение.

Большинство отечественных и зарубежных исследователей ставят на первое место именно гипоксические факторы, которые влияют на формирования повреждения нервной ткани. О прямом влиянии воздействия патологического фактора выполнено множество работ, в том числе экспериментальных на животных, о которых мы писали выше. Но, стремительно развивающиеся исследования последних лет углубили знания и начинает набирать популярность теория эпигенетического влияния гипоксии [82]. Эпигенетические факторы, которые регулируют метилирование ДНК и ремоделирование гистонов, сами подвержены влиянию внешней среды (в том числе гипоксии). Это приводит к формированию так называемого «мозгового фенотипа, чувствительного к ППЦНС» и нарушению нейроонтогенеза. Блокировка модификации гистонов от эпигенетических факторов оказывает протективный эффект в отношении олигодендроцитов, они становятся малоактивны вследствие воздействия микроглии M1, а переход в подвид M2 повышает выработку противовоспалительных цитокинов и снижает синтез провоспалительных цитокинов [171].

С учетом того, что асфиксия при рождении не имеет точных биохимических маркеров, было предложено множество критериев для её прогнозирования и диагностики (рН пуповинной крови, наличие ацидоза, оценка по шкале Апгар, признаки дистресса плода и другие критерии) [40]. Однако, вследствие динамичной интранатальной физиологии применение данных критериев встречает ряд ограничений. Поэтому до настоящего времени остается актуальным поиск маркеров, которые имели бы высокую значимость в дополнительной диагностике гипоксических состояний.

Патофизиологические процессы асфиксии при рождении имеют тесную связь с такими медиаторами воспаления, такими как цитокины. Провоспалительные цитокины принимают

участие в каскаде патобиохимических процессов, и несмотря на то, что общеизвестна их роль в регуляции апоптоза клеток в ЦНС, а также в дифференцировке, пролиферации и инфильтрации лейкоцитов, их диагностическая точность до настоящего времени вызывает ряд спорных вопросов [108]. Наличие этого факта побудило нас к осуществлению данной работы.

На клеточном и молекулярном уровнях процесс гибели клетки в гипоксических условиях проходит ряд стадий с участием многих веществ, которые представляют интерес для изучения в настоящее время. Гипоксический фактор запускает такие мембранные процессы как активация перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности, рецепторов NMDA, калиевых каналов, приток кальция и перекисное окисление липидов. В клетках происходит образование свободных радикалов, эйкозаноидов, простагландинов, лейкотриенов и цитокинов. Для блокировки описанных выше механизмов существует метод терапевтической гипотермии, который на сегодняшний день является единственной патогенетически обусловленной терапией с чёткими критериями включения [28, 52], но поиск новых лабораторных маркеров для её проведения по настоящее время является актуальным.

В качестве таких маркеров мы рассматривали цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α и НСЕ в пуповинной крови). У детей, рожденных в состоянии умеренной асфиксии и имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию, уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 оказались значимо выше, чем группе детей, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и родившихся вне состояния асфиксии и в контрольной группе. Кроме того, отмечена корреляционная зависимость между низкой оценки по шкале Апгар (как в конце 1 минуты, так и в конце 5 минуты) и уровнями ИЛ и НСЕ. Результаты, полученные нами, частично повторяют результаты других исследований, которые подтвердили теорию участия цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α в гипоксическом повреждении ЦНС. Данные маркеры были повышены у новорожденных с асфиксией различной степени тяжести [47, 108], ГИЭ [92, 156, 177], ЦИ [24, 165, 179, 200].

Во всем мире (в том числе и Российской Федерации) появляются новые разработки в области диагностирования заболеваний [72]. Одним из приоритетных направлений является внедрение искусственного интеллекта, являющийся очень прогрессивной и широко используемой технологией, а на данный момент появляется все больше вариантов его применения, благодаря чему отрасль быстро совершенствуется и развивается [1].

Нами была применена технология искусственного интеллекта для диагностики гипоксических поражений головного мозга у детей. В структуру обучаемой нейронной сети были включены 12 входных нейронов, отражающие уровень значимых анамнестических факторов риска течения беременности (угроза прерывания, преэклампсия, плацентарная недостаточность, ХГП) и иммунологических параметров ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α ,

НСЕ в пуповинной крови. Полученная нейросеть обладает высокой чувствительностью и специфичностью для всех исследуемых групп, точность предсказаний составила 96,2%. Технологию нейронной сети для диагностики перинатальных поражений ЦНС применяли другие авторы. Например, одно из последних исследований Абдурагимовой Н.Х. и соавт. (2023г) включало в базу данных антенатальные предикторы гипоксически-ишемических поражений ЦНС и нейроспецифические маркеры. Raurale S.A. и соавт. (2020 г.) для диагностики тяжести ГИЭ вносили параметры, полученные при проведении ЭЭГ, а Liu L. и соавт. (2011 г.) использовали данные МРТ головного мозга. Наше исследование с использованием нейросети отлично от других комплексным подходом: использованием самых ранних факторов риска возникновения гипоксического поражения головного мозга (осложнения беременности) и патогенетически обусловленных маркеров (участвующих в гипоксическом поражении головного мозга) в пуповинной крови (для максимально быстрого получения результатов).

Таким образом, использование технологии нейросети, включающие базы данных анамнестических факторов риска (наличие/отсутствие угрозы прерывания, преэклампсии и/или плацентарной недостаточности во время беременности) и иммунологических параметров (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ) в пуповинной крови, позволит с высокой долей вероятности прогнозировать возникновение гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных.

Ранняя лабораторная диагностика позволит профилактировать тяжелые неврологические исходы путем своевременно предпринятых терапевтических мер. Именно комплексное исследование этих веществ поможет определить риск развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных детей (благодаря созданной нами простой в использовании программы для ЭВМ), что является важным именно для практической медицины.

Современное представление патогенеза различных заболеваний нервной системы обосновано изучением генетического аспекта того или иного нарушения. Согласно исследованиям последних лет, выявлена значимая роль генетических полиморфизмов цитокинов в патогенезе различных патологий, в том числе и ЦНС. Более высока вероятность развития неврологической патологии у детей с носительством генетических полиморфизмов ИЛ-1 β (эпилепсия, судороги, ГИЭ, ДЦП), ИЛ-6 (ДЦП и внутричерепные кровоизлияния), ИЛ-10 (ДЦП) и ФНО- α (ГИЭ). Генетический полиморфизм ИЛ-4 как фактор риска развития патологии ЦНС был изучен только у взрослого населения. Наличие полиморфизма ИЛ-4 ассоциируется с нейродегенеративными заболеваниями у взрослого населения. Нами не найдено упоминаний о проведенных исследованиях по изучению влияния генетического полиморфизма данного

цитокина на возникновение гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных. Малоизученность данного аспекта у детского населения также явилось основанием для данного исследования.

Нами впервые было проанализировано носительство генетического полиморфизма цитокинов у детей с различными вариантами гипоксического анамнеза и, в качестве факторов риска развития поражения головного мозга [58]. В ходе исследования обнаружено, что риск повышенной продукции цитокинов может быть обусловлен носительством генотипа ТТ гена ИЛ-1 β (С-511Т), поскольку он обнаружен в группе детей, рожденных в асфиксии на фоне ХГП, риск его обнаружения выше в 4 раза, с ХГП без асфиксии – в 3 раза. В нашем исследовании впервые отмечено, что у новорожденных с хронической внутриутробной гипоксией в анамнезе, но рожденных вне состояния асфиксии встречаемость генотипа СТ гена ИЛ-4 в точке С589Т в 5 раз выше. Учитывая то, что ИЛ-4 является противовоспалительным цитокином, можно сделать вывод, что генотип СТ обуславливает более выраженные проективные свойства мозговой ткани.

Всё вышесказанное позволяет сделать вывод, что формирование исходов поражения головного мозга и его прогрессирование зависит не только от выраженности нарушения мозгового кровотока и гемостатических изменений, но и от усиленной выработки интерлейкинов, в том числе и генетически обусловленной. Таким образом, исследование частоты генотипов генетического полиморфизма цитокинов у детей с гипоксическими событиями позволит выявлять вероятную предрасположенность к развитию патологии со стороны нервной системы.

Катамнестическое наблюдение за детьми с гипоксическим анамнезом проводилось рядом авторов. Изучались различные маркеры повреждения нервной ткани. Однако, ряд показателей, которые указывают на патологический процесс в ЦНС изучался только во взрослой возрастной категории. Недостаточная изученность роли маркеров повреждения нервной ткани у доношенных новорожденных и детей раннего возраста, трудности интерпретации и применения в практической медицине, явились обоснованием для проведения нашего исследования. Для диагностирования возможного нейрповреждения у детей в 1 год жизни был выполнен анализ уровня биохимических показателей BDNF, CX3CL-1, CCL2, TREM-1, TREM-2, TGF - β 1, NGF β , VILIP-1, VEGF, ИЛ-6, ИЛ-18, sRAGE, ИЛ-18, ФНО- α , AntiGRIN2A. Вышеперечисленные параметры за исключением AntiGRIN2A входят в так называемую нейроинфламационную панель, т.е. считаются маркерами воспалительного процесса в нервной ткани.

Патологический процесс гипоксического повреждения головного мозга включает первичную и вторичную энергетическую недостаточность, воспаление и эксайтотоксичность.

Данные механизмы приводят к апоптозу, отеку и разрушению нейронов [199]. На этапе вторичной энергетической недостаточности происходит дисфункция митохондрий, возникает чрезмерное высвобождение глутамата (происходит сверхактивация рецепторов NMDA), вызывая реакции эксайтотоксичности, окислительного стресса и воспаление, в итоге повреждение мозговой ткани усугубляется. Вследствие большого высвобождения глутамата данные реакции продолжаются несколько дней, после чего начинается противовоспалительная фаза и завершается всё стадией восстановления [199, 196]. Избыточное фосфорилирование субъединицы GluN2A рецепторов NMDA у новорожденных усиливает эксайтотоксичность, опосредованную рецепторами NMDA, вызывая нейроповреждение [163]. Эксперимент Q. Lai и соавт. (2016 г.) показал защитную роль процесса подавления GluN2A в первые часы после гипоксического повреждения [163]. Ранее были проведены исследования, касающихся роли антител к глутаматным рецепторам при ишемии мозга [13, 68, 199], эпилепсии [162], аутоиммунном энцефалите [43], психических расстройствах [43, 93]. Похожее исследование было проведено Правдухиной Г.П. и соавт. (2012 г.), которое показало на первом году жизни у младенцев с ЦИ II снижение титра антител к GluN2A на фоне лечения корковым пептидным биорегулятором [68]. Большинство педиатрических исследований было проведено в периоде новорожденности в острой фазе нейроповреждения [199]. Обнаруженные в данном исследовании повышенные уровни AntiGRIN2A у детей со структурно-функциональными изменениями головного мозга с большой долей вероятности говорят о наличии нейроповреждения. Таким образом исследование титра антител к глутаматным рецепторам по настоящее время является актуальным и изменение их уровня может использоваться для диагностики процесса нейроповреждения у детей.

Учитывая наличие у детей структурных изменений головного мозга и способности нервной ткани к регенерации, целесообразно исследовать вещества, участвующие в данном процессе, например, нейротрофины. Мы исследовали TGF- β , BDNF, NGF и VEGF, играющие схожие роли в выживании, развитии и функционировании нейронов центральной и периферической нервной системы [161, 175]. Данные нейротрофины были исследованы у детей как маркеры нейрогенеза, дифференцировки, играющие роль в развитии ЦНС в норме и при патологии [98, 111, 175]. Кроме этого, они исследовались у детей с различной неврологической патологией аутизм [144], нервно-мышечные заболевания [161], СДВГ [137], речевые расстройства [176], обсессивно-компульсивные расстройства [137], ДЦП [67], парезы, параличи, нарушенное сознание, эпилепсия [124, 193, 194]. В данной работе, выявлена повышенная концентрация TGF- β у детей с патологическими изменениями головного мозга, что говорит о включении компенсаторных реакций организма с целью уменьшить масштаб нейроповреждения.

В процессах развития нервной системы, синаптической проводимости и пластичности немаловажную роль отводят хемокинам (нами были проанализированы CX3CL1 и CCL2) [128, 138]. Данные медиаторы были исследованы в ключе влияния на когнитивные способности [192], в патогенезе перинатального ишемического инсульта и редких нейродегенеративных заболеваниях [30, 127]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов ассоциировано с неблагоприятными исходами [5], поэтому в 1 год жизни мы также исследовали цитокины ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-18. Они были изучены у детей с аутизмом [119], ДЦП [3], эпилепсией [3, 153], психическими отклонениями [135]. В нашем исследовании значимая разница в концентрациях этих маркеров у детей в один год жизни не обнаружена. Вероятнее всего это связано с отсутствием острой фазы повреждения нервной ткани и с тем, что лишь малая часть детей имела серьёзные неврологические исходы, поскольку напряжение иммунного ответа при массивной антигенной стимуляции ассоциирована с повышением уровня цитокинов провоспалительного характера [3].

У взрослого населения обнаруживались повышенные уровни VILIP-1, TREM-1, TREM-2, sRAGE при различных неврологических заболеваниях, в том числе и нейродегенеративных. Исследование не показало связи между уровнями VILIP-1, TREM-1, TREM-2, sRAGE и наличием повреждения или деградации нервной ткани у детей одного года жизни. Возможно, данные маркеры не подходят для диагностики неврологических состояний в детском возрасте [97, 123, 154, 184, 195].

Таким образом, у детей раннего возраста из групп риска по развитию неврологических заболеваний целесообразно определять уровни таких специфических нейромаркеров, как AntiGRIN2A, TGF - β 1 [38]. Данный анализ в качестве дополнительного метода диагностики поможет предупредить развитие и прогрессирование неврологической патологии у детей путем принятия ранних терапевтических мероприятий, а также поможет контролировать процесс лечения.

Современные тенденции поиска предикторов поражения головного мозга у детей направлены не только на изучение отдельно взятых цитокинов, но их совокупное влияние на диагностическую ценность в том числе и с другими факторами. Широко применяют методику с использованием логистической регрессии, ROC-анализа. Анализ данных литературы показал, что в большинстве случаев вышеуказанные маркеры исследовались без анализа чувствительности и специфичности, а также только в единичных случаях они рассматривались в совокупности с особенностями неврологического статуса. Разработанная нами модель, включающая в себя параметры TGF - β 1, AntiGRIN2A и сумма баллов по шкале Л.Т. Журба и соавт. позволяет осуществлять раннюю диагностику гипоксических поражений головного мозга у детей в возрасте одного года жизни с точностью равной 80,0%. С гипотетической точки

зрения включение в модель дополнительных параметров могло бы увеличить ее информативность. Между тем, включение большого числа предикторов, безусловно, приведет к усложнению процесса расчета, что не может быть применимо в рутинной клинической практике. Применение разработанной модели позволяет выделить группу риска, подлежащую всестороннему обследованию, что, в перспективе, будет способствовать снижению частоты развития поражений ЦНС.

Например, исследование Барычевой Л.Ю. и соавт. показало, что увеличение ИЛ-1 β и ИЛ-6 у новорожденных может быть использовано в качестве предикторов в качестве неблагоприятных неврологических исходов ГИЭ [29]. Boskabadi Н. и соавт. (2023 г.) применил данный метод для диагностики интранатальной асфиксии, предложив в качестве комбинированных маркеров уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β , прооксидантно-антиоксидантного баланса, белка теплового шока-70 (HSP70), количество ядерных эритроцитов в сыворотке пуповинной крови [108]. Высокую чувствительность и специфичность показали в пуповинной крови маркеры нетрина-1 (NT-1) и HCE [110]. Созаева Д.И. и соавт. (2020 г.) предложили модель прогнозирования возникновения тяжелых форм нарушения моторного развития у детей первых 3-х месяцев жизни, с учетом оценки по шкале Апгар на 5 минуте, степени выраженности изменений биоэлектрической активности по данным ЭЭГ в баллах, средней скорости кровотока в систолу, ИР в русле средне-мозговой артерии, скорости кровотока по прямому синусу в см/сек при проведении транскраниальной доплерографии. Разработали прогностические модели, позволяющие определять вероятность развития ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у недоношенных новорождённых на основании клинико-анамнестических данных и показателях состояния антиоксидантной защиты [51]. ППЦНС гипоксически-ишемической этиологии на первом году жизни сопровождались повышением HCE, снижением содержания BDNF и в крови. Однако, HCE показала невысокую чувствительность, а BDNF и NGF – низкую специфичность и диагностическую эффективность. Таким образом поиск диагностических маркеров не должен ограничиваться только рутинным определением их уровней в биологических жидкостях, но также необходимо оценивать их диагностическую ценность.

Альтернативный метод диагностики с использованием данных нейросети, (входными нейронами были те же параметры в виде TGF - β 1, AntiGRIN2A и сумма баллов по шкале Л.Т. Журба и соавт.), точность ранней диагностики составила 90%. Это позволяет сделать вывод, что разработанная нейронная сеть обладает достаточным функционалом.

Таким образом, представленные технологии обладают достаточно высокой эффективностью для ранней диагностики поражений ЦНС у детей на первом году жизни. Однако, технология использования процедуры многослойного перцептрона показывает большую информативность и точность. Использование нейронной сети для анализа

пополняемой базы данных представляется более удобным решением для практического здравоохранения и позволяет быстро и эффективно выявить группу риска поражений ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипоксические поражения головного мозга у доношенных новорожденных являются многофакторными заболеваниями со сложными патогенетическими механизмами и разнообразными неврологическими исходами. Известно, что диагностика этих состояний основывается на данных анамнеза, клинической картины, показателей кислотно-основного состояния и нейровизуализации. Но не всегда с помощью вышеперечисленных методов можно распознать начавшийся патологический процесс в нервной ткани. Основываясь на знаниях факторов риска и патогенетических механизмов повреждения нервной ткани, мы выявили предикторы возникновения гипоксического поражения головного мозга у доношенных детей: клиничко-анамнестические данные (угроза прерывания, ХрПН, ХГП, преэклампсия, дистресс плода) и иммунологические показатели в пуповинной крови у доношенных новорожденных детей (повышенные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и НСЕ). Было продемонстрировано, что использование технологии нейросети обладает высокой точностью для диагностики гипоксического поражения головного мозга.

Актуальным научным направлением является поиск генов, контролирующих развитие патологических процессов. Проведенное нами исследование демонстрирует вовлечение в патогенез гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных генов цитокина *ИЛ-1 β (C-511T)* и *ИЛ-4 (C589T)*. SNP генов ИЛ-1 β и ИЛ-4 усиливают вероятность развития гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных детей.

В ходе проведенного регрессионного анализа установлено, что диагностировать поражение головного мозга у доношенных детей с гипоксическим анамнезом в один год жизни возможно с помощью логистической регрессии. Для этого необходимы данные о концентрации TGF - β 1 и AntiGRIN2A в крови и сумма баллов по шкале Журба Т.Л. и соавт. Использование этих же показателей в базе данных нейросети позволяет с более высокой долей вероятности диагностировать поражение головного мозга у доношенных детей в раннем возрасте.

ВЫВОДЫ

1. У детей с хронической внутриутробной гипоксией и умеренной асфиксией при рождении повышено содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в пуповинной крови. Чем ниже оценка по шкале Апгар в конце первой минуты, тем выше уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8 и НСЕ. Чем ниже оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты, тем выше уровень ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-6 и НСЕ.

2. Вероятность выявления гомозиготного генотипа *TT* ИЛ-1 β в точке *C-511T* у детей, рожденных в умеренной асфиксией на фоне хронической внутриутробной гипоксии, в 4 раза выше, у младенцев, рожденных вне асфиксии, но с ХГП в анамнезе в 3 раза выше, чем у детей без гипоксических событий. Вероятность выявления гетерозиготного генотипа *CT* гена ИЛ-4 в точке *C589T* в 5 раз выше у детей, испытавших только хроническую внутриутробную гипоксию, чем у новорожденных без гипоксического анамнеза.

3. Синдром угнетения (мышечная гипотония, снижение рефлексов спинального автоматизма, сниженная двигательная активность) и синдром гипервозбудимости, сохраняющийся в динамике к концу 7-х суток жизни, являются особенностями неврологического статуса в группе детей, которые родились в асфиксии на фоне ХГП. Синдром угнетения в форме снижения рефлексов спинального автоматизма является особенностью для детей с хронической внутриутробной гипоксией в анамнезе, которые родились вне состояния асфиксии, до конца 1-х суток жизни. Снижение мышечного тонуса сохраняется к одному году жизни. Отставание в психомоторном развитии (по шкале Л.Т. Журба и Е.М. Мастюкова) как на 1-е, так и на 7-е сутки жизни характерно для детей с гипоксическим анамнезом в ante- и интранатальном периодах, которое сохраняется у существенной части к одному году жизни.

4. У детей с патологическими изменениями головного мозга по данным НСГ и КТ в сыворотке крови повышены уровни TGF - β 1 и AntiGRIN2A.

5. Использование базы данных нейросети, с входящими параметрами угрозы прерывания беременности, ХрПН, ХГП, преэклампсии, дистресса плода и концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и НСЕ в сыворотке пуповинной крови позволяет с вероятностью 96,2% диагностировать гипоксическое поражение головного мозга у доношенных новорожденных. В раннем возрасте вероятность диагностики гипоксического поражения головного мозга с использованием параметров суммы баллов по шкале Журба, уровня TGFB-1 и AntiGRIN2A при значении коэффициента DS равном 0,42 в 16 раз выше ($OR=16,0$ [95% CI 3,4-75,35], $p<0,001$). Использование базы данных нейросети, включающих вышеперечисленные параметры, позволит с вероятностью 90% диагностировать развитие поражений головного мозга у доношенных детей в раннем возрасте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанную программу для ЭВМ, основанную на определении содержания цитокинов в пуповинной крови у доношенных новорожденных детей с гипоксическим анамнезом, можно использовать для оперативного выявления групп риска развития гипоксического поражения головного мозга.

2. Для диагностики поражений ЦНС у доношенных новорожденных можно рекомендовать использовать базу данных нейросети, включающих параметры материнских факторов риска (ХрПН, ХГП, преэклампсия, угроза прерывания) и уровней в пуповинной крови ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и НСЕ.

3. Для диагностики поражения головного мозга у детей раннего возраста целесообразно определять в сыворотке крови уровни маркеров TGF - β 1 и AntiGRIN2A с учетом данных суммарной оценки психомоторного развития по шкале Журба Т.Л. и соавт. Для более точной и быстрой диагностики можно рекомендовать использовать базу данных нейросети, включающих вышеперечисленные параметры.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЧК – внутричерепные кровоизлияния
ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДЦП – детский церебральный паралич
ИЛ – интерлейкин
ИР – индекс резистентности
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томография
КТГ – кардиотокография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПР – нервно-психическое развитие
НСГ – нейросонография
НСЕ – нейронспецифическая енолаза
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
РАСПМ – российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
СЭК – субэпиндимальное кровоизлияние
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФАП – функционирующий артериальный проток
ФНО – фактор некроза опухолей
ФОО – функционирующие овальное окно
ХГП – хроническая гипоксия плода
ХрПН – хроническая плацентарная недостаточность
ЦИ – церебральная ишемия
ЦНС – центральная нервная система
ЭВМ – электронно-вычислительная машина
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
AntiGRIN2A – антитела к белку NR2
BDNF – нейротрофический фактор роста

CCL2 – моноцитарный хемотаксический протеин

CX3CL1 – фракталкин

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

Ig – иммуноглобулин

NGF – фактор роста нервов

NK-клетки – естественные киллеры

NMDA – N-метил-D-аспартат

RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования

TGF – трансформирующий ростовой фактор

Th – Т-хелперы

TREM-1 – триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1

TREM-2 – триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-2

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

VILIP-1 – визиноподобный белок – 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, М. Г. Искусственный интеллект в медицине / М. Г. Алексеева, А. И. Зубов, М. Ю. Новиков. – DOI 10.23670/IRJ.2022.121.7.038 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 7 (121), ч. 2. – С. 10–13.
2. Анализ связи полиморфных вариантов генов IL4, IL10, IL13 с развитием atopической бронхиальной астмы и ремиссией / Ю. В. Жорина, О. С. Абрамовских, Г. Л. Игнатова, О. Г. Площанская // Вестник РГМУ. – 2019. – № 5. – С. 95–100.
3. Артыкова, М. А. Иммунологические аспекты развития симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе / М. А. Артыкова, Н. А. Набиева // FORCIPE. – 2022. – № S2. – С. 48–49.
4. Ассоциация носительства полиморфизмов rs1143634 и rs16944 гена IL1B и rs6265 гена BDNF с височной эпилепсией / Ю. С. Панина, Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11 (2). – С. 46–51.
5. Биомаркеры детского церебрального паралича / Т. А. Камилова, А. С. Голота, Д. А. Вологжанин [и др.]. – DOI 10.36425/rehab79386 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021. – Т. 3, № 3. – С. 301–317.
6. Биттерлих, Л. Р. К вопросу дифференциальной диагностики, классификации и дифференцированного лечения гидроцефалии и гидроцефальных синдромов у детей // Международный неврологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 48–53.
7. Бонь, Е. И. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 67–72.
8. Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология : пер. с англ. / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто. – 4-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2018. – 320 с. : ил. – ISBN 978-5-00101-089-0.
9. Влияние дельфинотерапии на динамику нейротрофинов и β -эндорфина у детей с расстройствами аутистического спектра / Т. Ф. Голубова, Н. Н. Каладзе, А. В. Нуволи, И. В. Масберг // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – № 1. – С. 68.
10. Возможности ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных / М. С. Панова, А. С. Панченко, В. А. Мудров, А. М. Зиганшин. – DOI 10.20333/25000136-2022-1-51-58 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1. – С. 51–58.
11. Володин, Н. Н. Неонатология : национальное руководство : краткое издание / под ред. Н. Н. Володиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 896 с. – ISBN 978-5-9704-4877-9.

12. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки / Е. А. Макаровская, А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина, П. П. Ревако. – DOI 1033396/1728-0869-2021-7-4-11 // Экология человека. – 2021. – № 7. – С. 4–11.
13. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга / Г. В. Пономарев, И. А. Вознюк, М. А. Идзуми, А. А. Скоромец // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 15–22.
14. Детский церебральный паралич: состояние изученности проблемы (обзор) / Е. С. Ткаченко, О. П. Голева, Д. В. Щербаков, А. Р. Халикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – № 2. – С. 4–9.
15. Дочкина, Е. С. Анализ перинатального периода и поражений ЦНС у детей с ДЦП / Е. С. Дочкина, А. В. Устинова, Т. Е. Таранушенко. – DOI 10.20333/2500136-2018-5-41-47 // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 5. – С. 41–47.
16. Журба, Л. Т. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни / Л. Т. Журба, Е. М. Мастюкова. – Москва : Медицина, 1981. – 272 с.
17. Заболеваемость и патологические состояния беременных в Российской Федерации / Н. А. Голубев, Е. В. Огрызко, О. В. Залевская, М. В. Капустина. – DOI 10.17116/rosakush20212103111 // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – № 21 (3). – С. 11–19.
18. Задворнов, А. А. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Ригорьев // Неонатология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 6, № 2 (20). – С. 52–63.
19. Здравоохранение в России. 2021 : статистический. – Москва, 2021. – 171 с.
20. Значение биомаркеров при поражении центральной нервной системы (литературный обзор) / M. Aliev, M. Tilavkulov, X. Xolmurodova [et al.]. – DOI 10.5281/zenodo.6902980 // Science and innovation. – 2022. – № 4. – С. 83–94.
21. Зыкова, Ю. В. Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы / Ю. В. Зыкова, Л. С. Эверт, Т. В. Потупчик. – DOI 10.29296/25877305-2021-04-01 // Врач. – 2021. – № 32 (4). – С. 5–9.
22. Ибрагимова, Н. С. Клиническая картина гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорождённых с разным сроком гестации / Н. С. Ибрагимова, Н. А. Юсупова, М. А. Мамадиерова // European science. – 2021. – № 2 (58). – С. 14–16.
23. Изучение ангиотропной активности фактора роста нервов в опытах на культуре эндотелиальных клеток человека / Е. С. Пекельдина, С. В. Николаев, Т. А. Антипова, С. А.

- Крыжановский. – DOI 10.24411/2587-7836-2018-10004 // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – № 1. – С. 32–35.
24. Иммунологические предикторы при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных / Е. С. Кузьмина, Л. Ю. Барычева, О. В. Агранович, А. С. Идрисова. – DOI 10.53529/2500-1175-2022-2-38-40 // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 2. – С. 38–40.
 25. Иутинский, Э. М. Течение беременности и родов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью / Э. М. Иутинский, С. А. Дворянский, М. Б. Дрождина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 18. – С. 54–57.
 26. Каширская, Е. И. Нейротрофические факторы в регуляции и диагностике нейродегенеративных расстройств / Е. И. Каширская, П. В. Логинов, Е. Б. Мавлютова. – DOI 10.17021/2020.15.1.48.57 // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 48–57.
 27. Кешишян, Е. С. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра / Е. С. Кешишян, Е. С. Сахарова, Г. А. Алямовская. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 104 с. – ISBN 978-5-9704-5831-0.
 28. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей» : [утверждены председателем «Российского общества неонатологов» О. В. Ионовым 6 февраля 2019 г.]. – 37 с.
 29. Клиническое значение провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / Л. Ю. Барычева, А. С. Идрисова, Е. С. Кузьмина, О. В. Агранович // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – № 16 (3). – С. 310–312.
 30. Колотов, К. А. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине / К. А. Колотов, П. Г. Распутин. – DOI 10.17816/pmj35399-105 // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 3. – С. 99–105.
 31. Концентрация цитокинов как ранний маркер гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных / М. С. Панова, А. С. Панченко, А. М. Зиганшин, В. А. Мудров // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 20–25.
 32. Коробцов, А. В. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии / А. В. Коробцов, С. Г. Калиниченко, Н. Ю. Матвеева. – DOI 10.24411/2075-4094-2018-16130 // Вестник новых медицинских технологий : электронный журнал. – 2018. – № 4. – С. 235–241. – URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-neyrotrofinov-i-ih-lokalizatsiya-v-neokortekse-kryspri-ostroy-eksperimentalnoy-ishemii> (дата обращения: 02.04.2023).

33. Кощавцев, А. Г. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография как дополнительный метод исследования у новорожденных детей с судорогами / А. Г. Кощавцев. – DOI 10.17749/2077-8333 // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – № 1. – С. 8–14.
34. Кудлач, А. И. Формирование фенотипа «Эпилепсия-аутизм» в детском возрасте / А. И. Кудлач, Д. А. Кот, Л. В. Шалькевич. – DOI 10.17650/2073-8803-2020-15-1-18-27 // Русский журнал детской неврологии. – 2020. – № 1. – С. 18–27.
35. Кузнецов, П. А. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного / П. А. Кузнецов, П. В. Козлов // Лечебное дело. – 2017. – № 4. – С. 9–15.
36. Кулакова, В. А. Прогнозирование гипоксически-ишемических поражений мозга плода при комплексной оценке адаптационно-компенсаторных особенностей системы «мать-плацента-плод» : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кулакова Валерия Андреевна. – Волгоград, 2015. – с. 139
37. Кулыгин, Б. Б. Проблема гидроцефалии в детском возрасте / Б. Б. Кулыгин, М. М. Зелюкин. – DOI 10.17117/na.2018.12.02.096 // Научный альманах. – 2018. – № 12-2 (50). – С. 96–98.
38. Лабораторная диагностика нейрповреждения у детей первого года жизни / М. С. Панова, А. С. Панченко, А. М. Зиганшин, В. А. Мудров // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 13–20.
39. Маджидова, Ё. Н. Особенности биоэлектрической активности мозга у детей с идиопатической эпилепсией / Ё. Н. Маджидова, М. И. Абдуллаева. – DOI 10.17749/2077-8333.2018.10.1.080-085 // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – № 10 (1). – С. 80–85.
40. Методическое письмо № 15-4/И/2-2570 «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» : [утверждено Министерством здравоохранения Российской Федерации 4 марта 2020 г.] / под редакцией Е.Н. Байбариной. – 2020. – 55 с.
41. Морозова, Е. А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.01.11 «Нервные болезни» / Морозова Елена Александровна. – Казань, 2012. – 47 с.
42. Мудров, В. А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) : учебное пособие / В. А. Мудров. – Москва : Логосфера, 2022. – 143 с. – ISBN 9785986570884.

43. Мурашко, А. А. Антитела к NMDA-рецепторам: аутоиммунный энцефалит и психотические расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – № 4. – С. 78–83.
44. Неврологические синдромы при нарушениях развития детей, перенесших перинатальную гипоксию / О. Н. Красноруцкая, Д. Ю. Бугримов, Ю. А. Котова, Н. В. Страхова. – DOI 10.18821/1560-9561-2020-23-5-299-303 // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 299–303.
45. Нейроспецифические маркеры поражения головного мозга у детей раннего возраста / М. С. Панова, А. С. Панченко, А. М. Зиганшин, В. А. Мудров. – DOI 10.21508/1027-4065-2022-67-5-55-61 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 55–61.
46. Неотложные состояния у новорожденных детей : руководство для врачей / О. В. Ионов, Д. Н. Дегтярев, А. Р. Киртбая [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 416 с. – ISBN 978-5-9704-5458-9.
47. Новейшие достижения в диагностике гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных / Н. Л. Стародубцева, Ч. М. Эльдаров, А. Р. Киртбая [и др.] // Вестник РГМУ. – 2022. – № 4. – С. 5–16.
48. Ордиянц, И. М. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему / И. М. Ордиянц, С. С. Барабашева. – DOI 10.24411/2303-9698-2018-13010 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3. – С. 92–96.
49. Особенности неврологического статуса у новорожденных с интранатальной асфиксией после терапевтической гипотермии / Н. С. Разинькова, А. В. Сережкина, О. Г. Бец [и др.]. – DOI 10.24411/2074-1995-2020-10035 // Трудный пациент. – 2020. – № 5. – С. 29–32.
50. Особенности ЭЭГ новорожденных с церебральной ишемией после терапевтической гипотермии / И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова, О. Г. Бец [и др.]. – DOI 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-55-57 // Вестник ВолГМУ. – 2019. – № 3 (71). – С. 55–57.
51. Павлинова, Е. Б. Предикция поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко. – DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-122-133 // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – № 13 (2). – С. 122–133.
52. Пальчик, А. Б. Лекции по неврологии развития / А. Б. Пальчик. – 5-е изд., доп. и перераб. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021 – 472 с. – ISBN 978-5-00030-823-3.
53. Панова, М. С. Клинические особенности течения гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей / М. С. Панова, А. С. Панченко // Рецензируемый сборник научных трудов. – 2018. – Ч. 1. – С. 85–89.

54. Панова, М. С. Неврологический статус у новорожденных после терапевтической гипотермии / М. С. Панова, А. С. Панченко // *Children's Medicine of the North-West*. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 276.
55. Панова, М. С. Особенности неврологического статуса у доношенных детей, рожденных в тяжелой асфиксии / М. С. Панова, А. С. Панченко // *Children's Medicine of the North-West*. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 275.
56. Панова, М. С. Особенности неврологического статуса у доношенных новорожденных детей с гипоксическими событиями / М. С. Панова, А. С. Панченко // *Медицина: теория и практика*. – 2019. – Т. 4, спецвыпуск. – С. 416. (Сборник трудов третьего национального конгресса с международным участием здоровые дети - будущее страны).
57. Панова, М. С. Последствия перинатальных гипоксических поражений головного мозга у доношенных новорожденных на первом году жизни / М. С. Панова, А. С. Панченко // *Забайкальский медицинский журнал*. – 2021. – № 2. – С. 40–43.
58. Панова, М. С. Частота полиморфизма генов цитокинов у доношенных новорождённых детей с гипоксическими событиями / М. С. Панова, А. С. Панченко, Б. С. Пушкарев. – DOI 10.29413/ABS.2020-5.4.3 // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. – 2020. – № 5 (4). – С. 21–27.
59. Панченко, А. С. Биохимические маркеры гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных / А. С. Панченко, М. С. Панова. – DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-3-12-16 // *Доктор.Ру*. – 2020. – № 3. – С. 12–16.
60. Панченко, А. С. Содержание провоспалительных цитокинов в пуповинной крови у доношенных новорожденных детей с гипоксическими событиями / А. С. Панченко, М. С. Панова // *Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание*. – 2019. – № 4. – С. 84–89. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2019-god/soderzhanie-provospalitelnyh-citokinov-v-pupovinnoj-krovi-u-donoshennyh-novorozhdennyh-detej-s-gipoksicheskimi-sobytijami> (дата обращения: 21.01.2022).
61. Панченко, А. С. Факторы риска гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей / А. С. Панченко, М. С. Панова // *Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание*. – 2018. – № 1. – С. 84–89. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2017-god/factory-riska-gipoksicheski-ishemicheskoy-jencefalopatii-u-donoshennyh-novorozhdennyh-detej> (дата обращения: 21.01.2022).
62. Педиатрия : учебник : в 5 т. Т. 1. Сердечно-легочная реанимация, неонатология, лихорадка и основы антибиотикотерапии / Д. Ю. Овсянников, И. В. Кршеминская, М. А. Абрамян [и др.]. – 2021. – 477 с. – ISBN 978-5-209-10187-1.

63. Перепелица, С. А. Ранняя реабилитация новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С. А. Перепелица. – DOI 10.36425/rehab19287 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 1. – С. 71–78.
64. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд / Ю. Э. Доброхотова, Л. С. Джохадзе, П. А. Кузнецов, П. В. Козлов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 64 с. – ISBN 978-5-9704-4949-3.
65. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременными родами / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, А. В. Гугуева [и др.]. – DOI 10.25881/BPNMSC.2020.18.20.014 // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 2. – С. 85–88.
66. Полин, Р. А. Секреты неонатологии и перинатологии : пер. с англ. / Р. А. Полин, А. Р. Спитцер. – Москва : БИНОМ, 2013
67. Пономаренко, Ю. Н. Нейротрофины в санаторно-курортной реабилитации детей с детским церебральным параличом // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – № 1. – С. 78–83.
68. Правдухина, Г. П. Влияние нейропептидного биорегулятора на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей 1-го года жизни с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией / Г. П. Правдухина, А. П. Скоромец // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2012. – № 4. – С. 78–82.
69. Приказ Министерство здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» : [зарегистрировано в Минюсте России 18 августа 2017 г. № 47855].
70. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) / И. В. Острова, Н. В. Голубева, А. Н. Кузовлев, А. М. Голубев. – DOI 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86 // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 70–86.
71. Прогностическое значение исследования нейронспецифической енолазы у пациентов с ишемическим инсультом / А. С. Куракина, Т. Н. Семенова, Е. В. Гузанова [и др.]. – DOI 10.17691/stm2021.13.2.08 // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 68–73.
72. Прожерина, Ю. За гранью будущего / Ю. Прожерина. – DOI 10.21518/1561-5936-2020-7-8-16-18 // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2020. – № 7-8. – С. 16–18.

73. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста / В. Ф. Прусаков, Е. А. Морозова, В. И. Марулина [и др.]. – DOI 10.20969/VSKM.2016.9(2).65-70 // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 2. – С. 65–70.
74. Руководство по перинатологии : в 2 т. Т. 2 / Д. О. Иванов, Е. В. Аврелькина, Ю. С. Александрович [и др.]. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург : Информ-Навигатор, 2019. – 1592 с. – ISBN 978-5-906572-31-8.
75. Сальков, В. Н. Детский церебральный паралич. Причины. Клинические проявления. Лечение и реабилитация / В. Н. Сальков, С. В. Шмельёва, С. В. Коноваленко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 160 с. – ISBN 978-5-9704-5639-2.
76. Сидорова, И. С. Течение и ведение беременности по триместрам ее развития / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 584 с. – ISBN 978-5-9704-6113-6.
77. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2018. – 512 с. – ISBN 978-5-93929-283-2.
78. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией / О. А. Пылаева, А. А. Шатенштейн, М. Ю. Дорофеева, К. Ю. Мухин. – DOI 10.17650/2073-8803-2015-10-2-59-71 // Русский журнал детской неврологии. – 2015. – № 2. – С. 59–71.
79. Современный взгляд на диагностику интранатальной гипоксии / Е. В. Фредерикс, М. Д. Леонова, Т. Е. Курманбаев [и др.]. – DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-103-108 // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 4 (76). – С. 103–108.
80. Содержание нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития / А. Ю. Морозова, Ю. П. Милютина, О. В. Ковальчук-Ковалевская [и др.]. – DOI 10.17816/JOWD68129-36 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 29–36.
81. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с вариативными сенсорными расстройствами, легкими когнитивными нарушениями и другой нейропатологией / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, Л. М. Яцык [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v19i6.2486 // Педиатрическая фармакология. – 2022. – № 19 (6). – С. 459–478.
82. Соколов, П. Л. Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей / П. Л. Соколов, Н. В. Чебаненко, П. А. Романов. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-10-68-72 // Доктор.Ру. – 2021. – № 20 (10). – С. 68–72.

83. Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией / А. А. Зарубин, Е. С. Филиппов, А. С. Ваняркина [и др.]. – DOI 10.29413/ABS.2021-6.1.13 // *Acta biomedica scientifica*. – 2021. – № 6 (1). – С. 88–93.
84. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения : учебное пособие / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова. – Челябинск : Цицеро, 2016. – 81 с. – ISBN 978-5-91283-776-0.
85. Студеникин, В. М. Основные состояния перинатальной неврологии: особенности амбулаторного катамнеза / В. М. Студеникин // *Лечащий врач*. – 2019. – № 10. – С. 36–39.
86. Сюндюкова, Е. Г. Презеклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сюндюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16 // *Доктор.Ру*. – 2021. – № 20 (1). – С. 11–16.
87. Теплухина, О. В. Маркеры нейровоспаления у детей с расстройством аутистического спектра // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. – 2022. – № 2 (56). – С. 196–198.
88. Тийс, Р. П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) / Р. П. Тийс, Л. П. Осипова // *Медицинская генетика*. – 2022. – № 21 (1). – С. 14–27.
89. Ткаченко, А. К. Асфиксия новорожденных. Перинатальная патология нервной системы : учебно-методическое пособие / А. К. Ткаченко. – Минск : БГМУ, 2006. – 68 с.
90. Фомина, М. Ю. Неонатальные судороги у доношенных новорожденных: клинко-электрофизиологические особенности / М. Ю. Фомина, Т. В. Мелашенко, О. И. Павлова. – DOI 10.17816/PED9513-20 // *Педиатр*. – 2018. – Т. 9, № 5. – С. 13–20.
91. Хаитов, Р. М. Иммунология. Структура и функции иммунной системы : учебное пособие / Р. М. Хаитов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 280 с. – ISBN 978-5-9704-2644-9.
92. Ходжиметова, Ш. Х. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , сыворотке крови у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в ранний и поздний неонатальный период / Ш. Х. Ходжиметова, З. С. Камалов, З. Ж. Рахманкулова // *Forcipe*. – 2022. – Vol. 5, supplement 2. – P. 528.
93. Центерадзе, С. Л. Расстройства сна при заболеваниях нервной системы / С. Л. Центерадзе, М. Г. Полуэктов. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-1-46-50 // *Медицинский совет*. – 2018. – № 1. – С. 46–50.

94. Частота асфиксий и объем оказания реанимационной помощи новорожденным в родильном зале / Н. А. Шилова, Н. В. Харламова, А. В. Андреев [и др.] // Неонатология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – № 2 (28). – С. 47–53.
95. Шабалов, Н. П. Неонатология : в 2 т. Т. 1 / Н. П. Шабалов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 704 с. – ISBN 978-5-9704-3794-0.
96. Шайтор, В. М. Неотложная неонатология : краткое руководство для врачей / В. М. Шайтор, Л. Д. Панова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 320 с. – ISBN 978-5-9704-5515-9.
97. Шевцова, А. И. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях / А. И. Шевцова, В. А. Ткаченко // Журнал ГрГМУ. – 2019. – № 1. – С. 11–16.
98. Al-Ayadhi, L. Impact of auditory integrative training on transforming growth factor-beta1 and its effect on behavioral and social emotions in children with autism spectrum disorder / L. Al-Ayadhi, A. M. Alhowikan, D. M. Halepoto. – DOI 10.1159/000486572 // Med Princ Pract. – 2018. – Vol. 27 (1). – P. 23–29.
99. Al-Naseri, M. A. Association between interleukin-4 and interleukin-10 single nucleotide polymorphisms and multiple sclerosis among Iraqi patients / M. A. Al-Naseri, E. D. Salman, A. H. Ad'hi-ah. – DOI 10.1007/s10072-019-04000-4 // Neurol Sci. – 2019. – Vol. 40 (11). – P. 2383–2389.
100. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review / R. Del Rio, C. Ochoa, A. Alarcon, J. Arnaez [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0165744 // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (11). – P. e0165744.
101. Antiangiogenic VEGF165b Regulates Macrophage Polarization via S100A8/S100A9 in Peripheral Artery Disease / V. C. Ganta, M. Choi, C. R. Farber, B. H. Annex. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034165 // Circulation. – 2019. – Vol. 139 (2). – P. 226–242.
102. Aslam, S. Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management / S. Aslam. – DOI 10.3389/fped.2019.00142 // Front Pediatr. – 2019. – № 7. – P. 142.
103. Association Between rs3833912/rs16944 SNPs and Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children / S. Torres-Merino, H. N. Moreno-Sandoval, M. D. R. Thompson-Bonilla [et al.]. – DOI 10.1007/s12035-018-1178-6 // Mol Neurobiol. – 2019. – Vol. 56 (3). – P. 1800–1811.
104. Association of interleukin-4 genetic polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease in Chinese Han population / W. Li, X. Qian, H. Teng [et al.]. – DOI 10.1016/j.neulet.2014.01.019 // Neurosci Lett. – 2014. – Vol. 563. – P. 17–21.
105. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age / E. Mazarico, E. Llurba, L. Cabero [et al.]. – DOI

- 10.1080/14767058.2018.1460347 // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32 (19). – P. 3197–3203.
106. Biomarkers facilitate the assessment of prognosis in critically ill patients with primary brain injury: a cohort study / I. Duda, A. Wiórek, Ł. J. Krzych [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph17124458 // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (12). – P. 4458.
107. Blocking Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1-Positive Tumor-Associated Macrophages Induced by Hypoxia Reverses Immunosuppression and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Resistance in Liver Cancer / Q. Wu, W. Zhou, S. Yin [et al.]. – DOI 10.1002/hep.30593 // *Hepatology.* – 2019. – Vol. 70 (1). – P. 198–214.
108. Boskabadi, H. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review / H. Boskabadi, A. Moradi, M. Zakerihamidi. – DOI 10.18502/ijrm.v17i5.4598 // *Int J Reprod Biomed.* – 2018. – Vol. 17 (5). – P. 303–314.
109. Boskabadi, H. Predictive value of biochemical and hematological markers in prognosis of asphyxic infants / H. Boskabadi, M. Zakerihamidi, A. Moradi. – DOI 10.22088/cjim.11.4.377 // *Caspian J Intern Med.* – 2020. – Vol. 11 (4). – P. 377–383.
110. Cakir, U. Two Useful Umbilical Biomarkers for Therapeutic Hypothermia Decision in Patients with Hypoxic Ischemic Encephalopathy with Perinatal Asphyxia: Netrin-1 and Neuron Specific Enolase / U. Cakir, B. Ceran, C. Tayman // *Fetal Pediatr Pathol.* – 2022. – Vol. 41 (6). – P. 977–986.
111. Canonical TGF- β signaling regulates the relationship between prenatal maternal depression and amygdala development in early life / A. Qiu, H. Zhang, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41398-021-01292-z // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 170.
112. CARD8 and IL1B Polymorphisms Influence MRI Brain Patterns in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia / K. Esih, K. Goričar, Z. Rener-Primec [et al.]. – DOI 10.3390/antiox10010096 // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 96.
113. Children with neonatal Hypoxic Ischaemic Encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia are not as school ready as their peers / C. J. Edmonds, R. Cianfaglione, C. Cornforth, B. Vollmer. – DOI 10.1111/apa.16002 // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110 (10). – P. 2756–2765.
114. Cokyaman, T. Serum brain-derived neurotrophic factor in the diagnosis of febrile seizure / T. Cokyaman, T. Kasap, H. Şehitoğlu. – DOI 10.1111/ped.14567 // *Pediatr Int.* – 2021. – Vol. 63 (9). – P. 1082–1086.
115. Combined Analysis of Interleukin-10 Gene Polymorphisms and Protein Expression in Children With Cerebral Palsy / L. Xia, M. Chen, D. Bi [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2018.00182 // *Front Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 182.

116. Cosky, E. E. P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and brain circulation after stroke / E. E. P. Cosky, Y. Ding. – DOI 10.4103/bc.bc_8_18 // *Brain Circ.* – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 73–75.
117. Cytokine dysregulation persists in childhood post neonatal encephalopathy / Z. Zareen, T. Strickland, V. M. Eneaney [et al.]. – DOI 10.1186/s12883-020-01656-w // *BMC Neurol.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 115.
118. Cytokine production pattern of T lymphocytes in neonatal arterial ischemic stroke during the first month of life-a case study / A. Bajnok, L. Berta, C. Orban [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-018-1229-y // *J Neuroinflammation.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 191.
119. Cytokines and neurotrophic factors in the severity assessment of children autism / Y. Y. Filipova, E. V. Devyatova, A. S. Alekseeva, A. L. Burmistrova. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-11-647-651 // *Klin Lab Diagn.* – 2022. – Vol. 67 (11). – P. 647–651.
120. Diagnostic and Therapeutic Roles of the “Omics” in Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Neonates / G. K. Rasineni, N. Panigrahy, S. N. Rath [et al.]. – DOI 10.3390/bioengineering9100498 // *Bioengineering.* – 2022. – Vol. 9 (10). – P. 498.
121. Differential effects of glucose deprivation on the survival of fetal versus adult neural stem cells-derived oligodendrocyte precursor cells / V. A. Baldassarro, A. Marchesini, L. Giardino, L. Calzà. – DOI 10.1002/glia.23750 // *Glia.* – 2020. – Vol. 68. – P. 898–917.
122. Does amplitude-integrated electroencephalogram background pattern correlate with cerebral injury in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy? / B. Padden, I. Scheer, B. Brotschi [et al.] // *J Paediatr Child Health.* – 2015. – Vol. 51 (2). – P. 180–185.
123. Dulewicz, M. Neurogranin and VILIP-1 as Molecular Indicators of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Dulewicz, A. Kulczyńska-Przybik, B. Mroczko. – DOI 10.3390/ijms21218335 // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (21). – P. 8335.
124. Early Post-stroke Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Hinders the Receptor 1-Dependent Neuroprotection Afforded by the Endogenous Ligand / A. Cardenas-Rivera, A. N. Campero-Romero, Y. Heras-Romero [et al.]. – DOI 10.3389/fncel.2019.00270 // *Front Cell Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 270.
125. Early VEGF inhibition attenuates blood-brain barrier disruption in ischemic rat brains by regulating the expression of MMPs / H. T. Zhang, P. Zhang, Y. Gao [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2016.5974 // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol. 15 (1). – P. 57–64.
126. Elevated serum IL-10 is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse early childhood outcomes / R. Pang, B. M. Mujuni, K. A. Martinello [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-021-01438-1 // *Pediatr Res.* – 2022. – Vol. 92 (1). – P. 180–189.

127. Elevated Serum Levels of Monocyte Chemotactic Protein-1/Chemokine C-C Motif Ligand 2 are Linked to Disease Severity in Patients with Fibromyalgia Syndrome / Y. C. Zhao, T. Hu, Y. Chen, K. T. Du. – DOI 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.6.47 // *Balkan Med J.* – 2019. – Vol. 36 (6). – P. 331–336.
128. Fractalkine Modulates Microglia Metabolism in Brain Ischemia / C. Lauro, G. Chece, L. Monaco [et al.]. – DOI 10.3389/fncel.2019.00414 // *Front Cell Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 414.
129. Functional polymorphism of the interleukin1-beta gene promoter is associated with increased risk for cerebral palsy in Mexican children with perinatal hypoxia-ischemia antecedents / S. T. Merino, M. R. T. Bonilla, B. A. L. Chavez [et al.]. – DOI 10.4172/2167-0897.1000167 // *J Neonatal Biol.* – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 166.
130. Gene Targets for IVH Study Group and the Neonatal Research Network. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage / L. R. Ment, U. Aden, C. R. Bauer [et al.]. – DOI 10.1053/j.semperi.2015.09.006 // *Semin Perinatol.* – 2015. – Vol. 39 (8). – P. 592–603.
131. Genetic Polymorphism Of Some Cytokines In Newborn Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / S. Khodjimetova, Z. Rakhmonkulova, M. Ruzibakiyeva [et al.] // *Nat. Volatiles & Essent. Oils.* – 2021. – Vol. 8 (4). – P. 16000–16005.
132. Genetic Polymorphisms, Gene-Gene Interactions and Neurologic Sequelae at Two Years Follow-Up in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia / K. Esih, K. Goričar, A. Soltirovska-Šalamon [et al.]. – DOI 10.3390/antiox10091495 // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10 (9). – P. 1495.
133. Gervois, P. The Emerging Role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2 as a Target for Immunomodulation in Ischemic Stroke / P. Gervois, I. Lambrichts. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01668 // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1668.
134. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia / S. Perrone, M. D. Weiss, F. Proietti [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2018.08.011 // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 111. – P. 119–124.
135. Immune and epigenetic pathways linking childhood adversity and health across the lifespan / M. A. Chen, A. S. LeRoy, M. Majd [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyg.2021.78835 // *Front Psychol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 788351.
136. Impact of neonatal hypoxia-ischaemia on oligodendrocyte survival, maturation and myelinating potential / M. Ziemka-Nalecz, J. Janowska, L. Strojek [et al.]. – DOI 10.1111/jcmm.13309 // *J Cell Mol Med.* – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 207–222.
137. Increased serum brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, glial-derived neurotrophic factor and galanin levels in children with attention deficit hyperactivity disorder, and the

- effect of 10 weeks methylphenidate treatment / C. Gumus, I. P. Yazici, K. U. Yazici, B. Ustundag. – DOI 10.9758/cpn.2022.20.4.635 // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2022. – Vol. 20 (4). – P. 635–648.
138. Induction of regional chemokine expression in response to human umbilical cord blood cell infusion in the neonatal mouse ischemia-reperfusion brain injury model / N. Baba, F. Wang, M. Iizuka [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (9). – P. e0221111.
 139. Inflammatory biomarkers in children with cerebral palsy: A systematic review / R. C. Magalhães, J. M. Moreira, A. O. Lauer [et al.]. – DOI 10.1016/j.ridd.2019.103508 // *Res Dev Disabil.* – 2019. – Vol. 95. – P. 103508.
 140. Inhibition of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 ameliorates experimental autoimmune neuritis / X. Zhou, Y. Wang, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2017.6167 // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol. 15 (4). – P. 1565–1570.
 141. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity / A. Mantovani, C. A. Dinarello, M. Molgora, C. Garlanda. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.012 // *Immunity.* – 2019. – Vol. 50 (4). – P. 778–795.
 142. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. URL: <https://www.icjme.org> (Accessed February 25, 2023).
 143. IRF5 Signaling in Phagocytes Is Detrimental to Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy / A. L. Mamun A, H. Yu, R. Sharmeen [et al.]. – DOI 10.1007/s12975-020-00832-x // *Transl Stroke Res.* – 2021. – Vol. 12 (4). – P. 602–614.
 144. Is Serum TGF-B1 and TGF-B2 levels correlated to children with autism intensity? / J. Yousefi, M. R. Khakzad, M. Hojati [et al.]. – DOI 10.22037/ijcn.v15i1.21826 // *Iranian Journal of Child Neurology.* – 2021. – Vol. 15 (2). – P. 57–67.
 145. Janowska, J. Therapeutic strategies for leukodystrophic disorders resulting from perinatal asphyxia: focus on myelinating oligodendrocytes / J. Janowska, J. Sypecka. – DOI 10.1007/s12035-017-0647-7 // *Mol Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55 (5). – P. 4388–4402.
 146. Juul, S. E. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury / S. E. Juul, D. M. Ferriero. – DOI 10.1016/j.clp.2013.09.004 // *Clin Perinatol.* – 2014. – Vol. 41 (1). – P. 119–131.
 147. Lang, T. A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T. A. Lang, D. G. Altman. – DOI 10.18243/eon/2016.9.7.4 // *Medical Writing.* – 2016. – Vol. 25 (3). – P. 31–36.
 148. Long-term cognitive outcomes in term newborns with watershed injury caused by neonatal encephalopathy / B. L. Lee, D. Gano, E. E. Rogers [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-021-01526-2 // *Pediatr Res.* – 2022. – Vol. 92 (2). – P. 505–512.

149. Long-term motor and behavioral outcome after perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy / P. E. van Schie, J. Schijns, J. G. Becher [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2015.01.005 // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2015. – Vol. 19 (3). – P. 354–359.
150. Long-term neuropsychological and behavioral outcome of mild and moderate hypoxic ischemic encephalopathy / S. Halpin, C. McCusker, L. Fogarty [et al.]. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2022.105541 // *Early Hum Dev.* – 2022. – Vol. 165. – P. 105541.
151. Long-Term Outcomes of Perinatal Hypoxia and Asphyxia at an Early School Age / R. Dzikienė, S. Lukoševičius, J. Laurynaitienė [et al.]. – DOI 10.3390/medicina57090988 // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57 (9). – P. 988.
152. Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Resulting From Congenital- Or Mild Traumatic Brain Injury-Induced Blood-Brain Barrier Disruption Correlates With Depressive-Like Behaviour / A. Lesniak, P. Poznański, P. Religa [et al.]. – DOI 10.1016/j. neuroscience.2021.01.013 // *Neuroscience.* – 2021. – Vol. 17. – P. S0306-4522(21)00020-8.
153. Ma, H. Advances regarding neuroinflammation biomarkers with noninvasive techniques in epilepsy / H. Ma, H. Lin. – DOI 10.1155/2021/7946252 // *Behav Neurol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 7946252.
154. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke / P. Xu, X. Zhang, Q. Liu [et al.]. – DOI 10.1038/s41419-019-1777-9 // *Cell Death Dis.* – 2019. – Vol. 10 (8). – P. 555.
155. Myelination may be impaired in neonates following birth asphyxia / B. Olivieri, E. Rampakakis, G. Gilbert [et al.]. – DOI 10.1016/j.nicl.2021.102678 // *Neuroimage Clin.* – 2021. – Vol. 31. – P. 102678.
156. Neonatal asphyxia as an inflammatory disease: Reactive oxygen species and cytokines / K. Okazaki, S. Nakamura, K. Koyano [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2023.1070743 // *Front Pediatr.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1070743.
157. Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis / Y. Moral, N. J. Robertson, F. Goni-de-Cerio, D. Alonso-Alconada // *Rev Neurol.* – 2019. – Vol. 68 (1). – P. 23–36.
158. Neonatal neurologic Assessment Group. Dyskinesia Impairment Scale scores in Dutch pre-school children after neonatal therapeutic hypothermia / M. J. Kuiper, L. C. Meiners, E. S. Chandler [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2020.07.013 // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2020. – Vol. 28. – P. 70–76.
159. Nerve Growth Factor Levels in Term Human Infants: Relationship to Prenatal Growth and Early Postnatal Feeding / D. Sanchez-Infantes, R. Cereijo, G. Sebastiani [et al.]. – DOI 10.1155/2018/7562702 // *Int J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 7562702.

160. Neurovascular Unit as a Source of Ischemic Stroke Biomarkers-Limitations of Experimental Studies and Perspectives for Clinical Application / A. Steliga, P. Kowiański, E. Czuba [et al.]. – DOI 10.1007/s12975-019-00744-5 // *Transl Stroke Res.* – 2020. – Vol. 11 (4). – P. 553–579.
161. NGF and BDNF in pediatrics syndromes / G. Ferraguti, S. Terracina, G. Micangeli [et al.]. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2022.105015 // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2023. – Vol. 145. – P. 105015.
162. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features / F. Gardoni, J. Stanic, D. Scheggia [et al.]. – DOI 10.3390/cells10010077 // *Cells.* – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 77.
163. NMDA receptors promote neurogenesis in the neonatal rat subventricular zone following hypoxic-ischemic injury / Q. Lai, P. Hu, Q. Li [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2015.4501 // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13. – P. 206–212.
164. Oligodendrocyte response to pathophysiological conditions triggered by episode of perinatal hypoxia-ischemia: role of IGF-1 secretion by glial cells / J. Janowska, J. Gargas, M. Ziemka-Nalecz [et al.]. – DOI 10.1007/s12035-020-02015-z // *Mol. Neurobiol.* – 2020. – Vol. 57. – P. 4250–4268.
165. Perinatal blood biomarkers for the identification of brain injury in very low birth weight growth-restricted infants / S. L. Yue, A. C. Eke, D. Vaidya [et al.]. – DOI 10.1038/s41372-021-01112-8 // *J Perinatol.* – 2021. – Vol. 41 (9). – P. 2252–2260.
166. Perinatal micro-bleeds and neuroinflammation in e19 rat fetuses exposed to utero-placental ischemia / A. B. Giambrone, O. C. Logue, Q. Shao [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20164051 // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (16). – P. 4051.
167. Polymorphism of IL-1B rs16944 (T/C) associated with serum levels of IL-1 β affects seizure susceptibility in ischemic stroke patients / X. Ma, L. Sun, X. Li [et al.]. – DOI 10.17219/acem/152738 // *Adv Clin Exp Med.* – 2023. – Vol. 32 (1). – P. 23–29.
168. Polymorphism of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist genes in children with autism spectrum disorders / K. Saad, A. M. Abdallah, A. A. Abdel-Rahman [et al.]. – DOI 10.1016/j.pnpbp.2020.109999 // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 103. – P. 109999.
169. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis / M. Chandrasekaran, B. Chaban, P. Montaldo, S. Thayyil. – DOI 10.1038/jp.2017.14 // *J Perinatol.* – 2017. – Vol. 37 (6). – P. 684–689.
170. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton, C. W. Redman, J. M. Roberts, A. Moffett. – DOI 10.1136/bmj.l2381 // *BMJ.* – 2019. – Vol. 366. – P. l2381.
171. Protective effects of histone deacetylase inhibition by Scriptaid on brain injury in neonatal rat models of cerebral ischemia and hypoxia / Q. Meng, G. Yang, Y. Yang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2020. – Vol. 13 (2). – P. 179–191.

172. Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms of IL2RA, IL-10 Gene and Epstein-Barr Virus Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in children / L. Jiang, X. J. Wu, J. B. Huang [et al.]. – DOI 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.02.048 // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2020. – Vol. 28 (2). – P. 646–651.
173. Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inducers of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia / Y. Cruz, E. E. García, J. V. Gálvez [et al.]. – DOI 10.4103/1673-5374.238615 // *Neural Regen Res*. – 2018. – Vol. 13 (10). – P. 1743–1752.
174. Role of RAGE in Alzheimer's Disease / Z. Cai, N. Liu, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s10571-015-0233-3 // *Cell Mol Neurobiol*. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 483–495.
175. Sahay, A. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development / A. Sahay, A. Kale, S. Joshi. – DOI 10.1016/j.npep.2020.102075 // *Neuropeptides*. – 2020. – Vol. 83. – P. 102075.
176. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor and neurotrophin-3 levels in preschool children with language disorder / A. Bilgiç, H. Ferahkaya, I. Kiliç, V. M. Energin. – DOI 10.29399/npa.27274 // *Noro Psikiyatr Ars*. – 2021. – Vol. 58 (2). – P. 128–132.
177. Serum Cytokine Profiling in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy / H. Go, Y. Saito, H. Maeda [et al.]. – DOI 10.3233/NPM-200431 // *J Neonatal Perinatal Med*. – 2021. – Vol. 14 (2). – P. 177–182.
178. Serum neuron specific enolase may be a marker to predict the severity and outcome of cerebral venous thrombosis / Y. Hu, R. Meng, X. Zhang [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 265 (1). – P. 46–51.
179. Soltani Khaboushan, A. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis / A. Soltani Khaboushan, N. Yazdanpanah, N. Rezaei. – DOI 10.1007/s12035-022-02725-6 // *Mol Neurobiol*. – 2022. – Vol. 59 (3). – P. 1724–1743.
180. Šumanović-Glamuzina, D. Cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) in Blood and Cerebrospinal Fluid in Neonatal Hypoxia/Ischemia / D. Šumanović-Glamuzina, M. Jerković-Raguž // *J Cell Immunol*. – 2020. – Vol. 2 (4). – P. 183–187.
181. Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy / M. Schreglmann, A. Ground, B. Vollmer, M. J. Johnson. – DOI 10.1111/apa.14821 // *Acta Paediatr*. – 2020. – Vol. 109 (1). – P. 20–30.
182. Temporal Characterization of Microglia-Associated Pro- and Anti-Inflammatory Genes in a Neonatal Inflammation-Sensitized Hypoxic-Ischemic Brain Injury Model / M. E. Bernis, Y. Schlee-

- huber, M. Zwyer [et al.]. – DOI 10.1155/2022/2479626 // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 2479626.
183. Temporal phenotypic features distinguish polarized macrophages in vitro / D. W. Melton, L. M. McManus, J. A. Gelfond, P. K. Shireman. – DOI 10.3109/08916934.2015.1027816 // *Autoimmunity*. – 2015. – Vol. 48 (3). – P. 161–176.
 184. The Assessment of Serum Concentrations of AGEs and Their Soluble Receptor (sRAGE) in Multiple Sclerosis Patients / A. Damasiewicz-Bodzek, B. Łabuz-Roszak, B. Kumaszką [et al.]. – DOI 10.3390/brainsci11081021 // *Brain Sci.* – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 1021.
 185. The NESHIE and CP Genetics Resource (NCGR): A database of genes and variants reported in neonatal encephalopathy with suspected hypoxic ischemic encephalopathy (NESHIE) and consequential cerebral palsy (CP) / M. A. Holborn, G. Ford, S. Turner [et al.]. – DOI 10.1016/j.ygeno.2022.110508 // *Genomics*. – 2022. – Vol. 114 (6). – P. 110508.
 186. The Perinatal Asphyxiated Lamb Model: A Model for Newborn Resuscitation / P. Vali, S. Gugino, C. Koenigsknecht [et al.]. – DOI 10.3791/57553 // *J Vis Exp*. – 2018. – Vol. 138. – P. 57553.
 187. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics / D. I. Jang, A. H. Lee, H. Y. Shin [et al.]. – DOI 10.3390/ijms22052719 // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (5). – P. 2719.
 188. TREM2 Maintains Microglial Metabolic Fitness in Alzheimer's Disease / T. K. Ulland, W. M. Song, S. C.-C. Huang [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2017.07.023 // *Cell*. – 2017. – Vol. 170 (4). – P. 649–663.
 189. TREM2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury / R. Wu, X. Li, P. Xu [et al.]. – DOI 10.1186/s13041-017-0296-9 // *Mol Brain*. – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 20.
 190. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (TREM)-2 Impairs Host Defense in Experimental Melioidosis / T. A. Weehuizen, T. J. Hommes, J. M. Lankelma [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pntd.0004747 // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2016. – Vol. 10 (6). – P. e0004747.
 191. Triggering receptor expressed on myeloid cells-2 expression in the brain is required for maximal phagocytic activity and improved neurological outcomes following experimental stroke / K. Kurisu, Z. Zheng, J. Y. Kim [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X18817282 // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2019. – Vol. 39 (10). – P. 1906–1918.
 192. Two forms of CX3CL1 display differential activity and rescue cognitive deficits in CX3CL1 knockout mice / A. N. Winter, M. S. Subbarayan, B. Grimmig [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-020-01828-y // *J Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 157.

193. Vascular endothelial growth factor: an attractive target in the treatment of hypoxic/ischemic brain injury / H. Guo, H. Zhou, J. Lu [et al.]. – DOI 10.4103/1673-5374.175067 // *Neural Regen Res.* – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 174–179.
194. Vascular endothelial growth factor: an important biomarker in pediatric ischemic stroke / M. Sprincean, H. Hadjiu, C. Calci [et al.]. – DOI 10.29256/v.03.01.2019.escbm49 // *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine.* – 2019. – Vol. 3 (1). – P. 76–77.
195. Visinin-like protein-1 level is associated with short-term functional outcome of acute ischemic stroke: A prospective cohort study / D. Liu, X. Dong, R. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000019252 // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, № 9 – P. e19252
196. Wu, Q. J. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection / Q. J. Wu, M. Tymianski. – DOI 10.1186/s13041-018-0357-8 // *Mol Brain.* – 2018. – Vol. 11 (1). – P. 15.
197. Yu, F. P. S. Deletion of MCP-1 Impedes Pathogenesis of Acid Ceramidase Deficiency / F. P. S. Yu, S. Dworski, J. A. Medin. – DOI 10.1038/s41598-018-20052-6 // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 1808.
198. Zanelli, S. A. Hypoxic-ischemic encephalopathy / S. A. Zanelli // *Medscape : website.* – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501> (date of the application: 20.04.2020).
199. Zhang, X. The Function of the NMDA Receptor in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / X. Zhang, K. Peng, X. Zhang. – DOI 10.3389/fnins.2020.567665 // *Front. Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 567665.
200. Ziemka-Nalecz, M. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia / M. Ziemka-Nalecz, J. Jaworska, T. Zalewska. – DOI 10.1093/jnen/nlx046 // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* – 2017. – Vol. 76 (8). – P. 644–654.
201. Zuo, S. Association between interleukin-10 -1082A/G polymorphism and risk of ischemic stroke: A meta-analysis / S. Zuo, T. Zheng, H. Li. – DOI 10.1097/MD.00000000000018858 // *A meta-analysis. Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99 (5). – e18858.