

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

АНДРЕЕВ

Артём Владимирович

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ И РАННЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ИСХОДОВ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ГЛУБОКО  
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

3.1.21 – Педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Харламова Наталья Валерьевна

Иваново – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....		4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....		13
1.1 Современные представления о механизмах развития перинатальных поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных .....		13
1.2 Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко недоношенных новорожденных. Последствия перинатальных поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных .....		18
1.3 Маркеры перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей .....		22
1.4 Влияние уровня боли на развитие и формирование перинатального поражения ЦНС .....		28
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		30
<b>Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС .....</b>		<b>40</b>
3.1 Характеристика заболеваемости, течения беременности и родов у матерей обследованных детей .....		40
3.2 Клинико-функциональная характеристика новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде .....		45
3.3 Оценка показателей амплитудно-интегрированной ЭЭГ в зависимости от наличия и степени тяжести ВЖК .....		64
3.4 Оценка уровня боли у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.....		68
3.5 Ранние исходы у глубоко недоношенных новорожденных .....		72

ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОМОДУЛИНА И $\beta$ -АРРЕСТИНА-2 В КРОВИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ .....	81
4.1 Содержание нейромодулина и $\beta$ -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных .....	81
4.2 Прогностическая значимость нейромодулина и $\beta$ -аррестина-2 .....	88
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	102
ВЫВОДЫ .....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	126

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) остаются частой и клинически значимой проблемой у недоношенных и, особенно, у глубоко недоношенных детей [16, 121]. Для каждого новорожденного развитие ВЖК в последующем может способствовать возникновению неврологического дефицита, а при развитии тяжелых ВЖК (III-IV ст.) нередко приводит к летальному исходу или инвалидности в дальнейшем [6]. Поэтому прогнозирование развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС остается одной из важных задач современной перинатологии. Стоит отметить, что выполнение данной задачи на практике может быть трудно выполнимо, во-первых, из-за максимальной пластичности коры ГМ, во-вторых, из-за отсутствия данных о функциональных резервах нейронов каждого пациента вне зависимости от ГВ при рождении [12].

Поиск новых, ранее не изученных, нейромаркеров в крови у новорожденных детей, отражающих повреждение клеток ГМ и позволяющих определять степень его поражения, является одним из важных направлений в современной неонатологии [22]. Некоторые маркеры уже хорошо изучены, в т.ч. у новорожденных детей [4, 15], однако остается ряд нейромаркеров, доказавших свою прогностическую точность на лабораторных животных, в популяции взрослых людей с различной патологией, но не изученных у новорожденных детей (в т.ч. глубоко недоношенных).

### **Степень разработанности темы исследования**

Белок GAP-43 является ключевым регуляторным белком нервных окончаний и играет значимую роль в процессе развития и роста нейронов, что необходимо для формирования сложной топографии межнейрональных связей [70, 110, 128].

Рассматривая механизмы действия GAP-43 на ЦНС, *Holahan M.R.* приводит данные, что нейромодулин способствует росту нейронов и пластиности нервных окончаний [110]. Данные *Morita S.* показали, что GAP-43 высоко экспрессируется в незрелых растущих аксональных терминалах с пониженной экспрессией в процессе созревания [127].

Известно, что белки-аррестины, являясь адапторными белками, регулируют целый ряд биохимических процессов, действуя, в том числе на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS),  $\beta$ -адренорецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком, [151]. Определение уровня  $\beta$ -аррестина-2 в настоящее время применяется в кардиологии для поиска новых лекарственных средств при лечении сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [51, 144].  $\beta$ -аррестин-2 стимулирует активность eNOS [43], поэтому можно предположить, что при возникновении суперэкспрессии белка  $\beta$ -аррестина-2 в крови увеличивается продукция NO.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде о роли нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в формировании ПП ЦНС (в т.ч. ВЖК).

**Цель научного исследования:** изучить факторы риска и обосновать прогнозирование исходов внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде.

#### **Задачи научного исследования:**

1. Уточнить факторы риска формирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде;
2. Установить особенности показателей биоэлектрической активности головного мозга (аЭЭГ) у глубоко недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС в раннем неонатальном периоде;

3. Выявить особенности уровня боли у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и установить их влияние на формирование внутрижелудочных кровоизлияний и ранние исходы;
4. Определить уровни нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных детей в первые сутки жизни в зависимости от гестационного возраста и наличия внутрижелудочных кровоизлияний;
5. Разработать способы прогнозирования исходов внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде.

### **Научная новизна**

1. Уточнены факторы риска формирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных: принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2,776), отсутствие антенатальной профилактики РДС плода (ОШ=2,379) и факторы, снижающие риск их развития – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275), полная антенатальная профилактика глюкокортикоидами (ОШ=0,396).
2. Установлены и систематизированы данные об уровне боли у глубоко недоношенных новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде. Доказана взаимосвязь интенсивности боли в раннем неонатальном периоде с показателями амплитудно-интегрированной ЭЭГ, физического развития, нейромышечной зрелости к концу неонатального периода.
3. Впервые определены значения нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в первые сутки жизни в сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных различного гестационного возраста с перинатальным поражением ЦНС в зависимости от наличия и степени внутрижелудочкового кровоизлияния.

4. Впервые установлено значение концентраций нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных при формировании внутрижелудочных кровоизлияний.
5. Впервые доказано прогностическое значение высоких концентраций  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови для тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Наиболее значимыми факторами риска формирования ВЖК являются принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2,776), отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (ОШ=2,379). Факторами, снижающими риск развития внутрижелудочных кровоизлияний, являются: ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275), полная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами (ОШ=0,396).

Проведена оценка болевого синдрома, испытываемого глубоко недоношенными новорожденными в раннем неонатальном периоде. Выявлена связь между средним количеством манипуляций в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС и увеличением окружности головы к 28 суткам жизни ( $r=-0,61$ ;  $p=0,005$ ). Установлено, что количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде  $>21$  манипуляции/сутки у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, находящихся на респираторной поддержке, является фактором риска снижения прироста окружности головы к 28 суткам жизни (ОШ=3,68 (ДИ 1,12 – 8,36;  $p=0,009$ )).

Установлено значение концентрации нейромодулина в сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных на 1 сутки жизни в зависимости от наличия и степени внутрижелудочных кровоизлияний, от наличия судорожной

активности. Прогностическим критерием для развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде является концентрация нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни  $> 0,61$  нг/мл; для развития судорожной активности:  $> 1,482$  нг/мл.

Установленные концентрации нейромодулина в сыворотке крови могут быть использованы в качестве дополнительных критериев развития ВЖК и судорожной активности у глубоко недоношенных новорожденных.

Доказано, что повышение концентрации  $\beta$ -аррестина-2 ассоциировано с развитием тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных.

Разработаны способы прогнозирования развития ВЖК, тяжелого неонатального шока, а также разработана программа для ЭВМ (нейронная сеть) «Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей».

## **Методология и методы исследования**

Методология настоящей работы построена на изучении и обобщении литературных данных о развитии ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде, про- и ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 129 глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС. В зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде новорожденные подразделены на две группы. Первую группу (I) составил 81 ребенок с верифицированным ВЖК в раннем неонатальном периоде, вторую (II) – 48 глубоко недоношенных новорожденных с доказанным отсутствием ВЖК в раннем неонатальном периоде.

Для исследования использовались методы: общеклинические, инструментальные (НСГ, аЭЭГ), биохимические (количественное определение нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2). Статистическая обработка осуществлялась с помощью компьютерных программ.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Формирование внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении сопряжено с тяжелой асфиксиею при рождении, отсутствием антенатальной профилактики РДС, принудительными режимами ИВЛ. ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха, менее инвазивное введение порактанта альфа, полная антенатальная профилактика глюкокортикоидами снижают риск их развития.
2. Глубоко недоношенные новорожденные в раннем неонатальном периоде испытывают боль, которая сопровождается нарушениями электрической активности головного мозга. Глубоко недоношенные новорожденные с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, испытывающие в раннем неонатальном периоде «сильную» боль, демонстрируют задержку нейромышечной зрелости и более низкие показатели их физического развития к концу неонатального периода.
3. У глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями отмечается повышение концентрации нейромодулина и снижение концентрации  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови в 1 сутки жизни. Критерием прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде является концентрация нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни более 0,61 нг/мл; критерием развития судорожной активности – концентрация нейромодулина более 1,482 нг/мл. Имеется прямая значимая корреляционная взаимосвязь между концентрацией нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни и степенью ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Значимость результатов исследования определяется количеством проанализированных случаев ПП ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных. Методы исследования, используемые в работе, соответствуют цели и задачам исследования. Достоверность данных подтверждается актом проверки первичного материала от 16.06.2021 года. Основные разделы работы представлены на XIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2018); на IV Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018); Четвертых Городковских чтениях (г. Иваново, 2019); на XII Всероссийском образовательном конгрессе «Аnestезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (г. Москва, 2019); на XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодёжь – практическому здравоохранению» (г. Иваново, 2019); на V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (г. Нижний Новгород, 2019); на V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2019); на XIV Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2019); на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» с интернет-трансляцией (г. Иваново, 2020); на VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2020); на 74-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной Войне 1941-1945 гг. (г. Ярославль, 2020); на VII Всероссийской научной конференции

студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021); на XIV региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (г. Москва, 2021).

Апробация диссертации проведена на совместной конференции сотрудников отдела охраны здоровья детей, отдела медико-социальных исследований, мониторинга и курации, отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, сотрудников лаборатории клинической биохимии и генетики, лаборатории клинической иммунологии, лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии, отдела акушерства и гинекологии, кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения выхаживания недоношенных детей II-го этапа, консультативно-диагностического центра и Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 22 печатные работы, из них 7 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 3 – в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS. Получено 3 патента и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Личный вклад автора**

Представленные по результатам работы данные получены при непосредственном участии автора. Проведен анализ литературных данных по вопросам верификации и прогнозирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных. Определены цели, основные задачи и дизайн исследования, разработаны индивидуальные регистрационные карты, определены критерии включения и исключения в исследование, осуществлен статистический анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Участие автора также включало проведение забора крови для биохимического исследования. Личный вклад автора в работу является определяющим и составляет более 80%.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 главы результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 41 отечественный и 154 иностранных источника. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 15 рисунками.

### **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

## **1.1 Современные представления о механизмах развития перинатальных поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных**

В последние десятилетия показатели выживаемости глубоко недоношенных детей (рожденных в сроке до 30 недель) значительно улучшились благодаря достижениям в перинатальной помощи [26, 34]. Тем не менее, долгосрочные последствия развития нервной системы у таких детей остаются серьезной проблемой: у 5–10% глубоко недоношенных – церебральный паралич, а у 40% – более выраженный моторный дефицит [135]. От 30 до 60% недоношенных детей имеют когнитивные нарушения, социальные и эмоциональные трудности [142]. Приблизительно у 50–75% недоношенных с ВЖК развиваются церебральный паралич, умственная отсталость и / или гидроцефалия [100, 119, 191], у четверти выживших без инвалидности развиваются психические расстройства и нарушения моторной функции [131, 152].

Перинатальные факторы риска, связанные с неблагоприятными нейроповеденческими исходами, включают в себя: незрелость при рождении, использование постнатальных стероидов, длительную искусственную вентиляцию легких, использование инотропных препаратов, мужской пол и повреждения головного мозга (аномалии белого и серого вещества) [12, 14, 44, 155]. Однако данные факторы риска лишь незначительно коррелируют с неблагоприятными неврологическими исходами, что подразумевает наличие и других механизмов [39, 41, 97].

Термин перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС), который заменил «перинатальную энцефалопатию», в настоящее время вызывает дискуссии, поскольку не слишком точно отражает период воздействия патологических факторов. Термин ПП ЦНС используется только в Российской Федерации и в некоторых странах СНГ [19]. Кроме этого, данная нозология отсутствует в МКБ–Х. Стоит отметить, что за рубежом используется другой термин – «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» [19, 23].

ПП ЦНС является одной из главных проблем в неонатальной неврологии и несет в себе высокий риск развития неврологического дефицита у доношенных и недоношенных новорожденных [156]. Данная патология является актуальной социально-медицинской проблемой [16], затрагивающей 1-3 человека на 1000 новорожденных [188], причем этот показатель увеличивается до 60% у недоношенных [118]. Представленные данные имеют значительные расхождения в развитых и развивающихся странах. В развивающихся странах, где ведение детей высокого риска затруднено, эти значения увеличиваются до 10-20 на каждые 1000 новорожденных [45, 163]. Напротив, в Испании в результате перекрестного исследования, проведенного в 90 больницах, частота гипоксически-ишемической энцефалопатии средней и тяжелой степени составила 0,77 на 1000 живорожденных [96, 97, 132].

У доношенных детей чаще всего в спектре повреждений преобладает селективный некроз, сопровождающийся парасагиттальным повреждением головного мозга с участием паракентральной коры, а также повреждением белого вещества данной локализации [89, 117]. Недоношенные дети гестационного возраста от 23 до 32 недель подвергаются наибольшему риску повреждения белого вещества головного мозга. В зависимости от тяжести повреждения могут заметно различаться формы поражения белого вещества у таких детей. В наиболее тяжелой форме поражаются все типы клеток, включая олигодендроциты, глию и аксоны, в результате чего возникают очаговые кистозно-некротические поражения (ПВЛ) [116]. Более легкие формы, как правило, имеют диффузное повреждение без формирования кист и в настоящее время являются наиболее распространенным типом повреждений у недоношенных детей [6]. Кроме того, преобладающей патологией, лежащей в основе диффузного повреждения белого вещества у недоношенных, является потеря и последующая остановка дифференциации премиелиновых предшественников олигодендроцитов [53, 104]. В конечном итоге данные процессы приводят к уменьшению миелинизации головного мозга [82].

В настоящее время в России принятая классификация ПП ЦНС у детей в периоде новорожденности, разработанная Володиным Н.Н. и соавт., 1999, 2006 [23].

Механизмы повреждения головного мозга при гипоксии изучаются многими учеными, однако до конца не изучены. Так установлено, что ГМ новорожденных обладает некоторыми отличиями, которые делают его особенно восприимчивым к гипоксически-ишемическим повреждениям [27]. В первую очередь, это повышенная потребность в кислороде, более высокое процентное содержание воды, более низкая миелинизация и концентрация антиоксидантных ферментов [10, 47]. Отсутствие эффективного лечения ПП ЦНС у новорожденных может объясняться множеством различных механизмов воздействия гипоксически-ишемического повреждения на ГМ [2, 105, 114].

Гипоксически-ишемическое повреждение первоначально запускает каскад сложных метаболических взаимодействий, развивающихся в несколько фаз и в дальнейшем приводящих к патоморфологическим нарушениям структуры вещества ГМ. Запуск механизмов повреждения ГМ начинается сразу после воздействия асфиксии и может продолжаться до нескольких месяцев [2, 105, 132].

Каждый этап состоит из большого количества молекулярных процессов, в которых принимают участие большинство типов клеток: нейронов, эндотелиальных, глиальных и иммунных клеток [2, 91, 126].

Основой первой (острой) фазы является первичная недостаточность энергии. Снижение уровня глюкозы и перфузии кислорода ( $O_2$ ) в первые минуты после гипоксически-ишемического повреждения влечет за собой повышение уровня лактата и снижение синтеза высокоэнергетических соединений (fosфокреатина и АТФ) [146]. Вследствие данного процесса возникает энергетический сбой, который ведёт к нарушениям работы натриевых ( $Na^+$ ) и калиевых ( $K^+$ ) насосов и последующей деполяризации нейронов [126, 139]. Накопление глутамата влечет за собой нарушения гомеостаза нейрональной мембранны с накоплением во внеклеточном пространстве ионов  $K^+$ , а во внутриклеточном –  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ , что вызывает альтерацию митохондрий, высвобождение свободных радикалов,

деполяризацию постсинаптической мембранны и, как исход, отек клеток. Эти процессы приводят к развитию последовательных нейровоспалительных реакций, опосредованных активацией микроглии, инфильтрацией иммунных клеток, высвобождением циклооксигеназы-2. В конечном итоге возникает некроз клеток (тяжесть и продолжительность гипоксически-ишемического повреждения определяет количество погибших клеток ГМ) [145].

Вслед за острой фазой начинается клеточная и тканевая реперфузии, во время которых происходит временное восстановление энергетических процессов продолжительностью от одного до 6-24 часов [55]. При этом наблюдается снижение биоэлектрической активности клеток ГМ и уменьшение потребности в  $O_2$ , однако при магнитно-резонансной спектроскопии клеточные метаболиты могут находиться в пределах референтных значений [156]. Чем меньше продолжительность данной фазы, тем тяжелее повреждение [139, 156]. Этот промежуток времени, называемый «терапевтическим окном», важен для клинической практики и необходим для уменьшения повреждения ГМ новорожденного [139].

Наряду с частичным восстановлением, происходящим в латентную фазу, происходит вторичное ухудшение. Уровень лактата в клетках ГМ продолжает увеличиваться даже при восстановлении кровообращения (от 6 до 24-48 часов) [139, 158]. Одно из последствий данного процесса – митохондриальная дисфункция, что в конечном итоге может приводить к гибели клеток [105].

Другой основной формой гибели клеток является некроз, характеризующийся клеточным отеком и разрывом мембранны. В настоящее время известно, что некоторые формы некроза являются результатом событий, называемых регулируемым или запрограммированным некрозом. Данный процесс происходит в среде, в которой либо резко истощается уровень АТФ, либо происходит ингибирование каспазы [56]. Одна из форм регулируемого некроза («некроптоз») зависит от активации рецептор-взаимодействующей киназы (RIP)-3, домена, подобного смешанной киназной линии (MLKL) и иногда RIP-1.

Также гипоксически-ишемическое повреждение вызывает воспалительную реакцию в незрелом головном мозге [106]. Клетки, принадлежащие к врожденной или адаптивной иммунной системе, активируются, включая микроглию / макрофаги [176], полиморфно-ядерные клетки [147], лимфоциты, NK-клетки [193] и тучные клетки [115]. Параллельно с этими изменениями через 6–24 ч после воздействия повреждающих факторов становится проницаемым гематоэнцефалический барьер [83]. Стоит отметить, что повреждение ГЭБ при ПП ЦНС будет реализовываться преимущественно за счет расхождения плотных контактов с последующим отеком и набуханием астроцитов [11]. Предполагается, что первоначальный воспалительный ответ зависит от активации врожденных иммунных рецепторов [174]. Воспалительная реакция сильно зависит от воздействия окружающей среды и времени [105].

По данным *B. Fleiss et al.* [90], третичная фаза может быть ответственна за нарушения ЦНС в более позднем периоде. Данный период может длиться месяцы или даже годы и предрасполагает к худшим отдаленным неврологическим исходам. Активация рецепторов и глиоз впоследствии приведут к последующим нарушениям развития ЦНС ребенка [91, 139].

Описано, что в течение первых двух суток после умеренно-тяжелого гипоксически-ишемического повреждения в субвентрикулярной зоне ГМ наступает массивная гибель клеток [140], которая затрагивает, в большинстве случаев, и предшественников олигодендроцитов, и нейроныальные стволовые клетки.

После повреждения клетки, мигрировавшие из субвентрикулярной зоны, дифференцируются в той же пропорции в нейронах, олигодендроцитах, астроцитах [140]. Однако было определено, что 85% нейронов ГМ, генерируемых в ответ на гипоксически-ишемическое повреждение, погибают по достижении зрелости [143]. Также к настоящему моменту не известно о способности вновь регенирируемых олигодендроцитов синтезировать миелин.

## **1.2 Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко недоношенных новорожденных. Последствия перинатальных поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных**

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) является основным фактором риска смерти и нарушений развития нервной системы у недоношенных детей [99, 100, 153]. Несмотря на улучшение интенсивной терапии новорожденных за последние несколько десятилетий, заболеваемость ВЖК не снизилась главным образом из-за значительного увеличения показателей выживаемости недоношенных новорожденных [129]. Распространенность ВЖК колеблется от 25% до 45% у недоношенных детей весом менее 1500 г [63, 129]. Смертность составляет 4%, 10%, 18% и 40% соответственно для I, II, III и IV степеней ВЖК в неонатальном периоде [154, 185]. Среди выживших новорожденных как относительно легкие (I и II степень), так и тяжелые ВЖК (III и IV степень) связаны с высоким риском нарушений развития ЦНС [98, 170]. За период с 2000 по 2010 гг. в США средняя стоимость лечения в ОРИТН на одного ребенка также увеличилась с 201 578 до 353 554 долларов [185]. В настоящее время факторы риска развития ВЖК не совсем ясны. Следовательно, ВЖК и связанные с этим неврологические и психиатрические последствия продолжают оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [54].

Родоразрешение через естественные родовые пути, тяжелый респираторный дистресс-синдром, синдром утечки воздуха, оценка менее 5 баллов по шкале Апгар, гипоксия, гиперкапния, неонатальные судороги, открытый артериальный проток, инфекции и другие факторы, по-видимому, в первую очередь увеличивают колебания мозгового кровотока и, таким образом, являются неоспоримыми факторами риска в развитии ВЖК [122, 150]. Большинство глубоко недоношенных новорожденных в ОРИТН первоначально имеют дыхательные нарушения, связанные, как правило, с первичным дефицитом эндогенного сурфактанта, некоторым детям при этом не была проведена антенатальная профилактика глюкокортикоидами, у кого-то из детей дополнительным фактором,

увеличивающим риск развития ВЖК, является инфекционный процесс и т.п. [69, 184]. Поэтому практически всегда у таких детей имеют место несколько отягощающих факторов, которые могут затрагивать все патогенетические механизмы возникновения ВЖК, а также усиливать свое негативное воздействие не только на центральную нервную систему, но и на пациента в целом [167]. В настоящий момент большинство стратегий профилактики ВЖК и его осложнений у глубоко недоношенных новорожденных строятся на предупреждении реализации факторов риска в пре- и постнатальном периодах.

Патогенез ВЖК имеет сложное многофакторное и гетерогенное происхождение. Предыдущие исследования показали, что воспалительные факторы могут в конечном итоге привести к возникновению ВЖК, увеличивая потребление кислорода головным мозгом [64], разрушая целостность гематоэнцефалического барьера [88] и активируя иммунный ответ [101]. Помимо воздействия воспалительных факторов, нестабильность артериального давления головного мозга, вызванная инфекцией, также может способствовать развитию ВЖК. У недоношенных новорожденных отсутствует зрелость ауторегуляции церебрального артериального давления [65]. Инфекция и сепсис в дополнение к вышеперечисленному могут вызывать аномальные колебания артериального давления, что приведет к нестабильной перфузии головного мозга и, как следствие, увеличению риска развития ВЖК [49, 62].

Классификация ВЖК у новорожденных детей представлена несколькими вариантами [8].

ВЖК I степени – одно- или двусторонние СЭК на уровне герминативного матрикса (Papile L. et al.); локализованное СЭК на уровне герминативного матрикса меньше 10 мм в наибольшем размере (одно или двустороннее) (Levene M.J., Crespigny L.C.H., модификация Ватолина К.В.); СЭК или ВЖК менее 50% просвета желудочка (Menkes J.H., Sarnat H.B.).

ВЖК II степени – прорыв кровоизлияния в полость желудочка без его расширения (Papile L. et al.); кровоизлияние больше 10 мм в наибольшем размере, но без расширения бокового желудочка выше антальной части (Levene M.J.,

Crespighny L.C.H., модификация Ватолина К.В.); ВЖК более 50% просвета желудочка (Menkes J.H., Sarnat H.B.).

ВЖК III степени – ВЖК с расширением желудочковой системы (Papile L. et al.); визуализация тромба или тромбов в просвете желудочка с его расширением выше антравальной части или на всем протяжении (Levene M.J., Crespighny L.C.H., модификация Ватолина К.В.); ВЖК более 50% просвета желудочка + расширение желудочка (Menkes J.H., Sarnat H.B.).

ВЖК IV степени – прорыв ВЖК в перивентрикулярную паренхиму (Papile L. et al.); комбинация ВЖК с паренхиматозным (Levene M.J., Crespighny L.C.H., модификация Ватолина К.В.); геморрагический перивентрикулярный инфаркт условно обозначается как ВЖК IV (Menkes J.H., Sarnat H.B.).

Первичное поражение при ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных – это кровоизлияние из мелких сосудов в субэпендимальный герминативный матрикс [66, 150]. Кровоизлияния чаще всего возникают симметрично в эпендиме наружной стенки боковых желудочков ГМ, в бороздке между хвостатым ядром и зрительным бугром [121]. Локализация ВЖК у недоношенных детей в этих зонах обусловлена, в первую очередь, особенностями строения и кровоснабжения ее у плодов до 35-ти недель гестации [191]. Поэтому повышение системного или внутримозгового давления, венозный стаз крови способствуют развитию диапедезных субэпендимальных кровоизлияний [121]. Также к этому приводит и особое кровоснабжение ГМ в данном участке, где имеется собственная венозная сеть, все оттекающие вены которой впадают в единую вену под определенным острым углом, в конечном итоге приводящее к нарушению кровотока [9].

Другими факторами развития ВЖК являются избыточная фибринолитическая активность, наблюдаемая в области герминативного матрикса, слабо выраженный каркас для поддержки целостности кровеносных сосудов [150, 167].

Существуют нарушения, связанные с агрегацией тромбоцитов или коагуляцией, которые могут усилить кровоизлияние [54].

Наряду с наличием ВЖК существует и связанное с ним поражение перивентрикулярного белого вещества головного мозга. В настоящее время патогенез данного поражения остается не совсем ясным [167]. Существуют предположения, что повреждение белого вещества ГМ всегда сопровождает ВЖК и редко наблюдается до его возникновения [66, 150]. Такую устойчивую связь объясняют наличием венозного оттока из глубоко расположенного белого вещества головного мозга.

Самые тяжелые формы перинатального повреждения головного мозга приведут к церебральному параличу. Когда базальные ганглии и таламус вовлечены как в ядерную желтуху, так и в острую перинатальную асфиксию, церебральный паралич будет иметь тип дискинезической квадриплегии, тогда как односторонний спастический церебральный паралич будет наблюдаться после односторонних инфарктов, таких как инфаркт средней мозговой артерии [191].

Впоследствии у детей с повреждением белого вещества чаще наблюдаются долгосрочные когнитивные и поведенческие последствия [160], хотя результаты могут быть и благоприятными [107]. Конкретный характер изменений МРТ после перинатальной асфоксии и исход могут зависеть от нескольких связанных факторов, включая гипогликемию, генетические факторы и патологию плаценты [107, 125].

В последних работах предполагается, что более легкая форма ПП ЦНС может привести к незначительным изменениям в первом развитии в более позднем возрасте [105, 160].

У глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК чаще отмечались неблагоприятные неврологические исходы [40]. Отчасти такие исходы зависят от размера повреждения серого и белого веществ ГМ (по результатам нейросонографии) [40]. Так при интрапаренхиматозной эхоплотности  $> 1$  см в диаметре неврологические исход всегда неблагоприятный (значимое отставание крупной моторики и стойкий когнитивный дефицит) [147, 188]. При более мелких нарушениях исход сопровождается меньшими дефектами, примерно в 20% случаев нарушения отсутствуют [150, 191].

### **1.3 Маркеры перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей**

Для более ранней и точной диагностики, а также коррекции выявляемых отклонений в развитии детского организма нужна качественная и количественная оценка изменений, обусловленных морфофункциональной незрелостью и/или патологическим процессом. Использование биохимических маркеров позволило бы совершенствовать выявление церебральных отклонений и оптимизировать в будущем их коррекцию. В настоящее время существует достаточно большое количество биохимических нейроспецифических маркеров (нейромаркеров) – продуктов деградации нейрональной ткани [15, 37]. Основные характеристики нейромаркеров и значимые уровни представлены ниже.

Нейронспецифическая енолаза (NSE, Neuron-specific enolase, NSE), гамма-енолаза, енолаза-2) – является димером нейроспецифического белка 14-3-2. В основном нейроспецифическая енолаза содержится в цитоплазме и дендритах нейронов ГМ. На данный момент считается одним из наиболее специфических маркеров поражения ЦНС. Данный нейромаркер участвует в процессах гликолиза, выполняет ферментативную функцию. При массивном повреждении нейронов наблюдается быстрое повышение его концентрации во внеклеточном пространстве. Значимые уровни:  $21,0 \pm 5,3$  нг/мл – среднее значение у здоровых новорожденных в крови; 40 нг/мл – фактор риска среднетяжелой или тяжелой ГИЭ (чувствительность 79%; специфичность 70%) [60, 143].

Протеин S-100 – В-протеин, имеющий глиальное происхождение, исторически первый широко изученный и обсуждаемый нейромаркер в развивающемся ГМ. Концентрация белка повышается в ответ на ухудшение внутриутробного состояния, обусловленное гипоксией. Его содержание в биологических жидкостях увеличивается за 2-3 суток до различных признаков ВЖК (ультразвуковых, лабораторных, клинических).

Тау-протеин (тепловой протеин) – принадлежит к группе белков, связанных с микрофилаентами, принимающий важное участие в процессе их стабилизации, нейронального роста и развития, проведении нервного импульса. Выделение тау-

протеина, а также увеличение его концентрации в сыворотке, наблюдается при патологии ЦНС, сопровождающейся гибелью белого вещества. Референтные значения в настоящее время неизвестны. Однако в работе *P. Lilian et al.* средняя концентрация протеина в группе, имеющей благоприятный исход –  $51,6 \pm 81,5$  пг/мл. Повышение уровня тау-протеина  $> 114,5$  пг/мл – неблагоприятный неврологический прогноз (чувствительность 88%; специфичность 94%) [178].

Фосфорилированный аксональный нейрофиламент, большая цепь (phosphorylated neurofilament heavy chain, pNF-H, neurofilament-200) – белок из состава цитоскелета, принадлежащий к IV классу промежуточных филаментов. У новорожденных повышение уровня pNF-H в крови имеет положительную корреляцию с тяжестью ГИЭ. Ме в группе детей с развивающейся ГИЭ – 0,44 нг/мл. Точка отсечки развития ГИЭ – 0,71 нг/мл [51].

Убиквитин карбоксил-терминальная гидролаза L1 (Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1, UCHL-1) – фермент, входящий в состав деубиквитинизирующей системы, которая, посредством отщепления протеина убиквитина, принимает участие в регуляции белков внутри клетки. Увеличение его концентрации отмечается в ряде случаев: при черепно-мозговой травме, опухолях нейроэктодермальной и прочей природы, а также при ГИЭ. Концентрация UCH-L1 имеет прямую зависимость от тяжести ГИЭ, а также имеет прогностическую ценность, являясь предиктором неврологических последствий. Ме 1,88 нг/мл – концентрация протеина в случае благоприятного исхода; Ме 2,38 нг/мл – при неблагоприятном [50, 57, 172].

Основной белок миелина (myelin basic protein, MBP) – нейропептид, входящий в структуру миелиновой оболочки. У новорожденных, страдающих НЭК, концентрация этого белка в биологических жидкостях (крови, ликворе) повышается в первые сутки жизни и имеет прямую зависимость от тяжести НЭК.  $MBP > 2$  нг/мл – свидетельство повреждения белого вещества ГМ [21, 35].

Глиальный фибрillлярный кислый протеин (Glial fibrillar acid protein, GFAP) – филамент цитоскелета, специфичный исключительно для астроцитов. Уровень его повышается у новорожденных, перенесших асфиксию. Имеется прямая

зависимость между концентрацией GFAP и тяжестью ГИЭ. У детей, не имеющих неврологической патологии, уровень его в пуповинной крови до 0,2 нг/мл; медиана в группе новорожденных с летальным исходом – 0,61 нг/мл [59, 94].

Креатинкиназа ВВ-фракции (КК-ВВ) – является изоферментом креатинкиназы, локализующимся преимущественно в ГМ, и отражающим степень тяжести при ГИЭ. Креатинкиназа участвует в метаболизме энергии и поддерживает постоянство нормального уровня АДФ и креатинфосфата в клеточных структурах. У детей ГИЭ легкой степени КК-ВВ – 16,0 Ед/л; средней степени тяжести – 36 МЕ/л; 46,5 Ед/л – с тяжелой ГИЭ [173].

Нейромодулин (growth associated protein-43, GAP-43, F1, B-50) – ключевой регуляторный белок нервных окончаний. Маркер развития и пластических процессов в нервной системе. Нет данных о значимых уровнях у новорожденных детей.

$\beta$ -аррестин-2 – белок, участвующий в различных физиологических процессах, в том числе пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Нет данных о значимых уровнях у новорожденных детей.

В настоящий момент в научных работах достаточно хорошо изучены отдельные нейромаркеры повреждения ЦНС у новорожденных [15, 150]. Также остается ряд биомаркеров, доказавших свою прогностическую точность на лабораторных животных и взрослых людях с различной патологией, но не изученных в популяции новорожденных детей [9]. Одними из таких маркеров являются нейромодулин и  $\beta$ -аррестин-2.

Ростовой белок – growth associated protein-43 (также известный как GAP-43, F1, B-50, нейромодулин). Белок GAP-43 – ключевой регуляторный протеин нервных окончаний, который имеет важное значение для роста и развития нервных клеток, «навигации» конусов роста нейронов по направляющим внеклеточным сигналам, в ходе чего образуются топографически сложные межнейрональные связи [70, 110, 128].

Аминокислотная последовательность GAP-43 является гидрофильной, без охватывающих мембрану доменов и без сайтов гликозилирования [68]. Также

имеется короткий гидрофобный сегмент аминокислотной последовательности, указывающий, что белок GAP-43 может быть закреплен на цитоплазматической стороне синаптических плазматических мембран [165]. Фосфорилирование GAP-43 является основным фактором его биохимической и физиологической активности. Белок GAP-43 состоит из 226 аминокислот с одним сайтом фосфорилирования на Ser41. Белок GAP-43 связывается кальмодулином, когда уровни  $\text{Ca}^{2+}$  низкие и, наоборот, высвобождается при повышении уровня  $\text{Ca}^{2+}$  [175]. Предполагают, что кальмодулин может действовать как негативный регулятор GAP-43 в периоды низкой активности в нейронах [182]. Одним из функциональных результатов GAP-43 во время зависимого от активности повышения уровней  $\text{Ca}^{2+}$ , когда он не связан с кальмодулином, может быть регуляция экзоцитоза и эндоцитоза, а также рециркуляция синаптических пузырьков [73] посредством взаимодействия с синаптофизином [111, 186], и SNAP-25 [95, 166].

Уже в зрелой ЦНС GAP-43 остается в структурах, о которых известно, что они обладают высокой пластичностью, таких как мозжечок (гранулярные клетки, но не клетки Пуркинье), неокортекс, гиппокамп [110].

В стволе ГМ и спинном мозге (например, спинномозговые двигательные нейроны [161, 162]) GAP-43 присутствует на всех уровнях, с более высокими концентрациями в шейном и грудном отделах [110].

В исследованиях *Vitkovic L.* и др. было показано, что GAP-43 является нейрон-специфическим белком (он был обнаружен в плазматических мембранах культивируемых астроцитов лабораторных крыс в неонатальном периоде) [179, 190]. *Casoli T.* и др., *Chao H.* и др. показали на лабораторных животных, что GAP-43 экспрессируется повсеместно в ЦНС на высоких уровнях в течение всего перинатального периода [138, 181].

Нейромодулин чаще всего выявляется в стволе головного мозга и спинном мозге (например, спинномозговые двигательные нейроны) с более высокими концентрациями преимущественно в шейном и грудном отделах [161, 162]. На клеточном уровне нейромодулин присутствует во всем теле нейрона на внутренней

поверхности конусов роста и отсутствует в дендритах и миелинизированных аксонах [78, 110].

Рассматривая механизмы действия GAP-43 на ЦНС, *Holahan M.R.* приводит данные, что нейромодулин способствует росту нейронов и пластичности нервных окончаний [108]. По-видимому, данный белок критически важен для стимуляции нервных отростков в нервно-мышечном соединении [170]. Данные *Morita S.* показали, что GAP-43 высоко экспрессируется в незрелых растущих аксональных терминалах с пониженной экспрессией в процессе созревания [127].

Экспрессия GAP-43 во взрослых обонятельных нейронах привела к появлению многочисленных первичных обонятельных аксонов с увеличенными окончаниями, что обеспечивает *in vivo* доказательство роли GAP-43 в формировании нервных волокон и определении морфологии аксонов [79].

Помимо структурного / нейронального повреждения, приводящего к реактивному прорастанию аксонов и связанных с ним повышений в GAP-43, процесс эксайтотоксичности может приводить к GAP-43-зависимому прорастанию независимо от повреждения нейронов [110].

Таким образом, согласно экспериментальным данным известно, что GAP-43 участвует в процессах нейрито- и синаптогенеза и является маркером развития и пластических процессов в ЦНС, т.к. наибольшая экспрессия его отмечена на этапе эмбрионального и раннего постнатального периодов развития [110]. Установлено, что сверхэкспрессия белка нейромодулина повышает способность нейронов спинальных ганглиев к регенерации в случае повреждения аксонов центральных двигательных нейронов, расположенных в спинном мозге, приводит к повышению способности к обучению у мышей [149], а разрушение гена GAP-43 приводит к гибели лабораторных животных вскоре после рождения вследствие нарушений в развитии нервной системы [75].

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС на развитие ВЖК.

Известно, что белки-аррестины, являясь адапторными белками, регулируют целый ряд биохимических процессов, действуя, в том числе, на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS),  $\beta$ -адренорецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком, [151]. Определение уровня  $\beta$ -аррестина-2 в настоящее время применяется в кардиологии для поиска новых лекарственных средств при лечении сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [51, 144].  $\beta$ -аррестин-2 стимулирует активность eNOS [43], поэтому можно предположить, что при возникновении суперэкспрессии белка  $\beta$ -аррестина-2 в крови увеличивается продукция NO.

Известно, что  $\beta$ -аррестин-2 в целом оказывает положительное влияние на миокард, поскольку он обладает антиапоптотическими и противовоспалительными эффектами, которые приводят к ослаблению неблагоприятного ремоделирования после инфаркта миокарда, одновременно стимулируя сократительную способность миокарда [144]. Однако данный факт справедлив только при увеличении продукции  $\beta$ -аррестина-2 в клетке [144, 164].

Уровни экспрессии  $\beta$ -аррестина дают заметное увеличение при рождении, что согласуется с вовлечением этих белков в процессы созревания мозга [52]. Проведено изучение  $\beta$ -arrestin-1 в головном мозге у новорожденных крыс при внутричерепных кровоизлияниях [36], установлено значение этого маркера в регуляции мозгового кровотока и в качестве маркера гипоксического стресса [113], у взрослых с тяжелыми дегенеративными изменениями головного мозга [120].

$\beta$ -аррестины, включая  $\beta$ -аррестин-1 и  $\beta$ -аррестин-2, экспрессируются на высоких уровнях в ЦНС и играют критическую роль в регуляции рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [93]. По сравнению с  $\beta$ -аррестином-1,  $\beta$ -аррестин-2 участвует в опосредованной агонист-зависимой интернализации и способствует быстрой рециркуляции GPCR [42]. В частности, было обнаружено, что  $\beta$ -аррестин-2 является важным регулятором трансдукции сигнала, опосредованного опиоидными рецепторами, посредством стимуляции десенсибилизации и интернализации рецепторов [42]. Он также играет роль в вознаграждении опиоидами, толерантности и анальгезии [183].

Исследования данных белков у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, а также исходов к году жизни, отсутствуют. Клинически неврологическая симптоматика у глубоко недоношенных, в том числе судорожная активность, уровень боли, не всегда чётко выявляются, имеются сложности в прогнозировании дальнейшего прогрессирования этой патологии.

В связи с этим изучение содержания нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных позволило бы не только углубить наши представления о патогенезе перинатального поражения ЦНС, но и, на основании выявленных особенностей, разработать новые диагностические критерии, спрогнозировать течение и развитие тяжелых форм перинатального поражения ЦНС.

#### **1.4 Влияние уровня боли на развитие и формирование перинатального поражения ЦНС**

Так как все глубоко недоношенные новорожденные нуждаются в уходе и лечении в условиях ОРИТН, им значительно чаще требуется проведение многочисленных диагностических и терапевтических манипуляций, многие из которых являются болезненными. Всё это происходит на фоне стресса, вызванного отлучением ребенка от матери. Роль длительного воздействия стресса и боли, которые испытывают глубоко недоношенные новорожденные в условиях ОРИТН, остается неясной и требует детального изучения. Несмотря на то, что ЦНС глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде находится в критическом периоде развития, очевидно, что такие дети способны к восприятию боли [33]. Учитывая, что порог тактильного восприятия ниже, а нисходящие тормозные пути незрелы, недоношенные дети, особенно глубоко недоношенные, еще более чувствительны к болевым воздействиям [187].

Вызывает интерес влияние воздействия боли на ранних этапах жизни новорожденных на долгосрочные последствия как для ГМ, так и для развития нервной системы в целом [5]. Экспериментальные исследования на животных

установили, что хронический стресс у матери во время беременности оказывает эксайтотоксическое повреждение головного мозга у новорожденных мышей [71]. Кроме того, несколько исследований, в которых были предприняты попытки создания условий, направленных на снижение стресса у недоношенных детей, продемонстрировали улучшение краткосрочных и долгосрочных исходов [46, 168]. Чрезмерная боль может изменить структуру и функцию развивающегося головного мозга у недоношенных детей, например, за счет сокращения белого вещества и подкоркового серого вещества [156]. Поэтому такие неблагоприятные воздействия могут быть связаны в последующем с изменением уровня IQ у детей школьного возраста, которое опосредовано микроструктурными изменениями головного мозга [102, 134]. Также исследования продемонстрировали, что недоношенные дети подвергаются воздействию многих потенциально стрессовых факторов, с повышенным воздействием которых в ОРИТН связаны уменьшение размеров головного мозга в лобной и теменных областях и изменения микроструктуры в височных долях [102, 134]. Нарушения в психомоторном развитии также были связаны с ранним воздействием стресса [134].

К сожалению, до сих пор в неонатологии не существует единого подхода к оценке уровня боли у новорожденных [33]. Поэтому, с целью изучения эффективности существующих методов клинической оценки боли, важны дальнейшие исследования. Введение в практику ОРИТН шкал оценки уровня боли, учитывающих ГВ, профиль неонатальных отделений (хирургический и др.), поможет объективизировать, а также минимизировать, уровень боли, что впоследствии улучшит исходы лечения и на более длительном отрезке времени улучшит качество жизни новорожденных [33].

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.И. Малышкина) в ОРИТН (заведующий отделением – С.Э. Филиппов) и в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующая отделением – д.м.н., профессор Т.В. Чаша). Исследование одобрено локальным Этическим комитетом (протокол № 1 от 09.12.2018 г.).

Всего в исследование было включено 129 глубоко недоношенных (срок гестации 25-31 недели 6 дней) новорожденных, удовлетворяющих критериям включения/исключения. Критерии включения – новорожденные, родившиеся на сроке гестации менее 32 недель. Критерии исключения: наличие врожденных пороков развития и хромосомных аномалий; наличие хирургической патологии, наличие внутриутробно диагностированных интра- и перивентрикулярных кровоизлияний, наличие родовой травмы, транспортировка новорожденного из другого лечебного учреждения, тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания ЦНС, гемолитическая болезнь новорожденного.

Обследование и лечение новорожденных проводилось согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», установленному приказом Минздрава России № 921н от 15 ноября 2012 г., а также в соответствии со статьей 76 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г., клиническими рекомендациями по неонатологии, методическому письму по первичной реанимации новорожденных в родильном зале от 21 апреля 2010 г. № 15-4/10/2-3204.

Все дети, вошедшие в исследование, имели перинатальное поражение ЦНС, клинически выражавшееся в виде различных неврологических синдромов. Диагноз ПП ЦНС устанавливался на основе данных нейросонографии и осмотра невролога, тяжесть определялась согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (РМАПО, 2000) [18]. В зависимости от наличия внутрижелудочных кровоизлияний в раннем неонатальном периоде

новорожденные подразделены на две группы. Первую группу (I) составил 81 ребенок с верифицированным ВЖК в раннем неонатальном периоде, вторую (II) – 48 глубоко недоношенных новорожденных без ВЖК в раннем неонатальном периоде. Также выделяли подгруппы, основанные на степени тяжести ВЖК: подгруппа 1 – дети с верифицированным ВЖК I ст. (60 детей), подгруппа 2 – дети с верифицированным ВЖК II ст. (16 детей), подгруппа 3 – дети с верифицированным ВЖК III-IV ст. (5 детей).

Для более точного прогнозирования ранних исходов у глубоко недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС все пациенты по исходам раннего неонатального периода были разделены на 3 подгруппы согласно критериям оценочной шкалы FATES (Feeding, Apgar, Tone, Extubation, Seizures) НIE Score [28, 159].

**Подгруппа А (n=33).** Критерии включения – дети с благоприятным ранним исходом: прекращение ИВЛ, экстубация до 7 суток жизни (168 часов жизни); перевод из ОРИТ до 7-х суток жизни (168 ч жизни); восстановление мышечного тонуса в соответствии со степенью зрелости и стабильное усвоение энтерального (в том числе зондового) питания до 7-х суток жизни (168 ч жизни); отсутствие необходимости в оксигенотерапии на момент перевода из ОРИТН; отсутствие судорог и другой выраженной патологической неврологической симптоматики на момент перевода из ОРИТН.

**Подгруппа Б (n=86).** Дети с неблагоприятным ранним исходом: необходимость продолжения ИВЛ и (или) эндотрахеальной интубации после 7-х суток жизни; отсутствие восстановления мышечного тонуса в соответствии со степенью зрелости и отсутствие стабильного усвоения энтерального (в том числе зондового) питания после 7-х суток жизни (168 ч жизни); необходимость в оксигенотерапии ( $\text{FiO}_2 > 0,3$ ) после 7 суток жизни; наличие судорог и (или) другой выраженной патологической неврологической симптоматики.

**Подгруппа В (n=10).** В раннем неонатальном периоде зафиксирован летальный исход.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

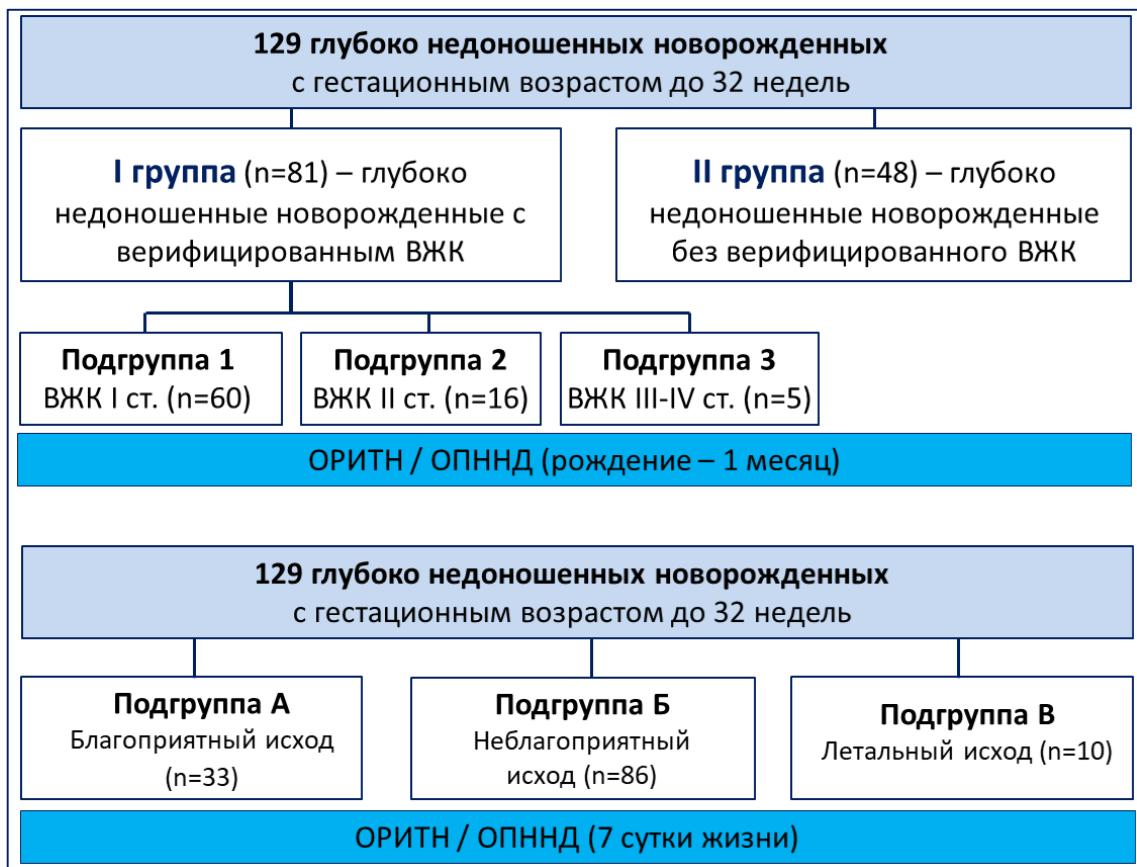


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На каждого ребенка заполнялась специально разработанная карта наблюдения, включающая данные анамнеза матери, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования новорожденного, диагноз, а также результаты биохимического исследования крови.

### Клинические методы исследования

Для анализа факторов риска формирования ПП ЦНС и ВЖК у новорожденных проведен анализ материнского анамнеза (экстрагенитальные заболевания у матери, акушерско-гинекологический анамнез) и клинических данных новорожденного. Сведения о матери получали путем выкопировки данных из обменной карты беременной (форма №113/у) и истории родов (форма №096/у).

Для оценки тяжести асфиксии всем глубоко недоношенным детям при рождении проводилась оценка по шкале В. Апгар (1952 г.), тяжесть дыхательных нарушений оценивалась по шкале Сильвермана-Андерсона (1956 г.). Реанимация новорожденных в родильном зале проводилась согласно методическому письму «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» [32], время реанимационных мероприятий учитывалось с рождения до стабилизации пациента и его готовности к транспортировке в ОРИТН. Всем детям в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии проводился общий медицинский осмотр, термометрия, аппаратный мониторинг SpO<sub>2</sub>, неинвазивное измерение артериального давления осциллометрическим способом, ЭКГ, контроль в динамике почасового диуреза. Кроме того, у всех глубоко недоношенных новорожденных оценивали терапию экзогенным сурфактантом, длительность респираторной поддержки, оценка тяжести состояния проводилась по шкале NEOMOD [76]. При диагностике ВЖК использовали классификацию Papile L. et al. [96]. Нейромышечное и физическое развитие оценивали по шкале J. Ballard. Для оценки физического развития при рождении использовались центильные критерии шкалы INTERGROWTH-21<sup>st</sup>. Оценка уровня боли у глубоко недоношенных новорожденных ежедневно проводилась с помощью модифицированной шкалы боли и дискомфорта у новорожденных EDIN6 (Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Né, 6) [77, 82]. Также ежедневно проводился подсчет количества манипуляций, выполняемых глубоко недоношенным новорожденным в раннем неонатальном периоде.

Введение препаратов экзогенного сурфактанта (порактант альфа) в ОРИТН проводилось всем новорожденным, находящимся на респираторной терапии СРАР или BiPhasic в первые 3–6 часов жизни при условии возрастающей потребности в FiO<sub>2</sub> до 0,35 у пациентов с ЭНМТ и до 0,4 у детей с ОНМТ в дозировке 200 мг/кг [7].

Повторное введение сурфактанта выполнялось глубоко недоношенным новорожденным в связи с дальнейшим прогрессированием дыхательной недостаточности в первые сутки жизни, в том числе, при переводе их на ИВЛ. В

обоих случаях сурфактант в дозировке 100 мг/кг вводился стандартным способом, через эндотрахеальную трубку, болюсно.

Всем новорожденным проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя общеклинические анализы крови и мочи, биохимические показатели (определение содержания общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, электролитного состава плазмы крови, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, прокальцитонина), рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости, нейросонографию, ЭХО-КГ, ультразвуковые обследования внутренних органов.

По показаниям на 2-3 сутки жизни проводилась амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ) с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейромонитор» с программным обеспечением «НейронСпектр.NET» (*ООО «Нейрософт», Россия*) в соответствии с имеющимися рекомендациями [13]. Для записи аЭЭГ использовались многоразовые чашечковые электроды, одноканальный монтаж (P3–P4). Перед началом исследования проверялся импеданс, отражающий качество контакта электрода с поверхностью кожи пациента, который, как правило, составлял от 0 до 20 кОм. Каждая запись длилась не менее 180 мин.

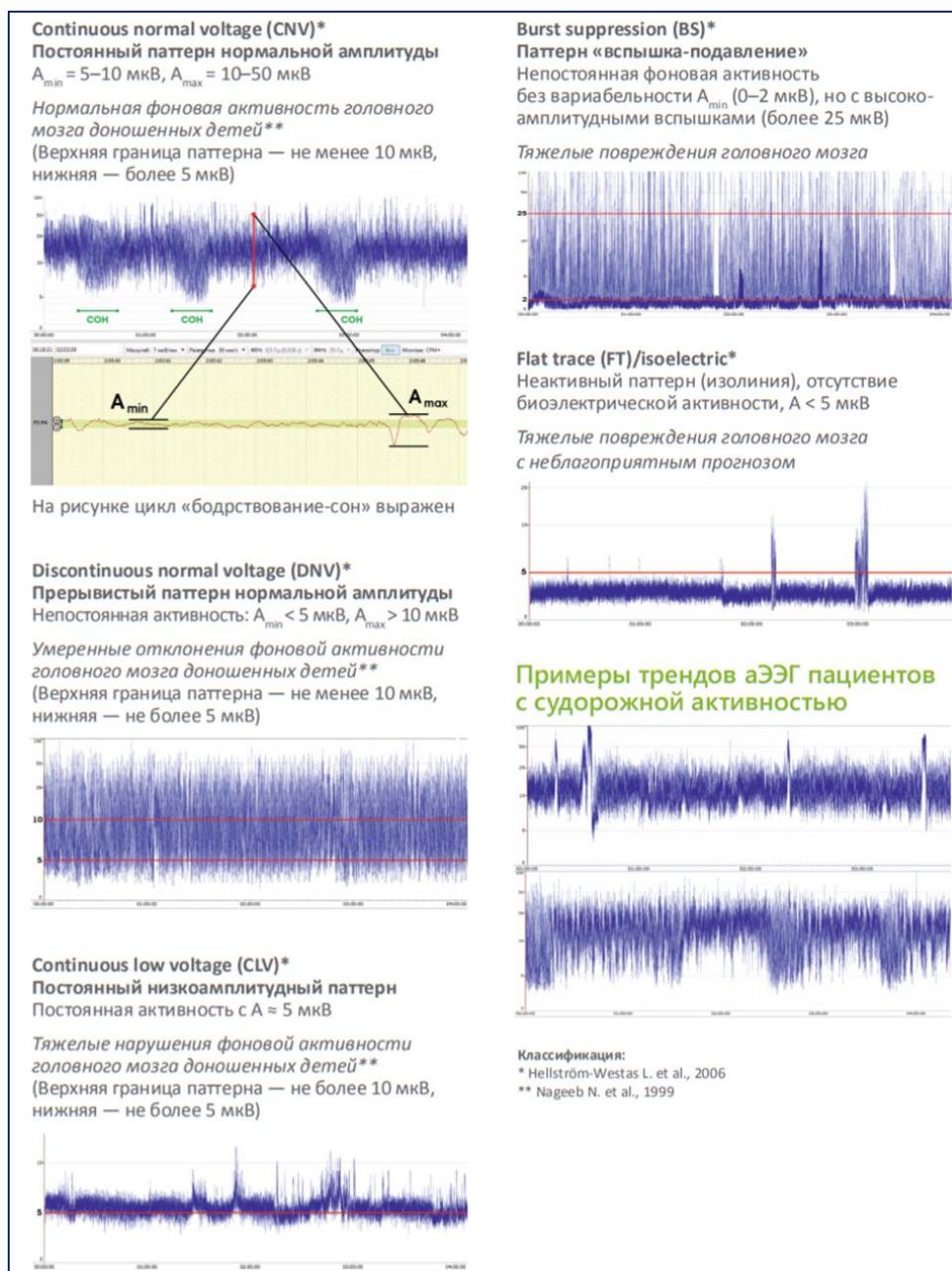


Рисунок 2 – Основные фоновые паттерны аЭЭГ

Всем новорожденным, включенным в исследование, согласно клиническим рекомендациям [25] проводилось доплерэхокардиографическое исследование в срок от 48 до 72 часов жизни. Группы были сопоставимы по основным показателям ЭХО-КГ и не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), также не было достоверной разницы между показателями у детей с различной степенью ВЖК ( $p > 0,05$ ). Также отметим, что не выявлено статистически значимых различий между группами по таким параметрам как ЧСС в первые сутки жизни ( $p > 0,05$ ).

Также были прослежены исходы к концу 1 месяца жизни у большинства новорожденных, включенных в исследование, путем выкопировки данных из медицинских карт детей (форма 026/у).

### **Биохимические методы исследования**

Лабораторное обследование проводилось однократно при включении глубоко недоношенных новорожденных в исследование и состояло из определения уровня нейромодулина в сыворотке крови (48 результатов в I группе, 35 – во II группе) и  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови (44 результата в I группе, 40 – во II группе).

Материалом для лабораторного исследования служила венозная кровь. Производился забор 0,6 мл венозной крови в 1 сутки жизни новорожденного. Все биохимические анализы выполнялись в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая – д.м.н. Кузьменко Г.Н.).

Определение концентрации нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 осуществлялось иммуноферментным методом на анализаторе «EL-808» (США) реагентами фирмы «Cloud-Clone Corp» (США) согласно методике к наборам. Кровь для определения нейромодулина центрифугировали в течение 20 минут при скорости 1000xg для получения сыворотки крови, для определения  $\beta$ -аррестина-2 продолжительность центрифугирования составляла 15 минут при скорости 3000xg. Результаты выражались в нг/мл.

Общий объем клинических, инструментальных и биохимических исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Общий объем клинических, инструментальных и биохимических исследований

Характер проведенных исследований	Количество проведенных исследований		Всего
	Группа I (n=81)	Группа II (n=48)	
1	2	3	4
Выкопировка данных из историй развития новорожденного (форма 097/у)	108	61	169
Выкопировка данных из медицинской карты (форма 026/у)	78	46	124
<i>Клинические методы</i>			
Оценка факторов социально-биологического анамнеза	81	48	129
Общее соматическое обследование новорожденных	567	336	903
Измерение антропометрических показателей: массы, длины, окружности головы	243	144	387
Центильная оценка массрастовых показателей по шкале INTERGROWTH-21 <sup>th</sup>	205	115	320
Оценка нервно-мышечной зрелости по шкале J. Ballard	81	48	129
Оценка тяжести состояния по шкале NEOMOD	567	336	903
Оценка уровня боли по шкале EDIN6	567	336	903
<i>Инструментальные методы</i>			
Исследование аЭЭГ	72	37	109
Оценка данных ЭХО-КГ	102	65	167
Оценка данных НСГ	160	100	260
Оценка данных УЗИ внутренних органов	81	48	129
<i>Биохимические методы</i>			
Забор крови на исследование	81	48	129

## Продолжение таблицы 1

Оценка результатов уровня нейромодулина	48	35	83
Оценка результатов уровня $\beta$ -аррестина-2	44	40	84
Всего:	3094	1871	4965

Данные исследований всех глубоко недоношенных новорожденных были проанализированы по группам в зависимости от ГВ (до и после 28 недель гестации), от наличия ВЖК к концу раннего неонатального периода (ВЖК 0-І ст., ВЖК ІІ ст., ВЖК ІІІ-ІV ст.), от исходов к концу раннего неонатального периода и к 1 месяцу жизни.

## Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью использования пакета прикладных программ Statistica 13.0 (*Statsoft Ink, США*), программы «Microsoft Excel 2010» (*Microsoft, США*). Количественные характеристики представлены в формате:  $Me [Q25%; Q75%]$  для непараметрических выборок,  $M \pm m$  для параметрических выборок. Проверка нормальности распределения значений признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Также применялись методы клинической эпидемиологии (расчет значений отношения шансов – ОШ (Odds Ratio (OR)), доверительного интервала (ДИ) при уровне значимости 95%) с использованием системы OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Для оценки дифференциально-диагностической ценности исследуемых показателей применялся ROC-анализ с помощью программы MedCalc v7.4.4.1. Результаты ROC-анализа оценивали по следующим параметрам: площадь под кривой AUC (area under ROC-curve), точность, чувствительность и специфичность. Значения AUC, согласно принятой шкале, расценивались следующим образом: AUC 0,9-1,0 – качество признака отличное;

при 0,8-0,9 – очень хорошее; при 0,7-0,8 – хорошее; при 0,6-0,7 – среднее; от 0,5 до 0,6 – неудовлетворительное.

Численные характеристики представлены в формате:  $Me [Q25%; Q75%]$  для непараметрических выборок,  $M \pm m$  для параметрических выборок. Для концентраций нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 отдельно рассчитывались референтные интервалы в формате  $Me [Q2,5%; Q97,5%]$  соответственно требованиям ГОСТ Р 53022.3-2008. Для оценки различий использовался критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова для несвязанных выборок, точный критерий Фишера для малых выборок. Достоверность различия двух зависимых выборок определялась с помощью критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛУБОКО НEDОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРажЕНИЕМ ЦНС

Под наблюдением находилось 129 глубоко недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, имеющих перинатальное поражение ЦНС. Все дети подразделены на две группы в зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде. Первую группу (I) составил 81 ребенок с верифицированным ВЖК в раннем неонатальном периоде, вторую (II) – 48 глубоко недоношенных новорожденных с доказанным отсутствием ВЖК в раннем неонатальном периоде.

### **3.1. Характеристика заболеваемости, течения беременности и родов у матерей обследованных детей**

У матерей глубоко недоношенных новорожденных обеих групп был оценен акушерско-гинекологический анамнез, характеристика экстрагенитальной патологии, течение настоящей беременности и родов.

**Таблица 2 – Возраст матерей, родивших глубоко недоношенных детей**

Показатели		Группы детей				Значимость различий, р
		I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК		
Возраст матери	Абс.	%	Абс.	%		
	До 18 лет	0	0,0	1	2,0	p > 0,05
	18-24 года	16	19,8	8	16,7	p > 0,05
	25-29 лет	18	22,2	17	35,4	p > 0,05
	30-34 года	23	28,4	11	22,9	p > 0,05
	35 и более	24	29,6	11	22,9	p > 0,05
18-29 лет		34	42,0	25	52,1	p > 0,05
30 лет и старше		47	58,0	22	45,8	p > 0,05
Возраст матери, Ме [Q25%; Q75%]		30,0 [26,0; 35,0]		29,0 [26,0; 34,0]		p > 0,05

Статистически значимых различий в среднем возрасте матерей, родивших глубоко недоношенных детей, в данном исследовании не выявлено, средний возраст матери составил 30 [26; 35] лет (таблица 2). При изучении возрастных групп матерей обследуемых детей выявлено, что количество матерей с возрастом 30 лет и старше больше в группе у детей с ВЖК, развившимися в раннем неонатальном периоде, чем в группе без ВЖК (58,0% против 45,8%;  $p > 0,05$ ).

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие в анамнезе, рубец на матке, миома матки, вагиниты и др.) был у 85 (63%) женщин (I группа – 63,2%; II группа – 62,5%,  $p > 0,05$ ). Экстрагенитальная патология выявлена практически у всех женщин: 104 (77%) женщин (I группа – 73,6%; II группа – 83,3%,  $p > 0,05$ ).

Таблица 3 – Характеристика экстрагенитальной патологии у матерей обследуемых новорожденных

Данные анамнеза	Группы детей				Значимость различий, р	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	Абс.	%	Абс.	%		
Анемия	25	30,9	12	25	$p > 0,05$	
Гипертензивные расстройства	9	11,1	5	10,4	$p > 0,05$	
Ожирение	8	9,9	2	4,2	$p > 0,05$	
Гестационный сахарный диабет	8	9,9	4	8,3	$p > 0,05$	
Хронические заболевания почек	7	8,6	7	14,6	$p > 0,05$	
Хронические заболевания органов пищеварения	5	6,2	4	8,3	$p > 0,05$	
Хронические заболевания ЛОР-органов	1	1,2	2	4,2	$p > 0,05$	

Данные анамнеза экстрагенитальной патологии матерей обследуемых новорожденных (таблица 3) статистически значимо не различались среди групп

( $p>0,05$ ), наибольший процент патологии составили: анемия (железодефицитная и смешанной этиологии) – у 37 (28,7%) женщин, хронические заболевания почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь) – у 14 (10,9%) женщин, хронические заболевания органов пищеварения (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь 12-перстной кишки) – у 9 (7,0%) женщин, гипертензивные расстройства – у 14 (10,8%) женщин.

Анализируя характеристики течения настоящей беременности у матерей обследуемых новорожденных, статистически значимых различий не было выявлено (таблица 4). Стоит отметить, что в I группе 75,3% настоящих беременностей были повторными ( $Me\ 3 [1,5; 5]$  беременностей), наиболее часто течение беременности осложнялось наличием плацентарной недостаточности (32,0%) и синдромом задержки развития плода (25,9%).

Таблица 4 – Характеристика и особенности течения настоящей беременности у матерей обследуемых новорожденных

Характеристика течения беременности	Группы детей				Значимость различий, $p$	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	
Беременность первая	20	24,7	16	33,3	$p > 0,05$	
Беременность повторная	61	75,3	32	66,7	$p > 0,05$	
Преэклампсия	10	12,3	8	16,7	$p > 0,05$	
Многоводие	3	3,7	3	6,3	$p > 0,05$	
Маловодие	7	8,6	4	8,3	$p > 0,05$	
Угроза прерывания	9	11,1	9	18,7	$p > 0,05$	
<b>Плацентарная недостаточность</b>	<b>26</b>	<b>32,0</b>	<b>24</b>	<b>50,0</b>	<b><math>p = 0,043</math></b>	
Кольпит	13	16,0	7	14,6	$p > 0,05$	
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	5	6,2	1	2,0	$p > 0,05$	

## Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
ОРВИ при беременности	10	12,3	5	10,4	$p > 0,05$
Синдром задержки развития плода	21	25,9	19	39,6	$p > 0,05$

Из патологий, осложняющей течение настоящей беременности, у женщин II группы статистически значимо чаще встречалась плацентарная недостаточность ( $p=0,043$ ). Данный фактор снижал риск возникновения ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ОШ=0,4727 (ДИ 0,227 – 0,984). Синдром задержки развития плода также являлся фактором, который снижает риск возникновения ВЖК у глубоко недоношенных детей (ОШ=0,5342 (ДИ 0,249 – 1,145)), но был статистически не значим ( $p=0,10$ ).

Родоразрешение путем операции кесарево сечение проведено у большинства женщин (98 (72,6%) женщин); самопроизвольные роды зарегистрированы у 37 женщин (37,4%). Все роды в данном исследовании – преждевременные (до 32 недель гестации). Краткая характеристика течения родов представлена в таблице 5. Значимых различий среди групп выявлено не было. Медиана количества родов у женщин, исследуемых детей I группы – 2 [1; 2].

Таблица 5 – Характеристика и особенности течения родов у матерей обследуемых новорожденных

Характеристика родов	Группы детей				Значимость различий, р	
	I – ВЖК (n=81)		II – без ВЖК (n=48)			
	Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	
Первые роды	36	44,4	21	43,8	$p > 0,05$	
Повторные роды	45	55,5	27	56,3	$p > 0,05$	
Многоплодная беременность	11	13,6	9	18,8	$p > 0,05$	

## Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Длительный безводный промежуток	21	25,9	10	20,8	$p > 0,05$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	7	8,6	2	4,2	$p > 0,05$
Операция кесарева сечения	56	69,1	39	81,3	$p > 0,05$

Антенатальная профилактика РДС плода проводилась соответственно клиническим рекомендациям [7]. Профилактика РДС плода во II группе статистически значимо чаще была проведена полностью в сравнении с I группой ( $p=0,013$ ) (таблица 6). Напротив, антенатальная профилактика не проводилась значимо чаще в I группе, чем во II группе ( $p=0,025$ ).

Таблица 6 – Антенатальная профилактика РДС плода

Антенатальная профилактика	Группы детей				Значимость различий, р	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	Абс.	%	Абс.	%		
<b>Не проведена</b>	<b>38</b>	<b>46,9</b>	<b>13</b>	<b>27,1</b>	<b><math>p = 0,025</math></b>	
Проведена частично	20	24,7	11	22,9	$p > 0,05$	
<b>Проведена полностью</b>	<b>23</b>	<b>28,4</b>	<b>24</b>	<b>50,0</b>	<b><math>p = 0,013</math></b>	

При статистической обработке данных выявлено, что отсутствие проведения антенатальной профилактики РДС является значимым фактором риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ=2,379 (ДИ 1,1 – 5,148),  $p=0,025$ ). Антенатальная профилактика РДС плода (табл. 6) во II группе статистически значимо чаще была проведена полностью в сравнении с I группой (ОШ=0,396 (ДИ 0,188 – 0,834);  $p=0,013$ ).

Таким образом, большинство матерей, родивших глубоко недоношенных детей вне зависимости от наличия ВЖК, имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, а также различную экстрагенитальную патологию. Большинство женщин имели осложненное течение беременности и осложненное течение родов. Для матерей глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК, развившимися в раннем неонатальном периоде, характерно отсутствие антненатальной профилактики РДС, что является значимым фактором риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $\text{ОШ}=2,379$  (ДИ 1,1 – 5,148),  $p=0,025$ ). И наоборот, плацентарная недостаточность снижает риск возникновения ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $\text{ОШ}=0,472$  (ДИ 0,227 – 0,984)).

### **3.2 Клинико-функциональная характеристика новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде**

В исследование включено 129 новорожденных, из них 65 (50,4%) мальчиков и 64 (49,6%) девочки ( $p>0,05$ ). Характеристика новорожденных, включенных в исследование, представлена в таблицах 7-10. Подгруппы детей по гестационному возрасту (25-27 недель, 28-29 недель, 30-31 неделя) представлены с учетом дальнейшего распределения среди них результатов биохимических маркеров. Группы новорожденных были сопоставимы по гестационному возрасту (29 [27; 30] и 30 [28,5; 30,5] недель соответственно,  $p> 0,05$ ) (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение детей по гестационному возрасту

Гестационный возраст	Группы				Значимость различий, $p$	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	абс.	%	абс.	%		
1	2	3	4	5	6	

## Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
ГВ группы, Me [Q25%; Q75%], недели	29 [27; 30]		30 [28,5; 30,5]		p > 0,05
25 недель 0 дней – 27 недель 6 дней					
Количество детей, n	23	28,4	7	14,6	p > 0,05
Me [Q25%; Q75%], недели	27 [26; 27]		26 [25; 27]		p > 0,05
28 недель 0 дней – 29 недель 6 дней					
Количество детей, n	24	29,6	15	31,2	p > 0,05
Me [Q25%; Q75%], недели	29 [28; 29]		29 [28; 29]		p > 0,05
30 недель 0 дней – 31 неделя 6 дней					
Количество детей, n	34	42,0	26	54,2	p > 0,05
Me [Q25%; Q75%], недели	30 [30; 31]		30 [30; 31]		p > 0,05

Масса тела наблюдаемых глубоко недоношенных новорожденных составила 1200 [960; 1420] г, длина тела – 37 [34; 39] см, окружность головы – 27 [25; 28] см и окружность груди – 24 [22; 25] см. Группы были сопоставимы по массо-ростовым показателям при рождении. Характеристики физического развития по группам представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Клиническая характеристика глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование

Показатели	Группы обследованных детей		Значимость различий, p
	I (n=81) – ВЖК	II (n=48) – без ВЖК	
1	2	3	4
Мужской/женский пол, n	41/40	24/24	p > 0,05
Масса, г	1200 [950; 1420]	1220 [965; 1425]	p > 0,05
Длина, см	37,0 [33,0; 39,5]	37,0 [34,0; 39,0]	p > 0,05
Окружность головы, см	27,0 [25,0; 28,0]	27,0 [25,5; 28,0]	p > 0,05
Окружность груди, см	24,0 [22,0; 25,0]	24,0 [23,0; 25,0]	p > 0,05
Дети с СЗРП, n (%)	21 (25,9%)	19 (39,6%)	p > 0,05
Дети с ЭНМТ, n (%) в т.ч. с СЗРП, n (%)	32 (39,5%) <b>12 (37,5%)</b>	17 (35,4%) <b>14 (73,7%)</b>	p > 0,05 <b>p = 0,002</b>

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Дети с ОНМТ, n (%) в т.ч. с СЗРП , n (%)	37 (45,7%) 9 (24,3%)	26 (54,2%) 5 (26,3%)	p > 0,05 p > 0,05
Дети с НМТ, n (%) в т.ч. с СЗРП , n (%)	12 (14,8%) 0 (0%)	5 (10,4%) 0 (0%)	p > 0,05 –

По результатам исследования выявлено, что у 31% детей имеет место синдром задержки внутриутробного развития, между группами значимых различий не выявлено. Статистически значимо чаще синдром задержки внутриутробного развития встречался у детей II группы с массой тела <1000 г ( $p=0,002$ ).

При рождении все дети оценивались по шкале В. Апгар (таблица 9). Медиана 1-ой оценки, выставляемой в конце первой минуты жизни, в группе у детей, где впоследствии сформировалось ВЖК, составила 4 [3; 5] балла, что статистически значимо меньше, чем у детей II группы ( $p=0,039$ ). Тяжелая асфиксия встречалась у детей с ВЖК в 27,2% случаев, против 12,5% у детей без ВЖК (таблица 9) ( $p=0,036$ ). Наличие тяжелой асфиксии при рождении в данном исследовании являлось статистически значимым фактором риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $ОШ=2,776$  (ДИ 1,039 – 7,413;  $p=0,018$ ). Оценка в конце 5-ой минуты по шкале Апгар между группами не различалась.

Таблица 9 – Оценка по шкале В. Апгар глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование

Оценка по шкале Апгар	Группы обследованных детей				Значимость различий, p	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	абс.	%	абс.	%		
1	2	3	4	5	6	

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
1-ая оценка (конец 1-ой минуты)					
Ме [Q25%; Q75%], баллы		4 [3; 5]	4 [4; 5]		<b>p=0,039</b>
≤ 3 баллов, n	23	27,2	6	12,5	<b>p=0,036</b>
4–7 баллов, n	58	72,8	42	87,5	<b>p=0,036</b>
2-ая оценка (конец 5-ой минуты)					
Ме [Q25%; Q75%], баллы		6 [5; 6]	6 [5; 6]		<b>p &gt; 0,05</b>
≤ 5 баллов, n	34	42,0	14	29,2	<b>p &gt; 0,05</b>
≥ 6 баллов, n	47	58,0	34	70,8	<b>p &gt; 0,05</b>

Напротив, в состоянии умеренной асфиксии значимо чаще рождались глубоко недоношенные новорожденные, у которых в последствии не сформировалось ВЖК ( $p=0,036$ ). При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость между степенью ВЖК и оценкой по шкале Апгар в конце 1 минуты ( $r = -0,28$ ;  $p=0,011$ ), а также с оценкой по шкале Апгар в конце 5 минуты ( $r = -0,27$ ;  $p=0,013$ ). Все выше установленные факторы согласуются с литературными данными [150].

При оценке дыхательных нарушений в первые минуты жизни по шкале Сильвермана-Андерсона (таблица 10) выявлено, что у глубоко недоношенных новорожденных первой группы значимо чаще было большее количество баллов в оценке дыхательных нарушений ( $p=0,010$ ), следовательно, эти дети чаще демонстрировали умеренную и тяжелую дыхательную недостаточность.

Таблица 10 – Степень дыхательной недостаточности, оценка первичных реанимационных мероприятий и потребность в респираторной поддержке у глубоко недоношенных новорожденных при рождении

	Группы обследованных	Значимость
--	----------------------	------------

Показатели	детей		различий, р	
	I (n=81) – ВЖК	II (n=48) – без ВЖК		
Оценка по шкале Сильвермана-Андерсона	2-3 балла, n (%)	3 (3,7%)	1 (2,1%)	p > 0,05
	4-6 баллов, n (%)	59 (72,8%)	43 (89,6%)	p > 0,05
	>6 баллов, n (%)	19 (23,5%)	4 (8,3%)	p > 0,05
	Me [Q25%; Q75%], баллы	6 [5; 6]	5 [5; 6]	<b>p = 0,010</b>
Выполнение интубации трахеи с последующей ИВЛ, n		18 (22,2%)	11 (22,9%)	p > 0,05
Общее время ИВЛ в родовом зале, мин		9 [8; 13]	9 [6; 10,5]	p > 0,05
СРАР, n		59 (72,8%)	36 (75,0%)	p > 0,05
Общее время СРАР в родовом зале, мин		5 [4,5; 9]	5 [4,5; 5]	p > 0,05
Дополнительный O <sub>2</sub> , n		47 (58%)	20 (41,7%)	p > 0,05
FiO <sub>2</sub> max при проведении респираторной поддержки в родильном зале		0,25 [0,21; 0,30]	0,21 [0,21; 0,40]	p > 0,05
Время первичных реанимационных мероприятий, мин		10 [5; 10]	5 [5; 10]	<b>p = 0,011</b>

При анализе первичной реанимационной помощи в родовом зале выявлено, что у детей, у которых в раннем неонатальном периоде сформировалось ВЖК, время проведения первичных реанимационных мероприятий статистически значимо большее, чем у детей без ВЖК (p=0,011), по причине увеличения объема помощи (ИВЛ через лицевую маску, интубация трахеи, подбор необходимой концентрации кислорода). Стоит отметить, что 3 (3,7%) пациентам с НМТ в I группе и 1 (2,1%) пациенту во II группе не требовалось проведение респираторной поддержки. В проведении непрямого массажа сердца и введении медикаментов при проведении первичной реанимации в родильном зале не нуждался ни один ребенок из обеих групп.

По результатам анализа структуры клинических диагнозов (таблица 11) группы были сопоставимы по наличию той или иной патологии.

Таблица 11 – Структура нозологических форм у глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование

Нозологические формы	Группы детей				Значимость различий, р	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	Абс.	%	Абс.	%		
Перинатальное поражение ЦНС (Р 91.0)	81	100	48	100	–	
Патология респираторной системы, в т.ч.:	81	100	48	100	p > 0,05	
РДСН (Р 22.0)	42	51,9	21	43,8	p > 0,05	
Врожденная пневмония (Р 23.9)	45	55,6	27	56,3	p > 0,05	
Гематологические нарушения, в т.ч.:	50	61,7	25	52,1	p > 0,05	
Анемия недоношенных (Р 61.2)	50	61,7	25	52,1	p > 0,05	
Желудочно-кишечное кровотечение (Р 54.3)	6	7,4	5	10,4	p > 0,05	
Легочное кровотечение (Р 26)	3	3,7	1	2,1	p > 0,05	
Гипербилирубинемия (Р 59)	26	32,1	15	31,2	p > 0,05	
Сочетание двух нозологических форм	0	0	11	22,9	<b>p=0,002</b>	
Сочетание трёх нозологических форм	15	18,5	22	45,8	<b>p=0,002</b>	
Сочетание четырёх нозологических форм	45	55,6	10	20,8	<b>p=0,002</b>	
Сочетание пяти и более нозологических форм	21	25,9	5	10,4	<b>p=0,034</b>	

При подсчете количества нозологий выявлено, что статистически значимо большее количество заболеваний зарегистрировано у детей I группы ( $p=0,002$ ). Это может объясняться изначальным формированием групп с наличием (I группа) либо отсутствием ВЖК (II группа).

Наиболее часто встречающейся патологией, кроме церебральных и респираторных нарушений, была анемия недоношенных различной тяжести (50 (61,7%) и 25 (52,1%) случаев соответственно,  $p>0,05$ ). Наиболее тяжелыми проявлениями геморрагического синдрома являлись: желудочно-кишечное кровотечение – 11 (8,5%) случаев и легочное кровотечение – 4 (3,1%) случая среди пациентов обеих групп. Гипербилирубинемия сопровождала в общей сложности 41 (31,8%) клинический случай без значимых различий в группах.

У всех глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование, было диагностировано перинатальное поражение ЦНС. При первичном осмотре невролога в условиях ОРИТН на 2-3 сутки жизни выявлены следующие синдромы: синдром угнетения, гипервозбудимости, вегето-висцеральных нарушений, гипертензионно-гидроцефальный синдром (рисунок 12).

Таблица 12 – Ведущие синдромы поражения ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование

Ведущие синдромы	Группы обследованных детей				Значимость различий, $p$	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	абс.	%	абс.	%		
Синдром угнетения	74	91,4	44	91,7	$p > 0,05$	
Синдром вегетативно-висцеральных расстройств	72	88,9	40	83,3	$p > 0,05$	
Синдром гипервозбудимости	7	8,6	4	8,3	$p > 0,05$	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	8	9,9	5	10,4	$p > 0,05$	
Сочетание синдромов перинатального поражения ЦНС	70	86,4	37	77,1	$p > 0,05$	

Группы не были различны по ведущим клиническим проявлениям неврологического дефицита ( $p>0,05$ ). Отмечается преобладание в обеих группах

синдромов угнетения нервной системы (91,5%) и вегетативно-висцеральных нарушений (мраморность кожных покровов, вариабельность ЧСС и АД, нарушения терморегуляции и др.) (86,8%). Большее количество пациентов имело сочетание нескольких неврологических синдромов ( $p > 0,05$ ).

Структура перинатальных поражений ЦНС представлена в таблице 13. У большинства пациентов, включенных в исследование, установлен диагноз «Церебральная ишемия II ст.» (114 (88,4%) случаев), у 15 (11,6%) детей – «Церебральная ишемия III ст.». Диагноз устанавливался согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (РАСМП, 2000). Отметим, что по тяжести церебральной ишемии группы были сопоставимы. Как видно из данных, представленных в таблице 13, большинство глубоко недоношенных новорожденных (74,1%) имеют ВЖК I ст., 19,7% детей имеют ВЖК II ст. и 6,2% детей – тяжелые ВЖК.

Таблица 13 – Структура перинатальных поражений ЦНС у обследованных новорожденных

Перинатальное поражение ЦНС	Группы обследованных детей				Значимость различий, р	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	абс.	%	абс.	%		
<b>Церебральная ишемия</b>						
Церебральная ишемия II ст.	71	87,7	43	89,6	$p > 0,05$	
Церебральная ишемия III ст.	10	12,3	5	10,4	$p > 0,05$	
<b>Внутрижелудочковые кровоизлияния</b>						
ВЖК I ст.	60	74,1	0	0		
ВЖК II ст.	16	19,7	0	0		
ВЖК III-IV ст.	5	6,2	0	0		

Время возникновения ВЖК и его тяжесть представлены в таблице 14. ВЖК I и II степеней были диагностированы в первые трое суток жизни. ВЖК III-IV ст.

были верифицированы у новорожденных на 4 и 5 сутки жизни, при этом изначально у таких детей в 100% случаев к концу вторых суток жизни регистрировалось ВЖК I степени.

Таблица 14 – Время верификации и тяжесть ВЖК у обследованных новорожденных

Время верификации ВЖК (n, (%))	Внутрижелудочковые кровоизлияния		
	ВЖК I ст. (n=60)	ВЖК II ст. (n=16)	ВЖК III-IV ст. (n=5)
Конец 1-ых суток жизни (n=20 (24,7%))	18	2	0
2 сутки жизни (n=35 (43,2%))	31	4	0
3 сутки жизни (n=21 (25,9%))	11	10	0
4 сутки жизни (n=2 (2,4%))	0	0	2
5 сутки жизни (n=3 (3,7%))	0	0	3

Для более подробной характеристики глубоко недоношенных новорожденных соответственно тяжести ВЖК данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика глубоко недоношенных новорожденных в соответствии с тяжестью ВЖК и их потребность в респираторной поддержке

Показатели	Внутрижелудочковые кровоизлияния			p 1-2	p 1-3
	ВЖК I ст. (n=60)	ВЖК II ст. (n=16)	ВЖК III-IV ст. (n=5)		
1	2	3	4	5	6
Масса, г	1225 [975; 1455]	995 [960; 1160]	780 [490; 820]	0,047	0,026

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6
ГВ, недели	29,0 [27,5; 30,0]	28,5 [27,5; 29,5]	26,0 [25,0; 27,0]	>0,05	0,021

Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	4 [4; 5]	3 [2; 4,5]	4 [2; 4]	0,022	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	6 [5; 6]	5 [4; 6]	6 [4; 6]	0,015	>0,05
Длительность респираторной поддержки, ч	72 [50; 120]	255 [114; 359]	345 [200; 624]	<0,001	0,010
СРАР/ИВЛ, n	47/13	5/11	0/5		
Длительность пребывания в ОРИТн, сутки	10 [7; 14]	13 [11,5; 20]	26 [19; 29]	0,003	0,009
Летальный исход, n	6 (10%)	0 (0%)	2 (40%)		

Статистически значимых различий между детьми с ВЖК I ст. и отсутствием таковых по представленным показателям в таблице 15 не обнаружено. У детей с ВЖК I ст. и ВЖК II ст. выявлены значимые различия по всем показателям, кроме гестационного возраста. Однако обращает на себя внимание 10% летальность у детей с ВЖК I ст., что может быть объяснено наличием тяжелой основной патологии, не оказавшей влияния в раннем неонатальном периоде на ЦНС глубоко недоношенных новорожденных. У детей с ВЖК III-IV ст. данная патология являлась главной причиной летальных исходов.

Патология респираторной системы с наличием различной степени дыхательной недостаточности также была диагностирована у 100% пациентов. При анализе патологий дыхательной системы значимых различий выявлено не было. В большинстве случаев к дыхательным нарушениям приводят РДСН и врожденная пневмония. Из осложнений данных нозологий в ряде случаев к тяжелой дыхательной недостаточности приводит синдром утечки воздуха. В таблице 16 представлена структура дыхательных расстройств в зависимости от степени ВЖК.

Таблица 16 – Структура дыхательных расстройств в зависимости от степени ВЖК у обследованных новорожденных

Дыхательные расстройства	Новорожденные дети				p	
	II группа	I группа – Внутрижелудочковые кровоизлияния				
		ВЖК нет (n=48)	ВЖК I ст. (n=60)	ВЖК II ст. (n=16)		
		1	2	3		
РДСН		21 (44%)	40 (66,7%)	2 (12,5%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> = 0,008
Врожденная пневмония		27 (56%)	26 (43,3%)	14 (87,5%)	5 (100%)	p <sub>1-3</sub> = 0,012 p <sub>2-3</sub> = 0,002 p <sub>2-4</sub> = 0,001
Синдром утечки воздуха		2 (4,1%)	1 (1,7%)	1 (6,3%)	0 (0%)	–

РДСН в структуре дыхательных расстройств доминировал в подгруппе у детей с ВЖК I ст. ( $p=0,008$ ). Врожденная пневмония преобладала у детей, у которых сформировалось ВЖК II ст. и выше ( $p=0,002$ ). Синдром утечки воздуха встречался в единичных случаях, различий среди групп и подгрупп выявлено не было.

Всем детям, включенным в исследование, в условиях ОРИТН в раннем неонатальном периоде проводилась респираторная поддержка. Виды респираторной поддержки представлены в таблице 17. Стоит отметить, что способы респираторной терапии и их комбинации применялись согласно соответствующим клиническим рекомендациям [7]. Статистически значимых различий между двумя группами детей по способам респираторной поддержки выявлено не было ( $p> 0,05$ ). Однако установлено, что детям с ВЖК II ст. и выше значительно чаще, чем детям с ВЖК I ст., проводилась ИВЛ ( $p=0,001$ ), и напротив, детям без ВЖК и с ВЖК I ст. статистически значимо чаще проводилась

респираторная поддержка СРАР/BiPhasic + O<sub>2</sub> в сравнении с новорожденными с верифицированными ВЖК II ст. и выше ( $p=0,001$ ).

Таблица 17 – Способы респираторной поддержки у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС

Группы	Способы респираторной поддержки		p <sub>1-2</sub>
	СРАР/BiPhasic + O <sub>2</sub>	СРАР/BiPhasic + ИВЛ + O <sub>2</sub>	
	1	2	
<b>Группа I (n=81)</b>	52 (64,2%)	26 (32,1%)	p > 0,05
ВЖК I ст. (n=60)	49 (81,7%)	10 (16,7%)	<b>p=0,001</b>
ВЖК II ст. (n=16)	3 (18,7%)	11 (68,8%)	<b>p=0,001</b>
ВЖК III ст. (n=5)	0 (0%)	5 (100%)	<b>p=0,003</b>
<b>Группа II (n=48)</b>	36 (75,0%)	11 (22,9%)	p > 0,05
ВЖК нет			
p I группа – II группа	p > 0,05	p > 0,05	
p ВЖК нет – ВЖК I ст.	p > 0,05	p > 0,05	
p ВЖК нет – ВЖК II ст.	<b>p=0,001</b>	p > 0,05	
p ВЖК нет – ВЖК III ст.	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	
p ВЖК I ст. – ВЖК II ст.	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	
p ВЖК I ст. – ВЖК III ст.	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	
p ВЖК II ст. – ВЖК III ст.	p > 0,05	p > 0,05	

Сравнивая между собой способы респираторной поддержки, установлено, что в подгруппе с ВЖК I ст. значимо чаще проводилось СРАР, чем ИВЛ ( $p=0,001$ ), в подгруппе с ВЖК II ст. значимо чаще проводилась ИВЛ, чем СРАР-терапия ( $p=0,001$ ), в подгруппе с ВЖК III ст. все дети находились на ИВЛ (n=5 (100%)). Высокочастотная осцилляторная ИВЛ применялась в обеих группах без

статистически значимых различий. Проведение традиционной ИВЛ является значимым фактором риска развития ВЖК II ст. и выше (ОШ=21,59 (ДИ 5,753 – 81,000),  $p=0,001$ ).

Заместительная терапия экзогенным сурфактантом проводилась согласно клиническим рекомендациям [7]. Использовались стандартный способ введения сурфактанта в дополнительный порт ЭТТ у пациентов на ИВЛ, методика INSURE (Intubation–Surfactant–Extubation) и LISA (Less Invasive Surfactant Administration) (Таблица 18). Выявлено, что в каждой группе, практически в половине случаев, выполнялось введение экзогенного сурфактанта (49,4% в I группы против 47,9% во II группе). Менее инвазивное введение сурфактанта (LISA) проводилось статистически значимо чаще детям II группы ( $p=0,010$ ) и являлось фактором, способствующим снижению развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (ОШ=0,275 (ДИ 0,099 – 0,761)).

Таблица 18 – Способы введения сурфактанта у детей с перинатальным поражением ЦНС

Показатели	Группы обследованных детей				Значимость различий, $p$	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	абс.	%	абс.	%		
1	2	3	4	5	6	
Стандартный, инвазивный метод в т.ч. повторно:	30 11	58,8 21,5	10 3	38,5 11,5	$p > 0,05$ $p > 0,05$	

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6
INSURE	10	19,6	3	11,5	$p > 0,05$
LISA	11	21,6	13	50,0	<b><math>p=0,010</math></b>
ВСЕГО	51	62,9	26	47,9	$p > 0,05$

Повторное введение экзогенного сурфактанта требовалось в 11 (13,6%) случаях у детей I группы и в 3 (6,2%) случаях у детей II группы ( $p > 0,05$ ).

Нами проанализированы режимы ИВЛ и основные показатели респираторного статуса: среднее давление в дыхательных путях (MAP – Mean Airway Pressure, см вод.ст.), фракция кислорода во вдыхаемой смеси ( $\text{FiO}_2$ ), экспираторный дыхательный объем (Vte – Volume tidal expiratory, мл/кг). Именно эти составляющие определяют степень агрессии респираторной терапии и могут играть значительную роль в возникновении ВЖК, ассоциированных с ИВЛ.

Выбор режима ИВЛ подбирался для каждого ребенка индивидуально в зависимости от тяжести патологии, определяющей потребность в ИВЛ, и нарушений газового состава крови. Выявлено, что дети, нуждающиеся в проведении принудительной ИВЛ («IMV/IPPV») статистически значимо чаще имели ВЖК (ОШ=10,0 (ДИ 1,114 – 89,76);  $p=0,010$ ). Однако в большинстве случаев у глубоко недоношенных детей, включенных в исследование, применялась пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению (Pressure Controlled Ventilation) в режимах «Assist Control», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Pressure support ventilation», либо вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) в режимах «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee + Pressure support ventilation». Пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению не являлась статистически значимым фактором риска развития ВЖК (ОШ=2,3 (ДИ 0,208 – 25,66);  $p=0,487$ ), а вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) значимо снижала риск формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ=0,139 (ДИ 0,025 – 0,779);  $p=0,016$ ).

Сводные показатели респираторного статуса детей обеих групп, находящихся на ИВЛ, представлены в таблице 19, значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 19 – Основные показатели респираторного статуса у глубоко недоношенных новорожденных, находящихся на ИВЛ

Группы	Показатели		
	MAP, см вод. ст.	FiO <sub>2</sub> max	Vte, мл/кг
Группа I	9,0 [8,0; 10,0]	0,4 [0,3; 0,6]	6,0 [5,0; 7,0]
ВЖК I ст.	9,0 [8,0; 10,5]	0,42 [0,3; 0,65]	6,0 [5,5; 7,0]
ВЖК II ст.	8,0 [8,0; 10,0]	0,4 [0,3; 0,9]	6,0 [5,0; 6,0]
ВЖК III ст.	10,0 [10,0; 10,5]	0,70 [0,37; 1,0]	7,0 [6,5; 7,5]
Группа II	9,0	0,5	6,0
ВЖК нет	[8,5; 10,5]	[0,3; 0,6]	[5,0; 7,5]
p I группа – II группа	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
p ВЖК нет – ВЖК I ст.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
p ВЖК нет – ВЖК II ст.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
p ВЖК нет – ВЖК III ст.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
p ВЖК I ст. – ВЖК II ст.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
p ВЖК I ст. – ВЖК III ст.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
p ВЖК II ст. – ВЖК III ст.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Помимо основных параметров респираторной поддержки, проводимой всем глубоко недоношенным детям, нами определялась и длительность её применения (таблица 20). При сравнении групп глубоко недоношенных новорожденных не выявлено статистически значимых различий в продолжительности СРАР и ИВЛ, а также общей длительности респираторной поддержки. Однако, сравнивая подгруппы детей по степеням ВЖК, установлено, что общая длительность респираторной поддержки была статистически значимо меньше у детей без ВЖК в сравнении с подгруппами детей с ВЖК II и III ст. ( $p=0,015$  и  $p=0,041$  соответственно). При корреляционном анализе в группе с верифицированным ВЖК установлены прямые зависимости между степенью ВЖК и

продолжительностью ИВЛ ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ), а также общей длительностью респираторной поддержки ( $r=0,53$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 20 – Продолжительность применения респираторной поддержки в ОРИТН глубоко недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС

Подгруппы	Показатели		
	Продолжительность СРАР, ч	Продолжительность ИВЛ, ч	Общая длительность респираторной поддержки, ч
ВЖК нет (n=48)	80 [52; 120]	237 [120; 310]	102 [72; 219]
ВЖК I ст. (n=60)	65 [48; 98]	92 [72; 240]	72 [50; 120]
ВЖК II ст. (n=16)	96 [72; 144]	215 [107; 246]	255 [114; 359]
ВЖК III-IV ст. (n=5)	153 [153; 153]	200 [192; 624]	345 [200; 624]
p ВЖК нет – ВЖК I ст.	p > 0,05	p > 0,05	<b>p=0,004</b>
p ВЖК нет – ВЖК II ст.	p > 0,05	<b>p=0,009</b>	<b>p=0,015</b>
p ВЖК нет – ВЖК III ст.	p > 0,05	<b>p=0,020</b>	<b>p=0,041</b>
p ВЖК I ст. – ВЖК II ст.	p > 0,05	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>
p ВЖК I ст. – ВЖК III ст.	p > 0,05	<b>p=0,007</b>	<b>p=0,011</b>
p ВЖК II ст. – ВЖК III ст.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Таким образом, обследованные новорожденные в группах не различались по гестационному возрасту, антропометрическим показателям, варианту физического развития. Однако среди детей с ЭНМТ статистически значимо чаще в группе детей без ВЖК рождались дети с синдромом задержки внутриутробного развития ( $p=0,002$ ). Данный факт снижает риск развития ВЖК в раннем неонатальном периоде среди глубоко недоношенных детей с ЭНМТ (ОШ=0,128 (ДИ 0,030 – 0,541)). Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар показала, что

большинство новорожденных имели при рождении состояние асфиксии, при этом тяжелую асфиксию чаще имели дети, впоследствии сформировавшие ВЖК. Наличие тяжелой асфиксии при рождении является статистически значимым фактором риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $\text{ОШ}=2,776$  (ДИ 1,039 – 7,413;  $p=0,018$ ).

У всех обследованных глубоко недоношенных новорожденных при рождении были выявлены дыхательные нарушения, при этом при оценке дыхательной недостаточности в первой группе значимо чаще было большее количество баллов 6 [5; 6] и 5 [5; 6], соответственно ( $p=0,010$ ), следовательно эти дети чаще демонстрировали умеренную и тяжелую степень дыхательной недостаточности и чаще требовали дополнительного кислорода при проведении респираторной поддержки, что, соответственно, удлиняло время оказания реанимационной помощи в родильном зале практически в 2 раза: 10 [5; 10] и 5 [5; 10] минут ( $p=0,011$ ).

При оценке времени возникновения ВЖК у обследованных новорожденных следует отметить, что ВЖК I и II степеней были диагностированы в первые трое суток жизни. ВЖК III-IV ст. были верифицированы у новорожденных на 4 и 5 сутки жизни, при этом изначально у таких детей в 100% случаев к концу вторых суток жизни регистрировалось ВЖК I степени. Значимыми факторами при формировании ВЖК II степени у глубоко недоношенных новорожденных в отличие от новорожденных, сформировавших ВЖК I степени, являются более низкая масса тела 995 [960; 1160] и 1225 [975; 1455], соответственно,  $p<0,05$ , тяжелая асфиксия при рождении (оценка по шкале Апгар 3 и менее баллов на 1 минуте): 3 [2; 4,5] и 4 [4; 5] баллов, а также низкая оценка по шкале Апгар на 5 минуте: 5 [4; 6] и 6 [5; 6] баллов, соответственно,  $p<0,05$ . Формированию тяжелой степени ВЖК (III и IV) по сравнению с ВЖК II степени предшествуют: более низкая масса тела при рождении: 780 [490; 820] и 995 [960; 1160],  $p<0,05$  и более низкий гестационный возраст 26 [25; 27] и 28,5 [27,5; 29,5],  $p<0,05$ . Полученные данные подтверждают результаты многочисленных исследователей о значении

гестационного возраста, антропометрических характеристик, а также степени асфиксии при рождении на формирование ВЖК умеренной и тяжелой степени.

При этом достоверных различий вышеуказанных показателей при формировании ВЖК I степени и у новорожденных без данной патологии не обнаружено.

Новорожденные отличались по способу проведения респираторной терапии: большинство детей без ВЖК, а также новорожденные с ВЖК I степени чаще получали респираторную терапию методами СРАР/BiPhasic + кислородотерапия по сравнению с детьми с ВЖК II и III степенью: этим новорожденным чаще требовались инвазивные способы респираторной терапии: СРАР/BiPhasic + ИВЛ + кислородотерапия.

Таким образом, проведение традиционной ИВЛ является значимым фактором риска развития ВЖК II ст. и выше ( $\text{ОШ}=21,59$  (ДИ 5,753 – 81,000),  $p=0,001$ ).

Практически в половине случаев в каждой группе выполнялось введение экзогенного сурфактанта, при этом менее инвазивное введение сурфактанта (LISA) проводилось статистически значимо чаще детям II группы ( $p=0,010$ ) и являлось фактором, способствующим снижению развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС ( $\text{ОШ}=0,275$  (ДИ 0,099 – 0,761)).

Рассматривая традиционную ИВЛ с положительным давлением как один из факторов риска, способствующий развитию ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных, проведен анализ режимов ИВЛ и основных показателей респираторного статуса. Установлено, что в большинстве случаев у глубоко недоношенных детей, включенных в исследование, пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению не являлась статистически значимым фактором риска развития ВЖК ( $\text{ОШ}=2,3$  (ДИ 0,2076 – 25,66);  $p=0,487$ ), а вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) значимо снижала риск формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $\text{ОШ}=0,139$  (ДИ 0,025 – 0,779);  $p=0,016$ ). Дети,

нуждающиеся в проведении принудительной ИВЛ («IMV/IPPV») статистически значимо чаще имели ВЖК (ОШ=10,0 (ДИ 1,114 – 89,76); p=0,010).

При сравнении групп глубоко недоношенных новорожденных не выявлено статистически значимых различий в продолжительности СРАР и ИВЛ, а также общей длительности респираторной поддержки. Однако установлено, что общая длительность респираторной поддержки была статистически значимо меньше у детей без ВЖК в сравнении с подгруппами детей с ВЖК II и III ст. (p=0,015 и p=0,041 соответственно). При корреляционном анализе в группе с верифицированным ВЖК установлены прямые зависимости между степенью ВЖК и продолжительностью ИВЛ ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ), а также общей длительностью респираторной поддержки ( $r=0,53$ ;  $p<0,001$ ).

Таким образом, нами уточнены клинические факторы риска формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде: отсутствие антенатальной профилактики РДС (чувствительность 46,9%, специфичность 72,9%), наличие тяжелой асфиксии (чувствительность 28,4%, специфичность 87,5%), потребность в принудительных режимах ИВЛ (чувствительность 50,0%, специфичность 90,9%). Также уточнены факторы, снижающие риск развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (чувствительность 61,5%, специфичность 81,8%), менее инвазивное введение порактанта альфа 200 мг/кг (чувствительность 50,0%, специфичность 78,4%), полная антенатальная профилактика глюокортикоидами (чувствительность 50,0%, специфичность 71,6%).

### **3.3 Оценка показателей амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии в зависимости от наличия и степени тяжести внутрижелудочных кровоизлияний**

Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ) проведена 109 новорожденным с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейромонитор» с программным обеспечением «НейронСпектр.NET» (ООО

«Нейрософт», Россия) [13]. Метод аЭЭГ представляет собой непрерывный мониторинг биоэлектрической активности головного мозга, основанный на построении тренда, позволяющего оценивать изменения амплитудных характеристик во времени (рисунок 3) [17]. Данный метод имеет ряд преимуществ перед рутинной ЭЭГ (работа в круглосуточном режиме, простота в использовании, информативность, независимость от специалиста по функциональной диагностике) и теперь все чаще используется в ОРИТН [177].

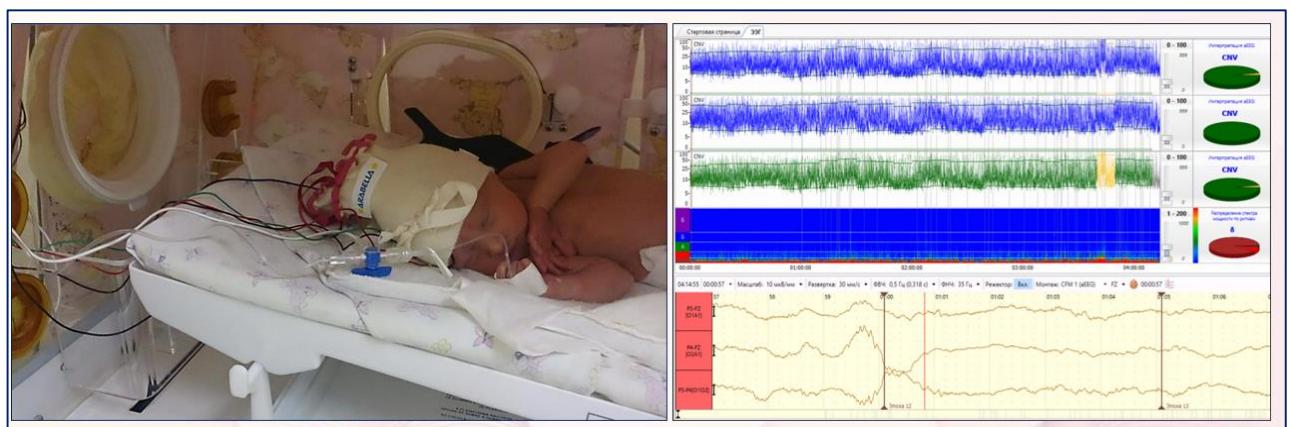


Рисунок 3 – Пример записи аЭЭГ новорожденного Б., 2-ые сутки жизни (ГВ 30 недель 2 дня)

При анализе результатов амплитудно-интегрированной ЭЭГ у большинства глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование, оценивался паттерн биоэлектрической активности головного мозга по классификации L. Hellstrom-Westas, наличие цикла «сон-бодрствование» (SWC – Sleep/wake cycle), минимальная амплитуда тренда аЭЭГ ( $A_{min}$ ), наличие признаков судорожной активности.

У глубоко недоношенных новорожденных II группы паттерн CNV (Continuos normal voltage, постоянный паттерн нормальной амплитуды) регистрировался у 13 (35,1%) детей, в остальных 24 (64,9%) случаях зафиксирован паттерн биоэлектрической активности – DNV (Discontinuos normal voltage, прерывистый паттерн) (таблица 21). У детей I группы паттерн CNV регистрировался у 26 (36,1%) детей, паттерн DNV в 46 (63,9%) случаях. Исходя из полученных данных, можно сказать, что в большинстве случаев у глубоко недоношенных новорожденных преобладал прерывистый паттерн биоэлектрической активности (DNV) и лишь в трети случаев постоянный паттерн нормальной амплитуды CNV.

Таблица 21 – Наиболее часто встречающиеся паттерны биоэлектрической активности у глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС

Паттерн аЭЭГ	% Группы обследованных детей			p
		I (n=72) – ВЖК	II (n=37) – без ВЖК	
Continuos normal voltage	35,8	26 (36,1%)	13 (35,1%)	>0,05
Discontinuos normal voltage	64,2	46 (63,9%)	24 (64,9%)	>0,05
Burst-supression	14,7	13 (18,0%)	3 (8,1%)	>0,05
Continuos low voltage	0	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Flat	0	0 (0%)	0 (0%)	>0,05

Цикл «сон-бодрствование» в I группе отсутствовал у 27 (37,5%) детей против 10 (27,0%) новорожденных во II группе (ГВ 25–31 неделя), был неразвитым у 24 (33,3%) детей I группы против 16 (43,3%) ребенка II группы (ГВ 27–31 неделя). Развитый цикл «сон-бодрствование» регистрировался у 21 (29,2%) детей I группы против 11 (29,7%) во II группе (ГВ 29–31 неделя).

Патологический паттерн BS (Burst-suppression), а также признаки эпилептиформной активности на нативной ЭЭГ (паттерн «вспышка», «вспышка-подавление», наличие спайков) выявлены у 13 (18,0%) новорожденных I группы против 3 (8,1%) детей II группы. При этом только у 3 пациентов I группы и 1 пациента II группы клинически отмечались судороги различного характера. Таким образом, в 75% случаев судорожная активность у глубоко недоношенных новорожденных не была выражена клинически и зафиксирована с помощью аЭЭГ.

Медиана минимальной амплитуды тренда аЭЭГ (таблица 22) у детей I группы составила 5,4 мкВ, что статистически значимо меньше ( $p=0,038$ ), чем у детей II группы (5,6 мкВ). Клинически значимое снижение медианных значений  $A_{min}$  менее 5 мкВ наблюдается только у детей с верифицированными ВЖК II и III степеней, что значимо меньше, чем у детей с отсутствием ВЖК и наличием ВЖК I степени (таблица 22).

Таблица 22 – Минимальная амплитуда тренда аЭЭГ

Группы	Минимальная амплитуда тренда аЭЭГ ( $A_{min}$ ), мкВ
Группа I (n=81) – ВЖК	5,4 [4,6; 5,7]
ВЖК I ст. (n=60)	5,55 [5,1; 5,9]
ВЖК II ст. (n=16)	4,9 [4,15; 5,5]
ВЖК III ст. (n=5)	4,3 [3,9; 4,3]
Группа II (n=48) – ВЖК нет	5,6 [5,2; 5,9]
<b>p I группа – II группа</b>	<b>p = 0,038</b>
p ВЖК нет – ВЖК I ст.	p > 0,05

<b>p ВЖК нет – ВЖК II ст.</b>	<b>p = 0,003</b>
<b>p ВЖК нет – ВЖК III ст.</b>	<b>p = 0,001</b>
<b>p ВЖК I ст. – ВЖК II ст.</b>	<b>p = 0,018</b>
<b>p ВЖК I ст. – ВЖК III ст.</b>	<b>p = 0,003</b>
<b>p ВЖК II ст. – ВЖК III ст.</b>	<b>p &gt; 0,05</b>

Необходимо отметить, что минимальные значения амплитуды тренда аЭЭГ коррелировали с ГВ пациентов ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), а также оценкой по шкале NEOMOD ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ).

Таким образом, по результатам исследования выявлено, что преобладающий паттерн аЭЭГ у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС – прерывистый (Discontinuos normal voltage), минимальная амплитуда тренда, характеризующая функциональную активность нейронов головного мозга, у большинства детей была выше 5 мкВ, при этом в группе детей с ВЖК отмечались статистически значимо меньшие показатели (5,4 [4,6; 5,7] мкВ против 5,6 [5,2; 5,9] мкВ,  $p=0,038$ ). Показатель минимальной амплитуды тренда аЭЭГ коррелировал с ГВ пациентов ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), оценкой по шкале NEOMOD ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ). Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда аЭЭГ (<5 мкВ) отмечалось у пациентов с ВЖК II-III степеней ( $p\leq0,018$ ). Судорожная активность, имевшаяся у глубоко недоношенных новорожденных, не выражалась клинически в 75% случаев и была зафиксирована с помощью аЭЭГ.

### **3.4 Оценка уровня боли у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде**

Роль длительного воздействия боли, которую испытывают глубоко недоношенные новорожденные в условиях ОРИТН, остается неясной и требует подробного изучения [5, 32].

Оценка уровня боли по шкале EDIN6 проводилась ежедневно на протяжении раннего неонатального периода и показала, что уровень боли в первые сутки жизни составил в I группе 8 [7; 8] баллов и во II группе 7 [7; 8] баллов, что интерпретировалось как умеренная боль. Медиана ежедневного уровня боли глубоко недоношенных новорожденных на протяжении всего раннего неонатального периода представлена на рисунке 4. При оценке боли по модифицированной шкале EDIN6 у новорожденных обеих групп установлено, что ее уровень соответствовал «умеренной» боли.

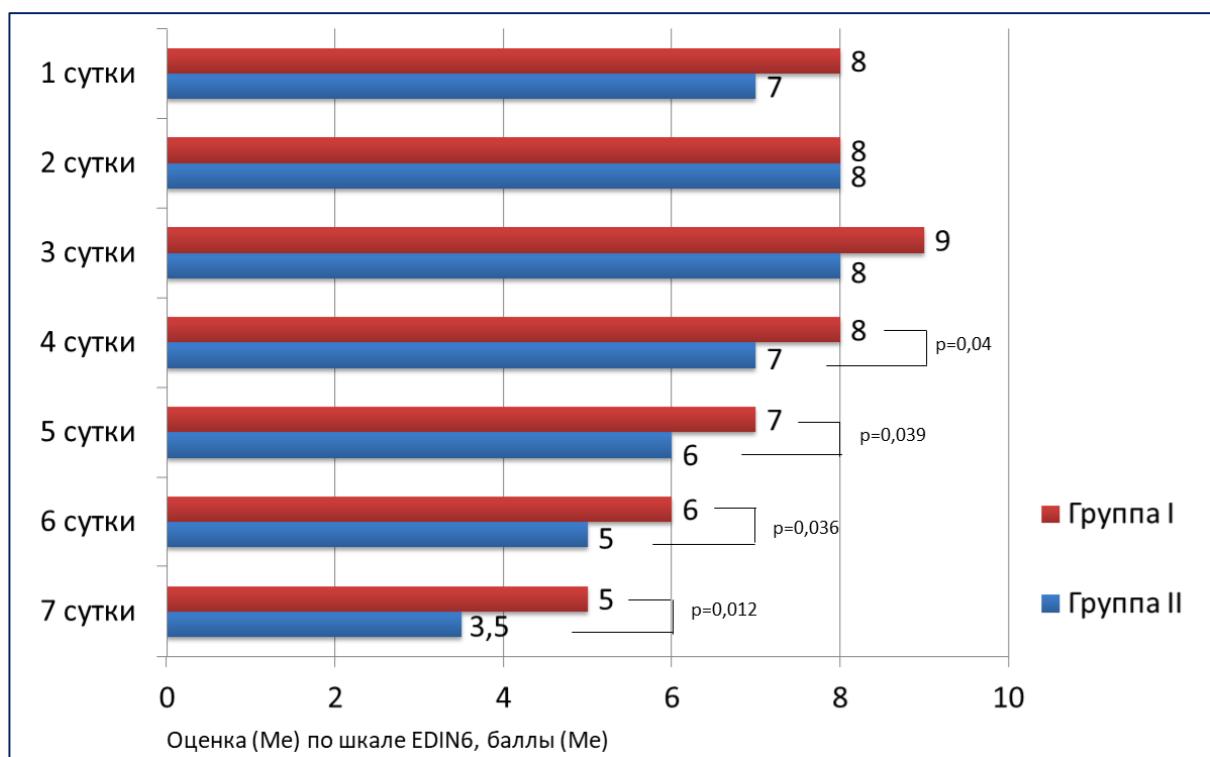


Рисунок 4 – Уровень боли по шкале EDIN6 у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (Me)

В первые двое суток уровень боли у пациентов обеих групп также был статистически не различим ( $p>0,05$ ). Максимальный уровень боли по шкале EDIN6 (Me – 9 баллов) зафиксирован у детей I группы на 3 сутки жизни. Начиная с 3 суток жизни и до конца раннего неонатального периода, оценка уровня боли была статистически значимо больше у детей I группы ( $p<0,05$ ) (рисунок 4). К концу

раннего неонатального периода отмечается тенденция к снижению уровня боли в обеих группах ( $p=0,003$  и  $p=0,001$  соответственно), а её медиана во II группе на 7 сутки жизни находится на границе диапазона умеренного и минимального уровней боли.

При анализе частоты болезненных манипуляций выявлено, что детям I группы на протяжении раннего неонатального периода проводилось статистически значимо большее количество манипуляций ( $22,4\pm2,6$  манипуляций за сутки в I группе против  $17,9\pm2,08$  манипуляций за сутки во II группе;  $p=0,009$ ), которые вызывали боль или оказывали стрессовое воздействие. Наиболее частыми процедурами (% от общего количества манипуляций), вызывающими острую боль и/или стресс, у глубоко недоношенных новорожденных в обеих группах являлись: смена пеленок и подгузников (44%), изменение положения тела (21%), прокол кожи при взятии анализов (13%), манипуляции для правильного закрепления интерфейса для обеспечения СРАР-терапии (9%), санация трахеи (6%), взвешивание (4%), санация полости рта и носовых ходов (4%), постановка назо- или орогастрального зонда для кормления детей (3%) и другое (10%). Помимо этого, все глубоко недоношенные новорожденные испытывали и фоновое (длительное) воздействие боли и/или стресса: проведение респираторной поддержки методом СРАР или ИВЛ в зависимости от тяжести состояния, установка эндотрахеальной трубки для последующей ИВЛ, постоянное присутствие орогастрального зонда при проведении респираторной поддержки, постоянная инфузия через глубокую венозную линию, фототерапия, а также систематическое введение антибиотиков, проводимые по показаниям.

Результаты показали, что общее количество болезненных/стрессовых процедур в течение всего раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных, которые находились на респираторной поддержке, составило в среднем  $132,1 \pm 5,8$  случаев ( $18,8 \pm 1,6$  за сутки).

При анализе респираторной поддержки выявлена прямая корреляционная связь между уровнем боли по шкале EDIN6 и МАР, а также  $\text{FiO}_2$  ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,51$ ;  $p<0,001$  соответственно). У детей, которым при проведении ИВЛ

требовалось МАР  $\geq 10$  см вод.ст. ( $n=17$  (41,5%)), уровень боли составил 9 [8; 9] баллов, что соответствует критериям умеренной боли по шкале EDIN6 и статистически значимо больше ( $p<0,001$ ), чем у детей на ИВЛ с МАР  $<10$  см вод.ст. (рисунок 5).

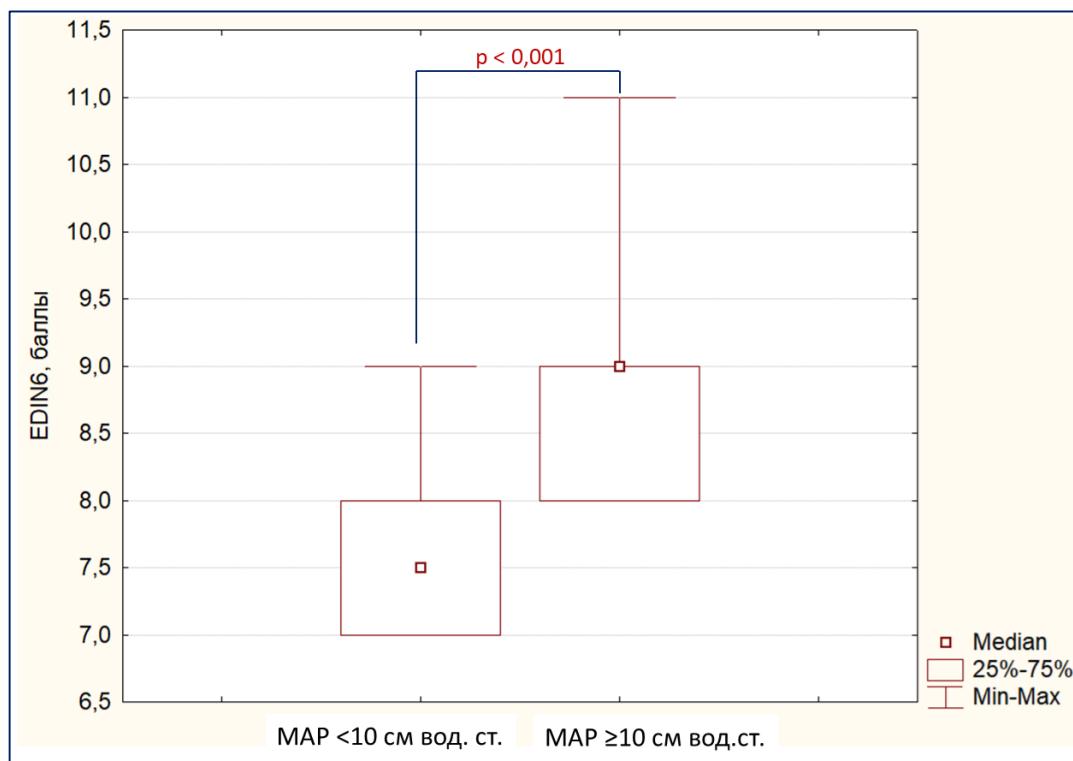


Рисунок 5 – Уровень боли у детей I группы в зависимости от МАР

Таким образом, исследование показало, что «сильный» уровень боли (по критериям EDIN6) оказывает негативное влияние на формирование ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных, для снижения негативных последствий для ЦНС глубоко недоношенных новорожденных необходимо контролировать количество манипуляций и уровень боли в раннем неонатальном периоде.

### 3.5 Ранние исходы у глубоко недоношенных детей

Наблюдение за детьми проведено в динамике неонатального периода и до постконцептуального возраста (ПКВ) 40-42 недели.

Общая продолжительность лечения глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование, в ОРИТН составила 11 [7; 15,5] суток (таблица 23).

Таблица 23 – Продолжительность лечения в ОРИТН и летальность у глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование

Показатели	Группы обследованных детей				Значимость различий, р	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	абс.	%	абс.	%		
<b>Продолжительность нахождения в ОРИТН</b>						
> 7 суток, n	64	79,0	30	62,5	<b>p = 0,041</b>	
Ме [Q25%; Q75%], сутки	11 [8; 16]		9 [6; 14]		<b>p = 0,042</b>	
<b>Показатели летальности</b>						
Количество детей, умерших в ОРИТН	7	8,6	0	0	<b>p = 0,035</b>	

По результатам подсчета продолжительности нахождения детей в ОРИТН выявлено, что в I группе глубоко недоношенные новорожденные проводили статистически значимо большее количество дней, в сравнении с детьми II группы ( $p=0,042$ ). Наличие ВЖК являлось значимым предиктором увеличения продолжительности пребывания глубоко недоношенных детей в ОРИТН (ОШ=2,259 (ДИ 1,023 – 4,987)).

Общее количество летальных случаев в группах статистически значимых различий не имело ( $p>0,05$ ). При этом на этапе ОРИТН статистически значимо большее количество летальных случаев было зафиксировано в I группе ( $p=0,035$ ).

Анализируя ранние исходы у глубоко недоношенных новорожденных, выявлено, что в подгруппе у детей с ВЖК II ст. статистически значимо чаще проводилась респираторная поддержка после 7 суток жизни (критерий неблагоприятного раннего исхода по FATES HIE Score) (ОШ=6,35 (ДИ 2,039 –

19,82);  $p<0,001$ ), в том числе с  $\text{FiO}_2 > 0,3$  после 7 суток жизни ( $\text{ОШ}=7,16$  (ДИ 2,236 – 22,97);  $p<0,001$ ).

Оценка проявлений полиорганной недостаточности у глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование, проводилась по шкале NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score, неонатальная шкала полиорганной недостаточности) с первых суток жизни и в течение всего раннего неонатального периода ежедневно. Максимальная оценка по шкале NEOMOD у обследованных новорожденных составила 9 баллов (что по данным некоторых авторов определяет 100% вероятность наступления летального исхода в течение 24 часов [75]), минимальная – 0 баллов.

При анализе выявлены статистически значимые корреляционные связи между оценкой по шкале NEOMOD и гестационным возрастом ( $r=-0,47$ ,  $p<0,001$ ). Ежедневные средние значения представлены в таблице 24, значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 24 – Средние значения оценки по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде

Оценка по шкале NEOMOD, Ме [25%; 75%]	Группы обследованных детей		Значимость различий, р
	I (n=81) – ВЖК	II (n=48) – без ВЖК	
1 сутки	2 [2; 3]	2 [2; 3]	$p > 0,05$
2 сутки	2 [2; 4]	2 [2; 3]	$p > 0,05$
3 сутки	2 [2; 4]	2 [2; 3]	$p > 0,05$
4 сутки	2 [1; 3]	2 [1; 2,5]	$p > 0,05$
5 сутки	1 [1; 3]	1 [1; 2]	$p > 0,05$
6 сутки	1 [1; 2,5]	1 [1; 2]	$p > 0,05$
7 сутки	1 [0; 2]	1 [1; 2]	$p > 0,05$

Наибольший вклад в составляющую оценки полиорганной недостаточности вносили такие критерии шкалы NEOMOD как дыхательная (100%), сердечно-сосудистая (30,2%), неврологическая (16,3%) недостаточности, а также нарушения кислотно-основного равновесия (79,8%) (Рисунок 6).

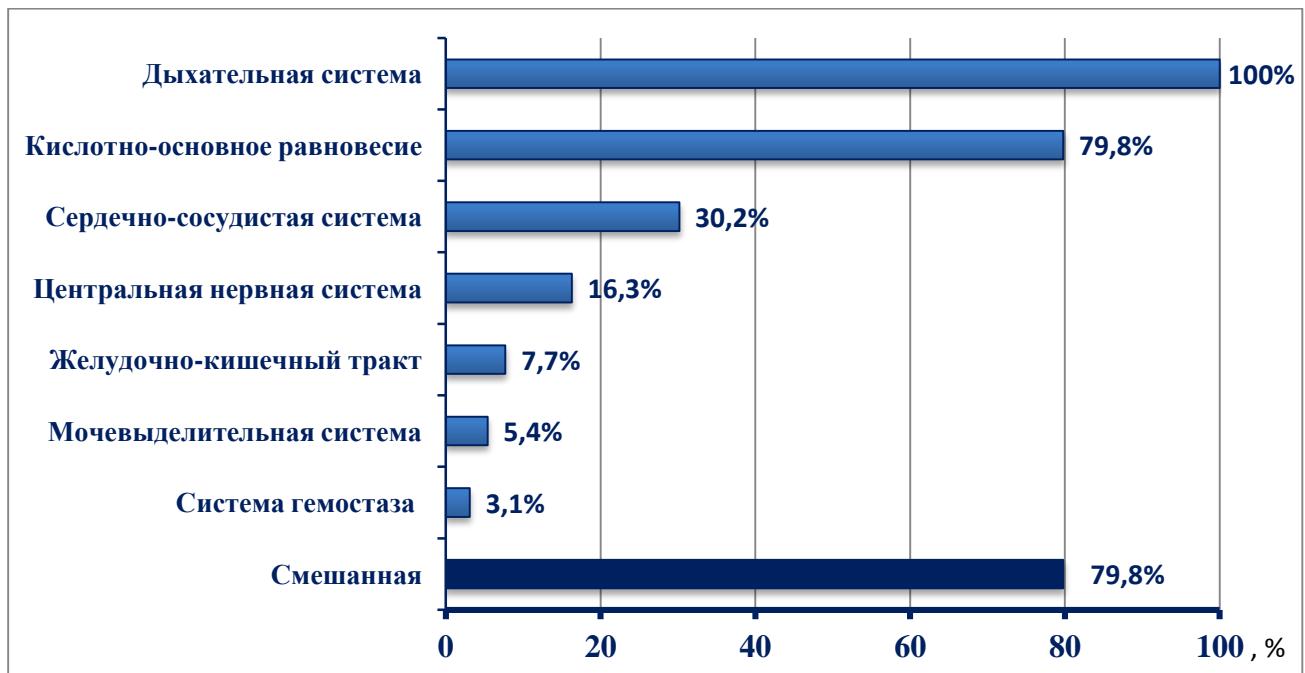


Рисунок 6 – Структура нарушений соответственно критериям оценки по шкале NEOMOD

Чаще всего встречались варианты сочетанных нарушений (нарушения респираторной системы + нарушения кислотно-основного равновесия).

При корреляционном анализе по Спирмену выявлены зависимости между оценкой по шкале NEOMOD на 2 сутки жизни и массой тела ( $r=-0,34$ ;  $p<0,001$ ); оценкой по шкале J. Ballard ( $r=-0,34$ ;  $p<0,001$ ); оценкой по шкале Апгар на 1 минуте жизни ( $r=-0,43$ ;  $p<0,001$ ); длительностью первичной реанимации и стабилизации новорожденного в родовом зале ( $r=0,39$ ;  $p<0,001$ ); параметрами ИВЛ: MAP ( $r=0,71$ ;  $p<0,001$ );  $\text{FiO}_2 \text{ max}$  ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ); степенью ВЖК ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ); минимальной амплитудой тренда аЭЭГ ( $r=-0,65$ ;  $p<0,001$ ), оценкой уровня боли по шкале EDIN6 ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ).

Выявлено, что группы статистически не отличались между собой по тяжести проявлений полиорганной недостаточности согласно критериям шкалы NEOMOD ( $p>0,05$ ), однако дети с гестационным возрастом менее 26 недель в обеих группах статистически значимо чаще имели большее количество баллов по шкале NEOMOD в сравнении с новорожденными другого ГВ ( $p<0,05$ ). Средние значения количества баллов по шкале NEOMOD у детей I группы с гестационным возрастом менее 26 недель соответствовали критериям наличия полиорганной недостаточности.

В зависимости от исходов раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных по шкале FATES HIE Score выявлено, что максимальное количество баллов по шкале NEOMOD (оценивались Me [25%; 75%]) в трех подгруппах регистрировалось на 2-3 сутки жизни (Рисунок 7). Тем самым возможно предположить совокупное влияние тяжести состояния пациентов, всех факторов риска формирования ВЖК и их непосредственную реализацию, чаще всего, на 2-3 сутки жизни глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС.

Также необходимо отметить разнонаправленную динамику оценок по шкале NEOMOD в зависимости от ранних исходов (Рисунок 7).

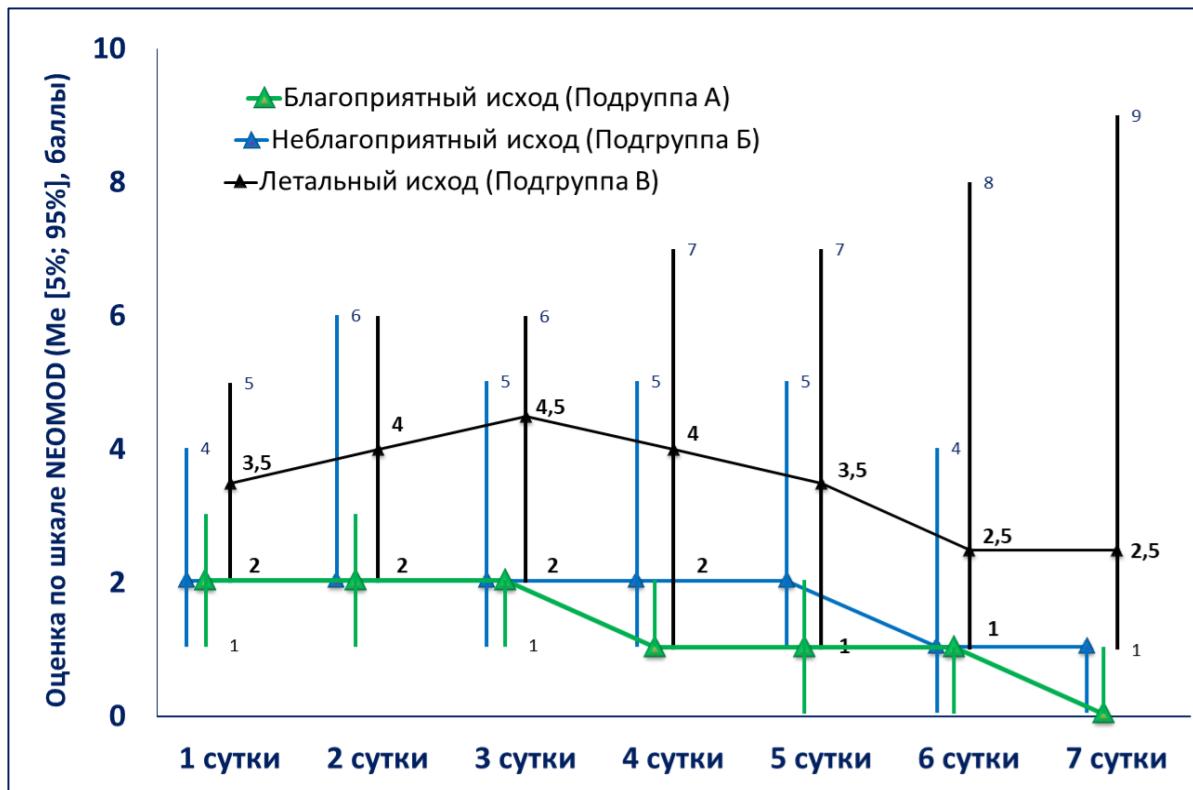


Рисунок 7 – Динамика оценок по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде в зависимости от ранних исходов

У подгруппы А (благоприятный исход) отмечается снижение средних показателей оценки по шкале NEOMOD уже к 3-4 суткам жизни ( $p<0,001$ ) и к 6-7 суткам жизни выходит на плато, достигая минимальных значений ( $p<0,001$ ); у подгруппы Б (неблагоприятный исход) статистически значимые снижения оценки по шкале NEOMOD регистрируются только на 6-7 сутки ( $p<0,001$ ), у подгруппы В (летальный исход) с 1-ых суток жизни регистрируются статистически значимо большие оценки в сравнении с подгруппами А и Б ( $p<0,001$  и  $p=0,010$  соответственно) и сохраняются на протяжении всего раннего неонатального периода с увеличением интерквартильного размаха с 4 суток жизни, что может быть связано с уменьшением количества наблюдаемых пациентов в результате летального исхода на 3-4 сутки жизни.

При оценке состояния обследованных детей к концу неонатального периода установлено, что большинство детей демонстрировали положительную динамику физического развития (таблица 25).

Таблица 25 – Динамика основных показателей физического развития глубоко недоношенных новорожденных к 1 месяцу жизни

Временной интервал	Обследуемые группы		р I-II
	I (n=72) – ВЖК	II (n=37) – без ВЖК	
1	2	3	4
Масса, г			
При рождении	1200 [950; 1420]	1220 [965; 1425]	>0,05
1 месяц жизни	1750 [1488; 2050]	1710 [1315; 1996]	>0,05
p рождение-1 месяц	<0,001	<0,001	–
Длина, см			
При рождении	37 [33; 39,5]	37 [34; 39]	>0,05
1 месяц жизни	40,5 [35; 43,2]	43 [39; 45,5]	0,012
p рождение-1 месяц	<0,001	<0,001	–

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
Окружность головы, см			
При рождении	27 [25; 28]	27 [25,5; 28]	>0,05
1 месяц жизни	29,7 [27,7; 30,5]	31 [29; 32]	0,009
p рождение-1 месяц	<0,001	<0,001	–

Проявления задержки постнатального развития были у 23 (28%) детей I группы (ВЖК) и у 6 (12,5%) детей II группы (ОШ 2,776 (ДИ 1,039 – 7,413), p = 0,036). В зависимости от степени ВЖК значимых различий проявлений задержки постнатального развития выявлено не было (p<0,05). Таким образом, наличие ВЖК способствовало формированию задержки постнатального развития у глубоко недоношенных новорожденных.

Установлено, что количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде >21 манипуляции/сутки у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, находящихся на респираторной поддержке, является фактором риска снижения прироста окружности головы к 28 суткам жизни ( $\text{ОШ}=3,68$  (ДИ 1,12 – 8,36;  $p=0,009$ )). При статистическом анализе выявлена обратная корреляционная связь между средним количеством манипуляций в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных обеих групп и увеличением окружности головы к 28 суткам жизни ( $r= -0,61$ ;  $p=0,005$ ).

Обследование детей в динамике неонатального периода показало, что при первичной оценке нейромышечной и физической зрелости новорожденных по шкале J. Ballard (в первые сутки жизни) выявлено, что у большинства глубоко недоношенных новорожденных II группы (63,0%) имеется отставание нейромышечной и физической зрелости от своего ГВ в сравнении с I группой (35,6% детей) ( $p=0,002$ ). У детей I группы отставание составило 2 [1; 4] недели, против 2 [1; 5] недели у детей II группы ( $p>0,05$ ). Соответствовали своему ГВ 33,9% новорожденных I группы, что значительно больше, чем во II группе (17,4%) ( $p=0,028$ ); 30,5% детей I группы опережали в развитии свой ГВ, во II группе таких пациентов было 19,6% ( $p>0,05$ ). Также отмечалась отрицательная корреляционная связь между уровнем боли в первые сутки жизни и оценкой нейромышечного и физического развития по шкале J. Ballard у новорожденных обеих групп ( $r= -0,57$ ;  $p<0,001$ ).

К концу неонатального периода у новорожденных I группы (21 [20; 22] балл) отмечается статистически значимое отставание в нейромышечном и физическом развитии по шкале J. Ballard (II группа – 24 [22; 25] балла,  $p=0,001$ ).

Таким образом, уточнены факторы риска формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных, начиная с антенатального этапа их развития. Значимыми факторами риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных являются: отсутствие антенатальной профилактики РДС плода, тяжелая асфиксия при рождении, принудительные режимы ИВЛ; факторами,

снижающими риск развития ВЖК – полная антенатальная профилактика глюкокортикоидами, менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг, ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха.

Течение раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС сопровождается наличием дыхательной недостаточности различной степени. Общая длительность респираторной поддержки была статистически значимо меньше у детей без ВЖК в сравнении с подгруппами детей с ВЖК II ст. и ВЖК III ст. ( $p=0,015$  и  $p=0,041$  соответственно). При корреляционном анализе в группе с верифицированным ВЖК установлены прямые зависимости между степенью ВЖК и продолжительностью ИВЛ ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ), а также общей длительностью респираторной поддержки ( $r=0,53$ ;  $p<0,001$ ).

Преимущественный паттерн аЭЭГ у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС – прерывистый (Discontinuos normal voltage), минимальная амплитуда тренда, характеризующая функциональную активность нейронов головного мозга, у большинства детей была выше 5 мкВ, при этом в группе детей с ВЖК отмечались статистически значимо меньшие показатели (5,4 [4,6; 5,7] мкВ против 5,6 [5,2; 5,9] мкВ,  $p=0,038$ ). Показатель минимальной амплитуды тренда аЭЭГ коррелировали с ГВ пациентов ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), оценкой по шкале NEOMOD ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ). Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда аЭЭГ (<5 мкВ) отмечалось у пациентов с ВЖК II-III степеней ( $p\leq0,018$ ). Судорожная активность, имевшаяся у глубоко недоношенных новорожденных, не выражалась клинически в 75% случаев и была зафиксирована с помощью аЭЭГ.

Установлен уровень болевого синдрома у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде: максимальная интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде характерна для 3-х суток жизни, когда выполняется большая часть инвазивных процедур. Уровень боли у детей, нуждающихся в респираторной поддержке, соответствует «умеренной», причем максимальная оценка по шкале EDIN6 была

отмечена у детей, нуждавшихся в инвазивной ИВЛ. Среднее давление в дыхательных путях при респираторной поддержке является одним из основных факторов, определяющих интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных. При проведении конвекционной ИВЛ «критической» величиной МАР является уровень  $\geq 10$  см вод.ст., а у пациентов, где использовалась СРАР-терапия  $\geq 6,5$  см вод.ст.

При анализе ранних исходов показано, что к концу неонатального периода у новорожденных I группы отмечалось значимое отставание в нейромышечном и физическом развитии по шкале J. Ballard ( $p=0,001$ ). По результатам подсчета продолжительности нахождения детей в ОРИТН выявлено, что в I группе глубоко недоношенные новорожденные проводили статистически значимо большее количество дней, в сравнении с детьми II группы ( $p=0,042$ ). Наличие ВЖК являлось значимым предиктором увеличения продолжительности пребывания глубоко недоношенных детей в ОРИТН (ОШ=2,259).

Анализируя ранние исходы у глубоко недоношенных новорожденных, выявлено, что в подгруппе у детей с ВЖК II ст. статистически значимо чаще проводилась респираторная поддержка после 7 суток жизни (критерий неблагоприятного раннего исхода по FATES HIE Score) (ОШ=6,35), в том числе с  $\text{FiO}_2 > 0,3$  после 7 суток жизни (ОШ=7,16).

## **ГЛАВА 4. Содержание нейромодулина и β-аррестина-2 в крови глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями**

### **4.1. Содержание нейромодулина и β-аррестина-2 в крови глубоко недоношенных новорожденных**

Белок GAP-43 является ключевым регуляторным белком нервных окончаний и играет важную роль в процессе роста и развития нейронов, «навигации» их конусов роста по ориентирующим внеклеточным сигналам, что необходимо для формирования сложной топографии межнейрональных связей [69, 73, 109, 127]. В настоящий момент нет данных о значимых уровнях у новорожденных детей.

β-аррестин-2 – адапторный белок, регулирующий целый ряд биохимических процессов, действует, в том числе, на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), β-адренорецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком, участвует в различных физиологических процессах, в том числе пролиферации, дифференцировке и

апоптозе [41, 143, 163]. К настоящему времени также отсутствуют данные о значимых уровнях у новорожденных детей.

Исследование нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 проводилось в крови новорожденных на 1 сутки жизни. В результате проведенных биохимических исследований крови получены показатели концентрации нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных.

Значения нейромодулина в крови у глубоко недоношенных новорожденных в первые сутки жизни без верифицированного ВЖК в зависимости от гестационного возраста представлены в таблице 26. Уровни нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных, у которых впоследствии не сформировалось ВЖК, составили 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл с референтным интервалом согласно ГОСТ Р 53022.3-2008 от 0,122 до 0,982 нг/мл. В настоящий момент в литературе нет данных о содержании нейромодулина в сыворотке крови новорожденных детей.

Таблица 26 – Концентрация нейромодулина (GAP-43) в 1-ые сутки жизни глубоко недоношенных новорожденных без внутрижелудочных кровоизлияний, нг/мл

ГВ, недели		Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл				
		2,5%	25%	Ме	75%	97,5%
Общее значение (n=33)		0,122	0,461	0,541	0,595	0,982
1	25-27 недель (n=7)	0,454	0,495	0,593	0,641	0,683
2	28-29 недель (n=11)	0,122	0,411	0,498	0,587	0,625
3	30-31 неделя (n=15)	0,259	0,437	0,541	0,609	0,982
$p_{1-2}$		> 0,05				
$p_{1-3}$		> 0,05				
$p_{2-3}$		> 0,05				

Показатели концентрации нейромодулина в крови у глубоко недоношенных новорожденных (таблица 26) без верифицированного ВЖК у детей с ГВ 25-27

недель, 28-29 недель и 30-31 неделя статистически не различимы ( $p>0,05$ ). При этом наибольшие значения  $M_e$  получены в группе детей ГВ 25-27 недель ( $p>0,05$ ).

У глубоко недоношенных детей с ВЖК получены статистически более высокие цифры показателей концентрации нейромодулина (GAP-43) в первые сутки жизни 1,469 [1,284; 1,966] нг/мл ( $p<0,001$ ), референтный интервал составил от 0,541 до 2,634 нг/мл (таблица 27).

Таблица 27 – Концентрация нейромодулина (GAP-43) в 1-ые сутки жизни глубоко недоношенных новорожденных, нг/мл

ГВ, недели	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл		
	I группа – ВЖК	II группа – без ВЖК	p
1	2	3	4
25-27 недель	1,373 [1,134; 2,059]	0,593 [0,495; 0,641]	<0,001

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4
28-29 недель	1,981 [1,483; 2,149]	0,498 [0,411; 0,587]	<0,001
30-31 неделя	1,427 [1,179; 1,700]	0,541 [0,437; 0,609]	<0,001
Общее значение	1,469 [1,284; 1,966]	0,541 [0,461; 0,595]	<0,001

При сравнительном анализе уровней нейромодулина выявлено, что у детей с ВЖК (I группа) концентрация нейромодулина была статистически значимо выше, чем у детей с отсутствием ВЖК (II группа) ( $p<0,001$ ). Аналогичные статистически значимые различия получены при сравнении показателей в зависимости от гестационного возраста: среди детей всех трех подгрупп ГВ 25-27 недель, 28-29 недель и 30-31 неделя ( $p<0,001$ ) (таблица 27). Данные о значимых повышениях концентрации нейромодулина в крови у глубоко недоношенных новорожденных в первые сутки жизни могут быть обусловлены повреждением нейронов незрелой

мозговой ткани, что, вероятно, предшествует развитию ВЖК у таких детей в раннем неонатальном периоде.

Значения концентрации нейромодулина (GAP-43) в зависимости от степени ВЖК представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Концентрация нейромодулина (GAP-43) в крови глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от степени ВЖК в 1-ые сутки жизни, нг/мл

Степень ВЖК	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл				
	2,5%	25%	Ме	75%	97,5%
ВЖК I ст. (n=29)	0,136	1,065	1,348	1,525	2,634
ВЖК II ст. (n=15)	0,764	1,457	1,492	2,134	2,911
ВЖК III-IV ст. (n=4)	1,348	1,703	2,169	2,388	2,497
p ВЖК I ст. – ВЖК II ст.		0,009			
p ВЖК I ст. – ВЖК III-IV ст.		0,029			
p ВЖК II ст. – ВЖК III-IV ст.		> 0,05			

Стоит отметить, что среди всех детей, включенных в исследование, степень ВЖК статистически значимо коррелировала с концентрацией нейромодулина в крови ( $r=0,771$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 8); в подгруппе детей с ГВ 25-27 недель степень ВЖК статистически значимо коррелировала с концентрацией нейромодулина ( $r=0,869$ ;  $p<0,001$ ), как и в подгруппе детей с ГВ 28-29 недель ( $r=0,771$ ;  $p<0,001$ ) и в подгруппе детей с ГВ 30-31 неделя ( $r=0,794$ ,  $p<0,001$ ).

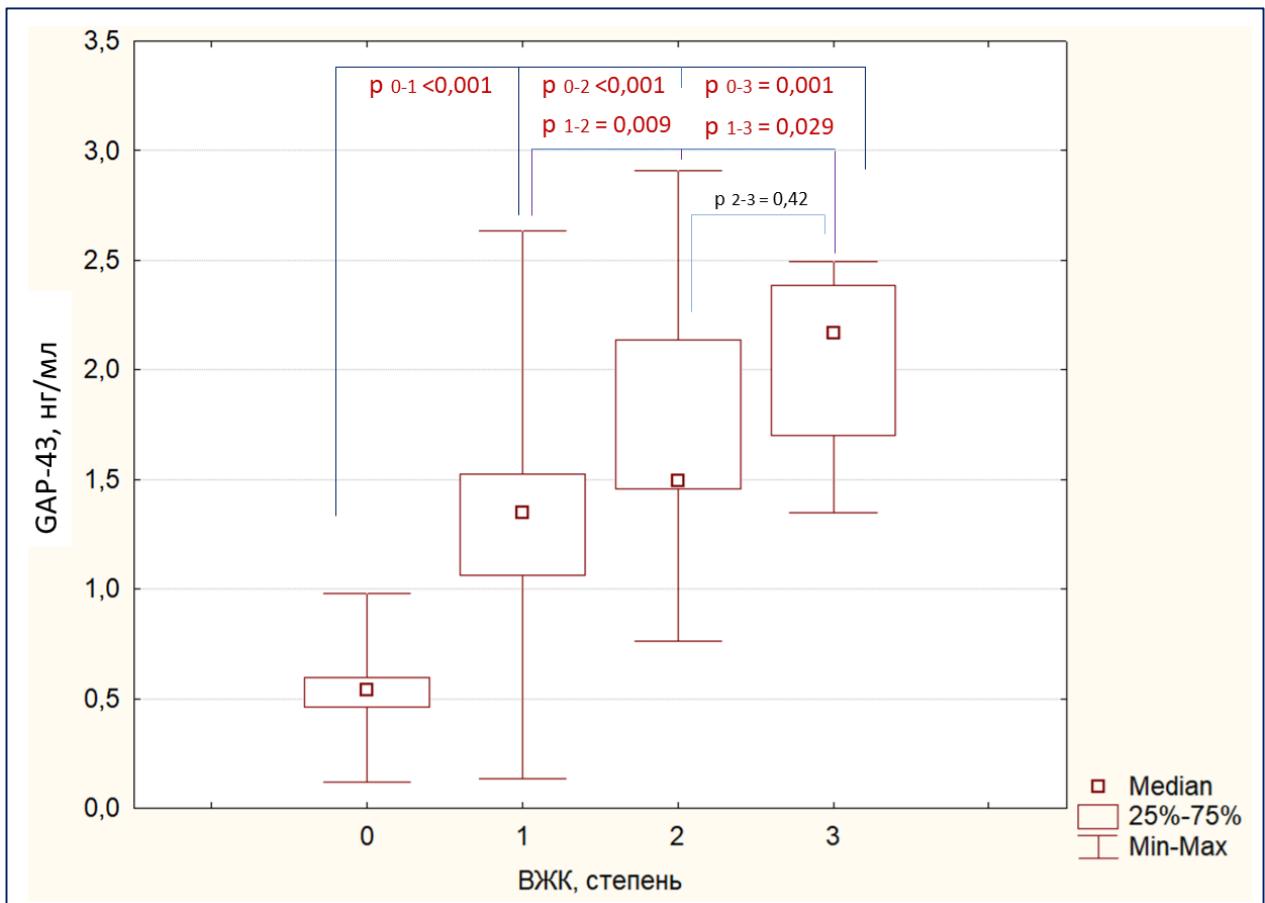


Рисунок 8 – Сравнительная характеристика концентрации нейромодулина (GAP-43) у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от степени ВЖК

При корреляционном анализе выявлено, что концентрация нейромодулина (GAP-43) в крови у глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК имеет прямые и обратные статистически значимые связи, представленные в таблице 29.

Таблица 29 – Корреляционные взаимосвязи клинических показателей нейромодулина у детей I группы

Параметры	r	p
Нейромодулин / Окружность головы при рождении, см	-0,471	0,035
Нейромодулин / Количество баллов по шкале Ballard	-0,614	0,019

Нейромодулин / A min, мкВ	-0,404	0,004
Нейромодулин / Оценка по шкале NEOMOD на 4 сутки жизни	0,538	0,014
Нейромодулин / Длительность респираторной поддержки	0,653	0,001
Нейромодулин / Количество койко-дней в ОРИТН	0,574	0,008

При сравнительном анализе концентрации нейромодулина у детей без верифицированных признаков судорожной активности и у новорожденных с признаками судорожной активности (наличие паттерна «Вспышка-подавление» по аЭЭГ) выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (таблица 30).

Таблица 30 – Концентрация нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от наличия паттерна аЭЭГ «Вспышка-подавление», нг/мл

Показатель	Наличие паттерна «Вспышка-подавление» (n=19)	Отсутствие паттерна «Вспышка-подавление» (n=62)	p
Нейромодулин (GAP-43), нг/мл	1,981 [1,489; 2,279]	0,633 [0,521; 1,324]	<0,001

Следовательно, нейромодулин можно считать одним из маркеров перинatalного поражения ЦНС у недоношенных новорожденных. Его повышенные концентрации в крови характерны для глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК, подтвержденным по данным аЭЭГ паттерном «Вспышка-подавление».

Значения концентрации β-аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных в первые сутки жизни без верифицированного ВЖК в зависимости

от гестационного возраста представлены в таблице 31. Для глубоко недоношенных детей II группы концентрация  $\beta$ -аррестина-2 в крови составила 0,986 [0,883; 1,127] нг/мл, референтный интервал от 0,666 до 1,233 нг/мл. По данным литературы для новорожденных детей также отсутствуют какие-либо данные об референтных значениях  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови.

Таблица 31 – Концентрация  $\beta$ -аррестина-2 в 1-ые сутки жизни глубоко недоношенных новорожденных II группы, нг/мл

ГВ, недели	Концентрация $\beta$ -аррестина-2, нг/мл				
	2,5%	25%	Ме	75%	97,5%
Общее значение (n=40)	0,666	0,883	0,986	1,127	1,233
1   25-27 недель (n=6)	0,739	0,908	1,041	1,167	1,197
2   28-29 недель (n=14)	0,614	0,835	0,925	1,019	1,245
3   30-31 неделя (n=20)	0,719	0,902	1,017	1,130	1,222
p 1-2			> 0,05		
p 1-3			> 0,05		
p 2-3			> 0,05		

Концентрация  $\beta$ -аррестина-2 в 1-ые сутки жизни глубоко недоношенных новорожденных II группы (без верифицированного ВЖК) статистически не различалась между подгруппами в зависимости от ГВ ( $p>0,05$ ).

Однако при статистическом анализе выявлено, что уровень  $\beta$ -аррестина-2 у детей с ВЖК был статистически значимо меньше в сравнении с детьми II группы ( $p<0,001$ ). Показатели были меньше во всех подгруппах в зависимости от ГВ, однако только среди детей с ГВ 30-31 неделя наблюдалось значимое статистическое различие ( $p<0,001$ ), в остальных случаях различия были не значимы ( $p>0,05$ ) (таблица 32).

Таблица 32 – Концентрация  $\beta$ -аррестина-2 в 1-ые сутки жизни глубоко недоношенных новорожденных, нг/мл

ГВ, недели	Концентрация $\beta$ -аррестина-2, нг/мл		
	I группа – ВЖК	II группа – без ВЖК	p
25-27 недель	0,916 [0,500; 1,048]	1,041 [0,908; 1,167]	>0,05
28-29 недель	0,535 [0,276; 1,124]	0,925 [0,835; 1,019]	>0,05
30-31 неделя	0,510 [0,309; 0,773]	1,017 [0,902; 1,130]	<0,001
Общее значение	0,549 [0,307; 0,972]	0,986 [0,883; 1,127]	<0,001

Значимые взаимосвязи между клиническими и инструментальными показателями и содержанием  $\beta$ -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных в 1-ые сутки жизни представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Корреляционные связи клинических показателей состояния глубоко недоношенных детей с  $\beta$ -аррестином-2

Параметры	r	p
1	2	3
$\beta$ -аррестин-2 / $\text{FiO}_2 \text{ max}$ в родильном зале	0,449	0,003
$\beta$ -аррестин-2 / A min, мкВ	-0,404	0,004
$\beta$ -аррестин-2 / Степень ВЖК	0,369	0,014

Продолжение таблицы 33

1	2	3
$\beta$ -аррестин-2 / Оценка по шкале NEOMOD на 1 сутки жизни	0,562	<0,001
$\beta$ -аррестин-2 / Оценка по шкале NEOMOD на 4 сутки жизни	0,550	<0,001
$\beta$ -аррестин-2 / МАР, см вод.ст.	0,405	0,007

β-аррестин-2 / Длительность респираторной поддержки, часы	0,407	0,007
β-аррестин-2 / Оценка уровня боли по шкале EDIN6	0,441	0,006
β-аррестин-2 / Количество койко-дней в ОРИТН, сутки	0,355	0,019

Таким образом, установлено, что у глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК концентрация β-аррестина-2 в крови в первые сутки жизни значимо меньше в сравнении с детьми без ВЖК. Также выявлены положительные корреляционные связи β-аррестина-2 со степенью ВЖК, потребностью в  $\text{FiO}_2 \text{ max}$  в родильном зале, средним давлением в дыхательных путях, уровнем боли, тяжестью общего состояния новорожденных на 1 и 4 сутки жизни.

## 1.2. Прогностическая значимость нейромодулина и β-аррестина-2

На основании полученных результатов корреляционного анализа было выдвинуто предложение, что биохимические маркеры, продемонстрировавшие статистическую взаимосвязь с возникновением ВЖК, могут быть использованы как потенциальные биохимические предикторы в прогнозировании развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Поэтому был проведен ROC-анализ значимости нейромодулина (GAP-43) и β-аррестина-2 в прогнозировании ВЖК и оценка возможности их использования в качестве потенциальных предикторов в прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

Приемлемые с клинической и статистической точки зрения результаты ROC-анализа были получены для нейромодулина и β-аррестина-2, которые продемонстрировали значимые корреляционные взаимосвязи.

Уровень нейромодулина в крови являлся статистически значимым в прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем

неонатальном периоде (рисунок 9). Расчёт оптимального порогового значения концентрации нейромодулина при прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде представлен на рисунке 9.

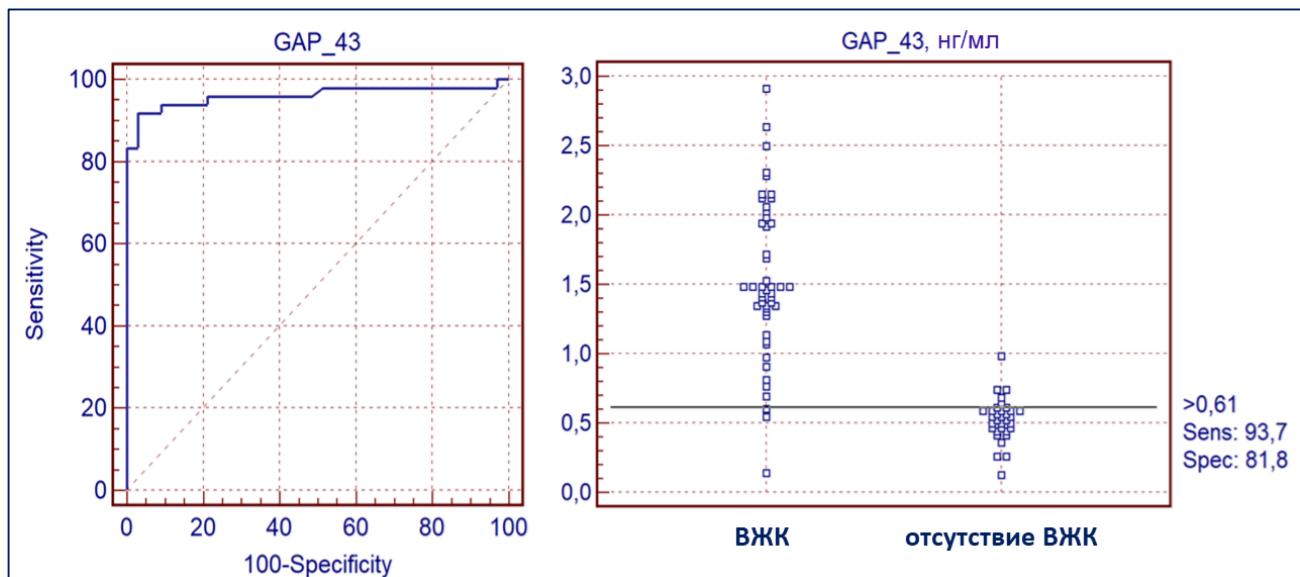


Рисунок 9 – ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации нейромодулина (GAP-43) у глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК и его отсутствием

По координатным точкам кривой было определено пороговое значение нейромодулина 0,61 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 93,7% и специфичностью 81,8%. Параметры диагностической способности модели прогнозирования ВЖК по концентрации нейромодулина (GAP-43) в качестве предиктора представлены в таблице 34. Прогностическая значимость может быть определена как отличная, согласно шкале экспертной оценки AUC. По заявляемому способу получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных» №2741722, дата регистрации 28.01.2021 года [29].

Таблица 34 – Показатели диагностической значимости нейромодулина (GAP-43) при прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде

Площадь AUC	Стандартная ошибка	Асимптотический 95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,961	0,021	0,892	0,991

При прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных по клиническим и биохимическим показателям в 1-ые сутки жизни задачей математического моделирования явилась разработка на основе расчета линейных дискриминантных функций.

При использовании частного F-критерия включения со значением 4,0 и более в линейную дискриминантную функцию вошло 4 количественных показателя с уровнями значимости  $p < 0,001$ : концентрация нейромодулина (GAP-43) в крови, время первичной реанимации новорожденного в родильном зале, минимальная амплитуда тренда аЭЭГ и уровень боли по шкале EDIN6. Прогностическая значимость времени первичной реанимации новорожденного в родильном зале, минимальной амплитуды тренда аЭЭГ и уровня боли хорошо известна, однако высокое прогностическое значение нейромодулина и уровня боли в ОРИТН для глубоко недоношенных новорожденных принципиально важны. После получения значений коэффициентов линейных классификационных функций была составлена формула расчета линейной дискриминантной функции.

$$D = 6,218061 \times A1 - 0,12233 \times A2 + 0,142584 \times A3 + 0,815829 \times A4 - 12,4414,$$

где А1 – содержание нейромодулина (нг/мл); А2 – длительность первичной реанимации новорожденного в родильном зале (мин); А3 – минимальная амплитуда тренда аЭЭГ (мкВ); А4 – уровень боли по шкале EDIN6 (баллы); 12,4414

– CONSTANT. Если «D» больше 0 – прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей. Данный способ имеет точность – 91,9%, чувствительность – 85,4% и специфичность – 100,0%.

Также на основании математической обработки полученных данных методом дискриминантного анализа получен еще один способ прогнозирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных. Способ заключается в определении прогностического индекса D по формуле:

$$D = 33,14437 + 15,33889 \times A1 - 0,56505 \times A2 - 1,09329 \times A3 + 2,406192 \times A4,$$

где A1 – масса тела новорожденного (кг); A2 – длина новорожденного (см); A3 – срок гестации в полных акушерских неделях; A4 – содержание нейромодулина (нг/мл); 33,14437 – CONSTANT. Если «D» больше 0 – прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей. Данный способ имеет точность – 90,7%, чувствительность – 91,2% и специфичность – 88,9%. Преимущество данного способа заключается в том, что при расчете дискриминанта не требуются дополнительные клинические данные кроме антропометрии, выполняемой при рождении, и ГВ, известного до рождения ребенка. По заявляемому способу получен патент на изобретение «Способ прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных» №2741727, дата регистрации 28.01.2021 года [29].

Учитывая значимую корреляцию с минимальной амплитудой тренда аЭЭГ, статистически значимые различия концентрации нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных с наличием паттерна аЭЭГ «Burst-suppression» (таблица 35), проведен ROC-анализ значимости нейромодулина (GAP-43) в прогнозировании развития аЭЭГ верифицированной судорожной активности у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (рисунок 10).

Таблица 35 – Концентрация нейромодулина (GAP-43) у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от наличия паттерна аЭЭГ «Burst-suppression»

Концентрация нейромодулина (GAP-43)	Группы		p
	Наличие паттерна «Burst-suppression» (n=19)	Отсутствие паттерна «Burst-suppression» (n=62)	
GAP-43, нг/мл	1,981 [1,489; 2,279]	0,633 [0,521; 1,342]	<0,001

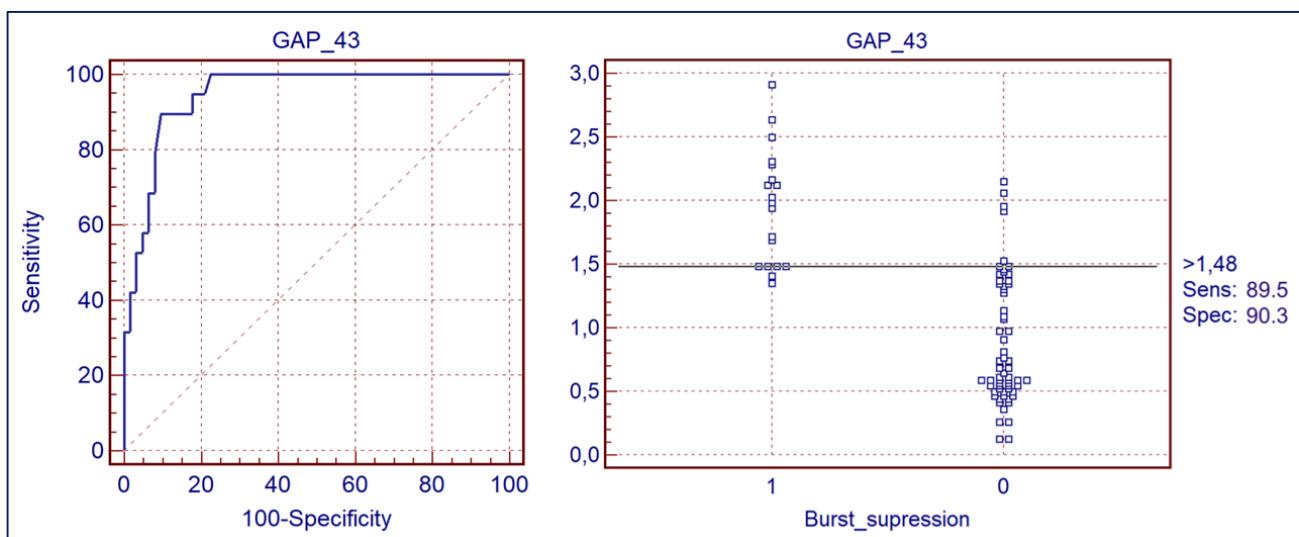


Рисунок 10 – ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации нейромодулина (GAP-43) у глубоко недоношенных новорожденных с аЭЭГ-верифицированной судорожной активностью (1) и её отсутствием (0)

Параметры диагностической способности модели прогнозирования развития субклинической судорожной активности у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде по концентрации нейромодулина (GAP-43) в качестве предиктора представлены в таблице 36. Прогностическая значимость может быть определена как отличная, согласно шкале экспертной оценки AUC.

Таблица 36 – Показатели диагностической значимости нейромодулина (GAP-43) при прогнозировании паттерна «Вспышка-подавление» у глубоко недоношенных новорожденных

Площадь AUC	Стандартная ошибка	Асимптотический 95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,947	0,037	0,873	0,984

Способ имеет высокую точность – 90,1%, чувствительность – 89,5% и специфичность – 90,3%, площадь под кривой (AUC) 0,947.

Уровень нейромодулина (GAP-43) также оказался диагностически значимым при прогнозировании ВЖК II степени (рисунок 11) и ВЖК III-IV степени (рисунок 12) у глубоко недоношенных новорожденных. По координатным точкам кривой было определено пороговое значение нейромодулина (GAP-43) 1,38 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК II степени у глубоко недоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 93,3% и специфичностью 77,3% (рисунок 11).

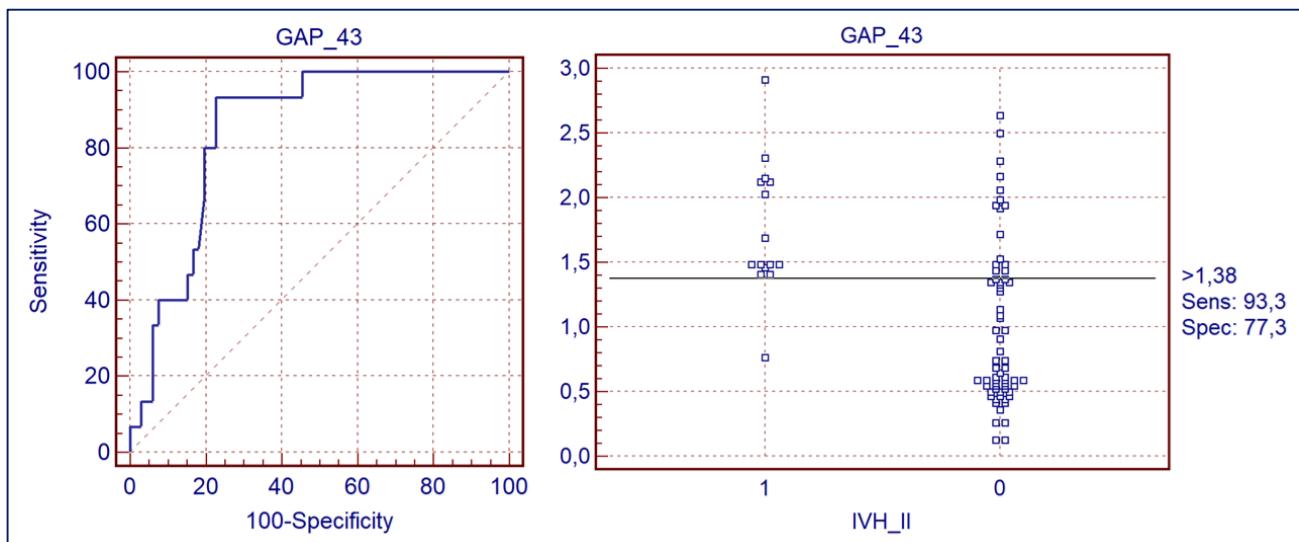


Рисунок 11 – ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации нейромодулина (GAP-43) у глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК II ст. (1) и его отсутствием (0)

Прогноз развития ВЖК III-IV ст. у глубоко недоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 75,0% и специфичностью 90,9%, при определении порогового значения концентрации нейромодулина (GAP-43) более 2,05 нг/мл (рисунок 12).

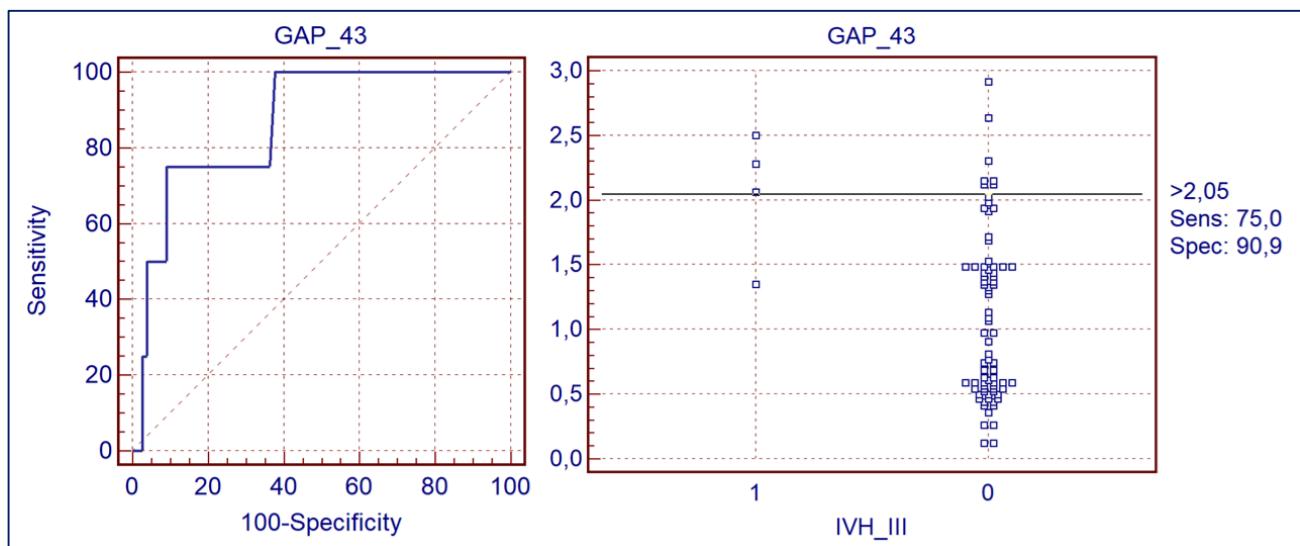


Рисунок 12 – ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации нейромодулина (GAP-43) у глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК III-IV ст. (1) и его отсутствием (0)

Параметры диагностической способности моделей прогнозирования ВЖК II степени и ВЖК III-IV степени по концентрации нейромодулина (GAP-43) в качестве единственного предиктора представлены в таблице 37. Прогностическая значимость обеих моделей может быть определена как очень хорошая, согласно шкале экспертной оценки AUC.

Таблица 37 – Показатели диагностической значимости нейромодулина (GAP-43) в прогнозировании развития ВЖК II степени и более у глубоко недоношенных новорожденных

	Площадь AUC	Стандартная ошибка	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
ВЖК II ст.	0,847	0,065	0,75	0,98
ВЖК III-IV ст.	0,869	0,117	0,775	0,933

Уровень β-аррестина-2 в крови также являлся статистически значимым в прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (рисунок 13). Расчет оптимального порогового значения концентрации β-аррестина-2 при прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде представлен на рисунке 13.

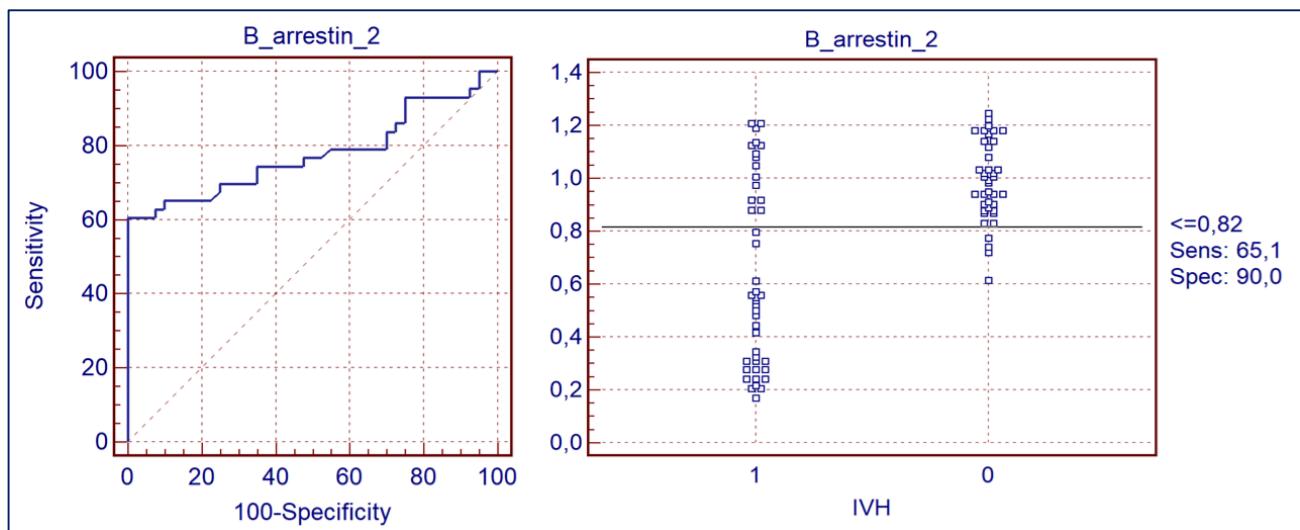


Рисунок 13 – ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации β-аррестина-2 у глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК (1) и его отсутствием (0)

Параметры прогностической способности модели прогнозирования ВЖК по концентрации β-аррестина-2 в качестве предиктора представлены в таблице 38. Прогностическая значимость может быть определена как хорошая, согласно шкале экспертной оценки AUC.

Таблица 38 – Показатели прогностической значимости β-аррестина-2 при прогнозировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде

Площадь AUC	Стандартная ошибка	Асимптотический 95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,777	0,052	0,673	0,861

Способ имеет точность – 77,1%, чувствительность – 65,1% и специфичность – 90,0%, площадь под кривой (AUC) 0,777.

Также на основании статистической обработки полученных данных методом дискриминантного анализа получен еще один способ прогнозирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных. Способ заключается в определении прогностического индекса D по формуле:

$$D = 7,0025 + 5,669845 \times A1 - 8,23915 \times A2 - 0,11811 \times A3 - 0,9093 \times A4,$$

где A1 – содержание нейромодулина (нг/мл); A2 – содержание β-arrestin-2 (нг/мл); A3 – минимальная амплитуда тренда аЭЭГ (мкВ); A4 – оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте (баллы); 7,0025 – CONSTANT. Если «D» больше 0 – прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей. Данный способ имеет точность – 94,9%, чувствительность – 90,9% и специфичность – 100,0%.

Гемодинамические нарушения в раннем неонатальном периоде в виде артериальной гипотензии, требующей назначения одного кардиотонического лекарственного средства, диагностировались у 21 (25,9%) глубоко недоношенного новорожденного. Стойкие нарушения гемодинамики, требующие с целью коррекции назначения двух и более кардиотонических препаратов, у новорожденных I группы встречались в 8 (9,9%) случаях против 3 (6,2%) случаев во II группе ( $p > 0,05$ ) (таблица 39).

Таблица 39 – Частота встречаемости артериальной гипотензии, требующей медикаментозной коррекции у глубоко недоношенных новорожденных

Показатели	Группы обследованных детей				Значимость различий, $p$	
	I (n=81) – ВЖК		II (n=48) – без ВЖК			
	абс.	%	абс.	%		
Артериальная гипотензия, требующая медикаментозной коррекции 1 кардиотоническим ЛС	21	25,9	7	14,6	$p > 0,05$	
Стойкие гемодинамические нарушения, требующие коррекции 2 и более кардиотоническими ЛС	8	9,9	3	6,2	$p > 0,05$	

На основании значимых корреляционных связей между показателями β-аррестина-2,  $\text{FiO}_2 \text{ max}$  в родильном зале, уровня боли по шкале EDIN6 методом дискриминантного анализа получен способ прогнозирования развития тяжелого течения неонатального дистрибутивного шока у глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г.

На основании математической обработки полученных данных определяют прогностический индекс D по формуле:

$$D = 0,114328 \times A1 + 0,835339 \times A2 - 2,87503 \times A3 - 2,9615 \times A4 - 31,2001,$$

где:

A1 – время первичной реанимации и стабилизации новорожденного в родовом зале, мин;

A2 – максимальная концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси ( $\text{FiO}_2$ ) в первые сутки жизни, %;

A3 – содержание  $\beta$ -аррестина-2 в периферической венозной крови в первые сутки жизни, нг/мл;

A4 – уровень боли по шкале EDIN6 в первые сутки жизни, баллы;

31,2001 – CONSTANT

Если D менее 0 – прогнозируют отсутствие тяжелого течения неонатального дистрибутивного шока в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г.

Если D более 0 – прогнозируют развитие тяжелого течения неонатального дистрибутивного шока в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей с массой при рождении менее 1500 г.

Точность способа – 92,0%, чувствительность – 100% и специфичность – 91,5%. Получен патент от 06.09.2021 г. №2754731 «Способ прогнозирования развития тяжелого течения неонатального дистрибутивного шока у глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г» [31].

Таким образом, включение показателей в линейные дискриминантные функции по результатам оценки состояния в первые дни жизни новорожденных, отражающих значения нейромодулина и  $\beta$ -arrestin-2 в крови, экспертного определения минимальной амплитуды тренда аЭЭГ и оценки по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни, свидетельствует о том, что решающим для раннего прогноза развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных являются длительность и глубина предшествующей гипоксии вне зависимости от наличия другой патологии.

Анализируя ранние исходы у глубоко недоношенных новорожденных, выявлено, что у детей в подгруппе А (благоприятный исход по FATES HIE Score) определялась статистически значимо меньшая концентрация нейромодулина в крови в сравнении с подгруппой Б (неблагоприятный исход по FATES HIE Score) и подгруппой В (летальный исход) ( $p=0,040$  и  $p=0,046$  соответственно) (рисунок 14).

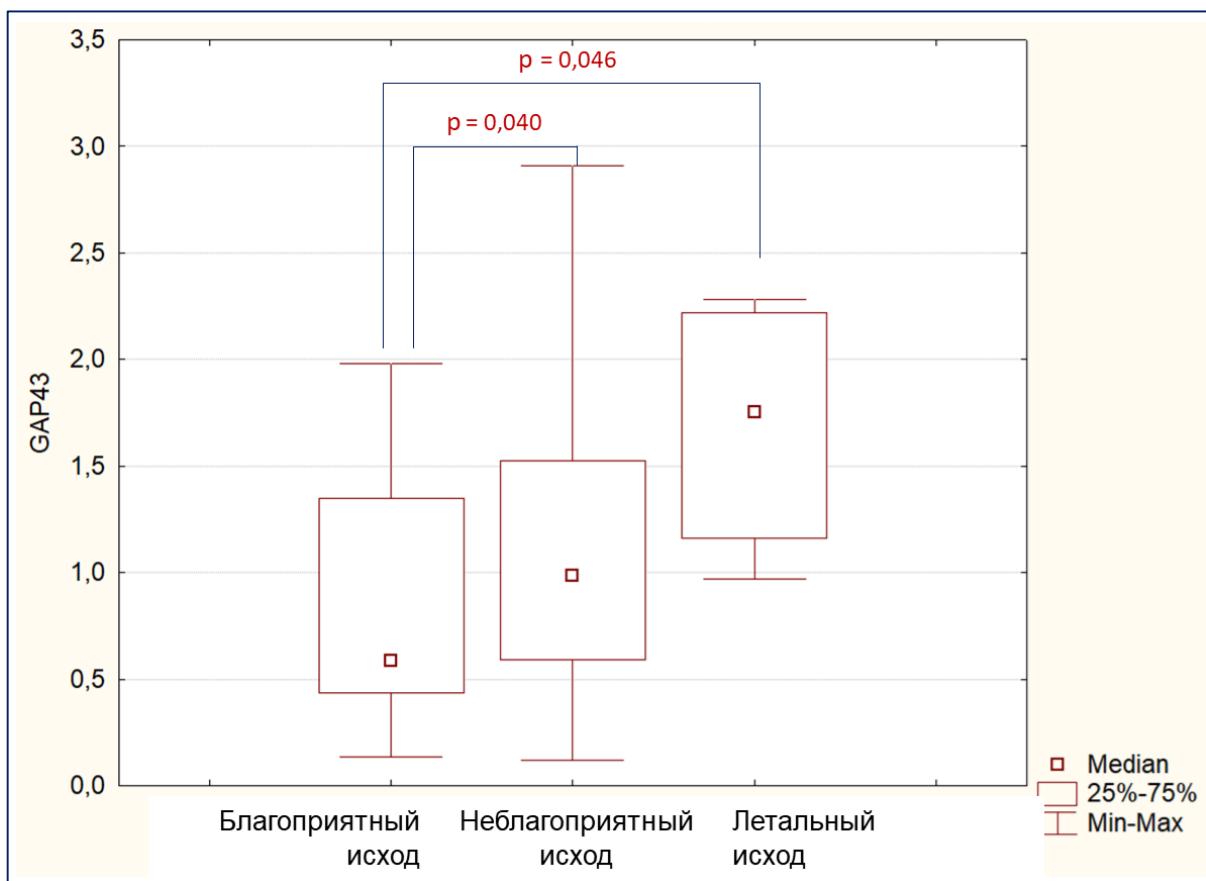


Рисунок 14 – Сравнительная характеристика концентрации нейромодулина (GAP-43) у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от ранних исходов по критериям FATES HIE Score

Так уровень нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных, у которых впоследствии фиксировался благоприятный исход согласно критериям FATES HIE Score ( $n=19$ ), составил  $0,581 [0,437; 1,348]$  нг/мл с диапазоном минимальных и максимальных значений от  $0,136$  и до  $1,981$  нг/мл. В подгруппе детей с неблагоприятным исходом по FATES HIE Score ( $n=58$ ) концентрация нейромодулина составляла  $0,984 [0,591; 1,525]$  нг/мл, минимальное значение –  $0,122$  нг/мл, максимальное значение –  $2,911$  нг/мл. У детей с летальным исходом в раннем неонатальном периоде ( $n=4$ ) концентрация нейромодулина составляла  $1,755 [1,16; 2,22]$  нг/мл, минимальное и максимальное значение при этом составили  $0,972$  и  $2,279$  нг/мл соответственно.

Значимых различий в концентрации  $\beta$ -arrestin-2 в крови у глубоко

недоношенных новорожденных в зависимости от ранних исходов выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Таким образом, нами установлено содержание нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в 1 сутки жизни в крови глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Отдельно установлена концентрация изучаемых белков в 1 сутки жизни в крови глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК. Учитывая значимые прямые корреляционные взаимосвязи между концентрацией нейромодулина в первые сутки жизни и степенью диагностированного впоследствии ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных, установлена прогностическая значимость нейромодулина в формировании ВЖК у данной категории новорожденных. Можно предположить, что чем тяжелее перинатальное поражение ЦНС, тем больше нейронов повреждено, и тем большее количество нейромодулина выделяется в кровь.

Установлена значимость  $\beta$ -аррестина-2 в развитии неонатального шока. Возможно, повышенная экспрессия белков  $\beta$ -аррестина-2 при развитии неонатального шока у глубоко недоношенных детей связана с первичным повреждением кардиомиоцитов с последующей деградацией их клеточных мембран, что приводит к прогрессированию гемодинамических нарушений и вторичному повреждению миокарда с дальнейшим формированием порочного круга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Структурные повреждения ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных, в т.ч. ВЖК, остаются ведущими причинами летальности и тяжелого неврологического дефицита у выживших пациентов. Частота ВЖК различной степени колеблется по разным данным авторов от 30 до 50% в зависимости от гестационного возраста и других факторов риска. При наличии тяжелой асфиксии при рождении, последующей потребности в проведении ИВЛ частота ВЖК возрастает до 70% [167].

Для каждого недоношенного новорожденного, особенно родившегося до 32 недель гестации, развитие ВЖК в последующем может способствовать возникновению неврологического дефицита, а при развитии тяжелых ВЖК (III-IV

ст.) нередко приводит к летальному исходу или инвалидности [67]. Поэтому прогнозирование развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС остается одной из ведущих задач современной неонатологии. На практике реализация раннего прогноза ВЖК затруднена в связи с высокой пластичностью коры головного мозга и отсутствием возможности получить данные о функциональных резервах ЦНС у недоношенных детей в зависимости от ГВ при рождении [4].

В соответствии с целью и задачами исследования в условиях ОРИТН ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации было обследовано 129 глубоко недоношенных (срок гестации 25 – 31 неделя 6 дней) новорожденных. Все дети имели перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, клинически чаще выражавшееся в виде синдрома угнетения. В зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде новорожденные подразделены на две группы. Первую группу (I) составил 81 ребенок с верифицированным ВЖК в раннем неонатальном периоде, в том числе с ВЖК I степени – 60 новорожденных, с ВЖК II степени – 16 новорожденных, с ВЖК III-IV степени – 5 новорожденных; вторую (II) – 48 глубоко недоношенных новорожденных с доказанным отсутствием ВЖК.

Анализируя полученные клинические данные, можно отметить, что все случаи нетяжелых ВЖК (I-II степени) у глубоко недоношенных новорожденных были диагностированы в первые 72 часа жизни, при этом 33,9% ВЖК при выполнении первого нейросонографического исследования. Тяжелые ВЖК (III-IV степени) были верифицированы на 4 и 5 сутки жизни, при этом изначально у таких детей в 100% случаев к концу вторых суток жизни регистрировалось ВЖК I степени. По литературным данным, в основном, ВЖК развиваются в первые дни раннего неонатального периода: у 50% детей в первые сутки жизни и у 90% детей – в первые четверо суток жизни [24, 150]. Примерно 80% ВЖК происходит в течение 72 часов после рождения, значительная часть из которых видна при первом исследовании через несколько часов после рождения [112]. Результаты нашего

исследования демонстрируют отличное от литературных данных процентное распределение тяжести ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных [24]: I степень ВЖК диагностирована у 64,3% пациентов; II степень – у 26,8%; III-IV степень – у 8,9% глубоко недоношенных новорожденных.

Для анализа клинических факторов риска проведено изучение акушерско-гинекологического анамнеза матерей обследованных новорожденных, течения беременности и родов. Большинство женщин, родивших глубоко недоношенных детей, вне зависимости от наличия ВЖК, имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, а также различную экстрагенитальную патологию. Большинство женщин имели осложненное течение беременности и родов. Для матерей глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, развившимися в раннем неонатальном периоде, характерно отсутствие антенатальной профилактики РДС, этот факт является значимым фактором риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $OШ=2,379$  (ДИ 1,1 – 5,148),  $p=0,025$ ). Обзоры нескольких РКИ показывают, что назначение антенатальных глюкокортикоидов имеет положительный эффект по отношению к тяжелым ВЖК за счет снижения концентрации фактора роста эндотелия сосудов в герминативном матриксе, что приводит к завершению ангиогенеза формирующихся сосудов, наиболее уязвимых для кровоизлияния [54, 81]. В проведенном исследовании антенатальная профилактика РДС плода являлась защитным фактором по отношению к развитию ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $OШ=0,396$  (ДИ 0,188 – 0,834);  $p=0,013$ ), что в целом согласуется с литературными данными [150]. Однако по результатам последнего мета-анализа риск возникновения ВЖК после проведения антенатальной профилактики находится в пределах от 0,45 до 0,75 (8475 младенцев; 12 исследований; доказательства со средней степенью достоверности), что подтверждает разноречивость проведенных исследований [48].

Плацентарная недостаточность при беременности снижает риск возникновения ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем

неонатальном периоде ( $\text{ОШ}=0,4727$  (ДИ  $0,227 - 0,984$ ). Это может объясняться тем, что в ответ на плацентарную недостаточность, вследствие гипоксии, у плода, вероятнее всего, формируется компенсаторная гемодинамический адаптация («*brain-sparing*»), включающая в себя повышение интенсивности кровотока в головном мозге [150].

Обследование новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде показало, что дети в группах не различались по гестационному возрасту, антропометрическим показателям, варианту физического развития. Однако в группе детей с ЭНМТ статистически значимо чаще в группе детей без ВЖК рождались дети с синдромом задержки внутриутробного развития ( $p=0,002$ ). Данный факт снижает риск развития ВЖК в раннем неонатальном периоде среди глубоко недоношенных детей с ЭНМТ ( $\text{ОШ}=0,128$  (ДИ  $0,030 - 0,541$ )). Большинство новорожденных имели при рождении состояние асфиксии, при этом тяжелую асфиксию чаще имели дети, впоследствии сформировавшие ВЖК (27,2% против 12,5% у детей без ВЖК ( $p=0,036$ )). Наличие тяжелой асфиксии при рождении является статистически значимым фактором риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $\text{ОШ}=2,776$  (ДИ  $1,039 - 7,413$ ;  $p=0,018$ ).

Дыхательные нарушения были выявлены у всех обследованных глубоко недоношенных новорожденных при рождении, что было обусловлено наличием врожденной пневмонии или респираторного дистресс-синдрома. При этом степень дыхательной недостаточности у детей, в дальнейшем сформировавших ВЖК, была значимо выше, чем в группе без ВЖК (6 [5;6] и 5 [5;6], соответственно ( $p=0,010$ )), эти пациенты чаще требовали назначения дополнительного кислорода при проведении респираторной поддержки, что, соответственно, удлиняло время оказания реанимационной помощи в родильном зале практически в 2 раза (10 [5; 10] против 5 [5; 10] минут;  $p=0,011$ ).

При анализе клинико-анамнестических данных не получено различий у детей без ВЖК и при формировании ВЖК I степени. Установлены значимые факторы риска формирования ВЖК II степени у глубоко недоношенных новорожденных в

отличие от новорожденных, сформировавших ВЖК I степени. Такими факторами являются более низкая масса тела 995 [960; 1160] и 1225 [975; 1455], соответственно,  $p<0,05$ , тяжелая асфиксия при рождении (оценка по шкале Апгар 3 и менее баллов на 1 минуте): 3 [2; 4,5] и 4 [4; 5] баллов, а также низкая оценка по шкале Апгар на 5 минуте: 5 [4; 6] и 6 [5; 6] баллов, соответственно,  $p<0,05$ . Формированию тяжелой степени ВЖК (III и IV) по сравнению с ВЖК II степени предшествуют: более низкая масса тела при рождении: 780 [490; 820] и 995 [960; 1160],  $p<0,05$  и более низкий гестационный возраст 26 [25; 27] и 28,5 [27,5; 29,5],  $p<0,05$ . Полученные данные подтверждают результаты многочисленных исследователей о значении гестационного возраста, антропометрических характеристик, а также степени асфиксии при рождении на формирование ВЖК умеренной и тяжелой степени.

Практически в половине случаев в каждой группе выполнялось введение экзогенного сурфактанта, при этом менее инвазивное введение сурфактанта (LISA) проводилось статистически значимо чаще детям II группы ( $p=0,010$ ) и являлось фактором, способствующим снижению развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС ( $\text{ОШ}=0,275$  (ДИ 0,099 – 0,761).

Рассматривая традиционную ИВЛ с положительным давлением как один из факторов риска, способствующих развитию ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных, проведен анализ режимов ИВЛ и основных показателей респираторного статуса. Установлено, что в большинстве случаев у глубоко недоношенных детей, включенных в исследование, применялась пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению (Pressure Controlled Ventilation) в режимах «Assist Control», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Pressure support ventilation», либо вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) в режимах «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee + Pressure support ventilation». Пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению не являлась статистически значимым фактором риска

развития ВЖК ( $\text{ОШ}=2,3$  (ДИ 0,208 – 25,66);  $p=0,487$ ), а вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) значимо снижала риск формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $\text{ОШ}=0,139$  (ДИ 0,025 – 0,779);  $p=0,016$ ).

При сравнении групп глубоко недоношенных новорожденных не выявлено статистически значимых различий в продолжительности СРАР и ИВЛ, а также общей длительности респираторной поддержки. Однако установлено, что общая длительность респираторной поддержки была статистически значимо меньше у детей без ВЖК в сравнении с подгруппами детей с ВЖК II и III-IV ст. ( $p=0,015$  и  $p=0,041$  соответственно). При корреляционном анализе в группе с верифицированным ВЖК установлены прямые зависимости между степенью ВЖК и продолжительностью ИВЛ ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ), а также общей длительностью респираторной поддержки ( $r=0,53$ ;  $p<0,001$ ).

В последнее десятилетие растет интерес к проблеме влияния механической вентиляции легких на частоту ВЖК у новорожденных детей [103]. По данным нашего исследования проведение принудительной ИВЛ увеличивало риск развития ВЖК ( $\text{ОШ}=10,0$  (ДИ 1,114 – 89,76);  $p=0,010$ ). У детей, которым проводится ИВЛ, риск развития ВЖК на фоне РДСН может быть связан с отсутствием синхронности между дыхательными попытками пациента и принудительными аппаратными вдохами. Именно это и приводит в дальнейшем к колебаниям артериального и венозного давления, что является одним из главных механизмов развития ВЖК у новорожденных [150]. Причиной ВЖК, предположительно, служит разрыв сосудов герминативного матрикса при реперфузии [54].

Такие нарушения возникают значимо меньше у новорожденных, которым проводится пациент-триггерная ИВЛ [103, 192]. По данным нашего исследования статистически значимым защитным фактором формирования ВЖК является ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха ( $\text{ОШ}=0,139$  (ДИ 0,025 – 0,779);  $p=0,016$ ).

В то время как факт введения экзогенного сурфактанта в родовом зале по данным нашего исследования не показал значимого результата в отношении развития ВЖК в раннем неонатальном периоде, выявлено, что менее инвазивное

введение (LISA) порактанта альфа в ОРИТН снижает риск развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с РДСН (ОШ=0,162 (ДИ 0,099 – 0,761);  $p=0,010$ ) в сравнении с методикой INSURE, что сопоставимо с литературными данными [108, 140]. Рассматривая механизмы воздействия, которые приводят к снижению частоты ВЖК, предполагают, что введение экзогенного сурфактанта связано с менее тяжелым течением РДСН и его осложнений, поскольку введение сурфактанта способствует стабилизации и возможному разрешению дыхательной недостаточности, что приводит к меньшим колебаниям уровня артериального давления и мозгового кровотока [141, 191]. В Европейских согласительных рекомендациях по РДС-2019 методика LISA является предпочтительным способом введения сурфактанта у спонтанно дышащих новорожденных на СРАР, при условии, что врач имеет навык выполнения данной манипуляции (уровень рекомендаций – B2) [87]. Снижение риска развития ВЖК при выполнении методики LISA может объясняться отсутствием такой болезненной манипуляции как интубация трахеи эндотрахеальной трубкой с последующей ИВЛ и возможным вентилятор-индуцированным повреждением легких пациента.

В настоящее время обсуждается вопрос о роли болевого синдрома у новорожденных, особенно у недоношенных, в течение периода адаптации и формировании патологических состояний [33]. По результатам нашего исследования, согласно шкале EDIN6, все новорожденные в первые дни жизни испытывают боль, так как получают большое количество болезненных манипуляций.

Результаты исследования показали, что общее количество болезненных процедур в течение всего раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных, которые находились на респираторной поддержке, составило в среднем  $18,8 \pm 1,6$  за сутки. Полученные результаты сопоставимы с результатами других авторов, демонстрирующими, что новорожденные могут испытывать 10-18 болезненных манипуляций в сутки [85, 86]. Несмотря на то, что многие процедуры,ываемые нами как болезненные (смена подгузника, обработка кожи при наличии локальной инфекции, использование назальных канюль), являются

обычной практикой в ОРИТ новорожденных и чаще всего большинством врачей не определяются как стрессовые, их способность влиять на дальнейшие исходы, в частности психо-неврологическое развитие ребенка, необходимо учитывать в будущем [33, 80, 195].

Особое внимание следует обратить на то, что по данным нашего исследования в первые двое суток жизни статистически значимой разницы по показателям интенсивности боли у детей обеих групп отмечено не было, у всех детей максимальная интенсивность боли была отмечена на 3-и сутки жизни. Можно предположить, что в первые двое суток жизни у глубоко недоношенных новорожденных включены защитные механизмы, в т.ч. выработка опиоидных пептидов, обладающих анальгезирующим и седативным действиями, наличие эндогенных глюкокортикоидов [38, 124]. Однако при наличии тяжелой патологии компенсаторные механизмы быстро истощаются, и интенсивность боли возрастает. Уровни регуляторных пептидов у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, в динамике снижаются, поэтому одной из основных задач персонала ОРИТ на 3-и сутки жизни будет являться контроль интенсивности боли с расширением мероприятий, направленных на её устранение [124].

Известно, что при наличии признаков сильной боли (оценка по шкале EDIN6 > 10 баллов) с целью её устранения необходимо использовать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы анальгезии [5, 73, 124].

У детей, которым при проведении СРАР-терапии МАР составил  $\geq 6,5$  см вод.ст., интенсивность боли фиксировалась как самая большая в группе («умеренная» боль по шкале EDIN6). Это может объясняться негативным воздействием высокого потока кислородно-воздушной смеси и среднего давления на ирритативные рецепторы носовых ходов [124].

При оценке нейромышечной и физической зрелости по шкале J. Ballard (рис. 1) в обеих группах отмечается минимальный прирост ( $p=0,047$  в I группе и  $p=0,031$  во II группе) в баллах к концу раннего неонатального периода, что может объясняться тяжестью состояния детей, требующих проведения интенсивной

терапии. В дальнейшем зарегистрирована статистически значимая ( $p=0,001$  в обеих группах) положительная динамика в развитии детей к 28 суткам жизни. По результатам корреляционного анализа, выполненного в нашем исследовании, можно предположить, что большое количество манипуляций, выполняемых глубоко недоношенным новорожденным, взаимосвязаны с замедлением нервно-мышечного и физического развития, а также снижением прироста окружности головы к концу неонatalьного периода. По-видимому, большое количество болезненных процедур было напрямую связано с последующим снижением роста окружности головы и функции головного мозга у глубоко недоношенных детей. Исследования других авторов показали, что стрессовые события являются предикторами худшего развития моторики, силы и ориентации у недоношенных детей [137]. Авторами также выявлено, что повторяющаяся боль во время периода стабилизации может активировать каскад передачи сигналов стресса, который влияет на последующий рост и развитие [136]. Можно предположить, что выявленные различия антропометрических показателей и динамики нервно-мышечного и физического развития (по шкале J. Ballard) обследованных новорожденных в зависимости от уровня боли будут иметь значение для дальнейшего нервно-психического развития глубоко недоношенного ребенка.

Установлено, что количество манипуляций  $>21$  в сутки увеличивает риск замедления нервно-мышечного и физического развития к 28 суткам жизни у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, ОШ 3,68 (ДИ 1,12 – 8,36);  $p=0,009$ . Большинство проводимых манипуляций для глубоко недоношенных новорожденных являются болезненными, что приводит, чаще всего, к изменению мозгового кровотока и внутричерепного давления за счет повышения уровня катехоламинов, кортизола, снижения секреции инсулина [24, 33, 150].

Данное положение подтверждает установку концепции развивающего ухода за глубоко недоношенными новорожденными о все большем внимании не только успешному сохранению жизни ребенка, но и снижению частоты поздних нарушений развития, а также влиянию манипуляций и действий медицинского

персонала в первые дни жизни на отдаленный исход заболевания [180].

Анализируя продолжительность нахождения новорожденного в условиях отделения неонатального реанимационного блока, показано, что наличие ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с РДСН значительно увеличивает время госпитализации в ОРИТН ( $OШ=2,259$  (ДИ 1,023 – 4,987);  $p=0,042$ ), а наличие ВЖК II степени увеличивает вероятность механической вентиляции после первых семи суток жизни ( $OШ=7,16$  (ДИ 2,236 – 22,97);  $p<0,001$ ), тем самым подтверждая, что ВЖК – это серьёзная проблема, значимо влияющая на дальнейшее развитие новорожденного [100, 191]. Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда аЭЭГ (<5 мкВ) отмечалось у пациентов с ВЖК II-III степеней ( $p\leq0,018$ ). Показатель минимальной амплитуды тренда, характеризующий функциональную активность нейронов головного мозга, в группе детей с ВЖК имел статистически значимо меньшие значения (5,4 [4,6; 5,7] мкВ против 5,6 [5,2; 5,9] мкВ,  $p=0,038$ ), подтверждая тяжелое повреждение головного мозга.

Таким образом, наиболее значимые факторы риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с РДСН по данным проведенного исследования представлены на рисунке 15.

ФАКТОРЫ	<i>OШ</i>	<i>ДИ 95%</i>	<i>p</i>
<b>Факторы, способствующие развитию ВЖК:</b>			
Отсутствие антенатальной профилактики РДС плода	2,379	1,100 – 5,148	0,025
Наличие тяжелой асфиксии при рождении	2,776	1,039 – 7,413	0,018
Принудительная ИВЛ (IMV/IPPV)	10,0	1,114 – 89,76	0,010
<b>Факторы, способствующие снижению развития ВЖК:</b>			
Полная антенатальная профилактика РДС плода	0,396	0,188 – 0,834	0,013
Менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг	0,275	0,099 – 0,761	0,010
Вентиляция с двойным управлением в течение вдоха	0,139	0,025 – 0,779	0,016

Рисунок 15 – Факторы риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с РДСН

Одним из значимых направлений остается поиск различных нейромаркеров в крови у новорожденных детей, которые отражают повреждение клеток головного мозга и позволяют определять степень этого поражения [22]. Некоторые маркеры уже хорошо изучены, в т.ч. у новорожденных детей [15, 150], однако остается ряд нейромаркеров, доказавших свою прогностическую точность на лабораторных животных, у взрослых пациентов с различной патологией, но не изученных у новорожденных детей (в т.ч. глубоко недоношенных). Одним из таких маркеров является ростовой белок нейромодулин. Доказано, что связанный с ростом нейромодулин (growth associated protein-43, GAP-43) необходим для развития аксонов, чтобы расти к своим правильным мишениям и формировать синаптические связи во время развития нейронов и после их возможного повреждения [72].

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что при отсутствии значимого повреждения нейронов, вне зависимости от ГВ, концентрация нейромодулина в крови у детей с ПП ЦНС в раннем неонатальном периоде группы составляет 0,541 [0,122; 0,982] нг/мл (данные представлены в формате Me [2,5%; 97,5%] соответственно ГОСТ Р 53022.3 – 2008). Так как нейромодулин в норме всегда располагается в клетке [72, 110], на наш взгляд, циркуляция белка в крови у глубоко недоношенных новорожденных в первые сутки жизни является ответом на тяжелую или умеренную асфиксию при рождении. Наличие нейромодулина в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС в первые сутки жизни может быть объяснено незрелостью и повреждением синаптических связей в результате недоношенности и перенесенной асфиксии при рождении [71, 73]. Полученные значения нейромодулина у глубоко недоношенных новорожденных без верифицированного ВЖК (группа II) могут быть использованы как вариант гестационной нормы (ГВ 26–31 неделя) в первые сутки жизни.

У детей с верифицированным ВЖК концентрация нейромодулина в крови в первые сутки жизни была практически в 3 раза выше, чем у новорожденных без ВЖК (1,469 [1,284; 1,966] нг/мл против 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), что может быть обусловлено повреждением нейронов незрелой мозговой

ткани. В настоящее время доказана прямая связь между ишемией головного мозга и увеличением проницаемости капиллярной стенки [11]. Гипоксия и реоксигенация приводят к нарушению парацеллюлярного транспорта вследствие открытия либо разрушения плотных контактов [123]. Также церебральная ишемия приводит к нарушению кровотока, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и быстрому истощению запасов кислорода и питательных веществ [11].

Также увеличение концентрации нейромодулина в крови может быть обусловлено выходом белка в системный кровоток посредством экзосом. Небольшой размер экзосом (30-100 нм) и их структурное сходство с клетками позволяет им легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и удалять избыточное количество белков из центральной нервной системы [61, 189, 194]. Данный процесс, вероятно, предшествует развитию ВЖК у таких детей в раннем неонатальном периоде. Нарушение формирования новых нейронов и межнейрональных связей в результате ВЖК, по-видимому, может быть связано с уменьшением содержания нейромодулина в клетке, ведущим к снижению или полному прекращению модуляции динамики актина посредством функциональной ассоциации с молекулой адгезии нервных клеток-180 (NCAM-180) и спектрином белка цитоскелета, которая осуществляется посредством GAP-43 [72, 92]. При возникновении ВЖК под воздействием гемоглобина и ионов железа начинает происходить прямое разрушение нейронов, астроглии и гематоэнцефалического барьера [11]. Данные процессы приводят к вторичному повреждению клеток головного мозга, тем самым образуя порочный круг.

Учитывая значимые прямые корреляционные взаимосвязи между концентрацией нейромодулина в первые сутки жизни и степенью диагностированного впоследствии ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных, можно предположить, что чем тяжелее перинатальное поражение ЦНС, тем больше нейронов повреждено, и тем большее количество нейромодулина выделяется с экзосомами в кровь [1, 194]. Также это может свидетельствовать и о внутриутробном повреждении нейронов, снижении концентрации нейромодулина в клетке и последующем прекращении установления адгезивных связей «клетка-

клетка» и «клетка-внеклеточный матрикс», снижении инициации внутриклеточных сигналов, необходимых для развития нейронов, синаптической пластиности и регенерации [58, 130].

Обратная зависимость между минимальной амплитудой тренда аЭЭГ ( $r=-0,404$ ,  $p=0,004$ ), количеством баллов по шкале Ballard ( $r=-0,614$ ,  $p=0,019$ ) и концентрацией нейромодулина в крови может быть обусловлена незрелостью ЦНС, наличием большего повреждения ЦНС глубоко недоношенных новорожденных, гипоксией и их совокупным отрицательным влиянием на функциональную активность нейронов [17, 149].

Прямая корреляционная связь наблюдалась между концентрацией нейромодулина и оценкой по шкале NEOMOD на 4 сутки жизни ( $r=-0,614$ ,  $p=0,019$ ), а также количеством дней в ОРИТН ( $r=0,574$ ,  $p=0,008$ ). Данные взаимосвязи могут быть объяснены тяжестью перинатального поражения ЦНС, а также сроками возникновения тяжелых ВЖК (как правило, 4-5 сутки жизни) [191]. Прямая зависимость с длительностью респираторной поддержки ( $r=0,653$ ,  $p=0,001$ ), вероятно, также обусловлена тяжестью перинатального поражения ЦНС и сопровождающейся гиподинамической дыхательной недостаточностью (брадипное, эпизоды апноэ) [24].

Выявлено, что самый высокий уровень нейромодулина регистрировался в крови у глубоко недоношенных новорожденных с тяжелым ВЖК и последующим летальным исходом. Установлено, что статистически значимо чаще концентрация нейромодулина оказывалась выше у детей, у которых впоследствии развивались неблагоприятные исходы по критериям FATES HIE Score. Это может объясняться также значимыми нарушениями в ЦНС, которые сопровождаются массивным повреждением нейронов и выходом нейромодулина вне клетки. Поэтому увеличение нейромодулина в крови у глубоко недоношенных новорожденных в первые сутки жизни может свидетельствовать и о дальнейшем развитии неблагоприятных исходов по критериям FATES HIE Score по завершении раннего неонатального периода.

В настоящее время считается, что экспрессия нейромодулина оказывает

значимое влияние на функции аксонов, которые при соответствующей модуляции могут стимулировать зрелые нейроны к повторному состоянию роста [72]. Такой подход, который может защитить и позволить выжившим нейронам восстановить свои функциональные связи, был исследован *Caraveo G. и др.* как терапевтическое средство для лечения нейродегенеративных заболеваний [72, 90].

Как было показано в предыдущих разделах, для прогнозирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных необходим достаточно длительный анализ множества клинических критериев, оценка анамнеза и результатов клинико-лабораторных исследований. Полученные референтные значения нейробиохимических маркеров, а также достоверные результаты клинических данных с высокой степенью корреляции с нейромодулином позволили разработать способы прогнозирования ВЖК [29, 30] и создать программу для ЭВМ (нейронную сеть) «Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021614986, дата регистрации 01.04.2021 г.).

Программа осуществляет интеллектуальный анализ данных о состоянии глубоко недоношенного новорожденного при рождении и в течение первых суток жизни с целью формирования прогноза развития ВЖК у таких детей в раннем неонатальном периоде. Данные о пациенте включают гестационный возраст (в акушерских неделях), длительность первичной реанимации новорожденного в родильном зале (в минутах), оценку по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни, определение концентрации нейромодулина (GAP-43) в крови (нг/мл), а также исследование аЭЭГ в раннем неонатальном периоде. В качестве результата работы представляется заключение об отсутствии вероятности развития ВЖК или его развитии у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. При высокой вероятности развития ВЖК производится указание наиболее вероятной степени (I, II или III-IV степеней).

Архитектурно система является программной реализацией обученной искусственной нейронной сети со скрытыми слоями, осуществляющими прямое распространение и обработку входных сигналов. Первый этап запуска состоит в

процедуре обучения весовых коэффициентов нейронной сети методом обратного распространения ошибки с использованием предварительно подготовленных образов пациентов. На втором этапе программа переходит в рабочий режим, при котором выполняется прогноз состояния здоровья ребенка на основе данных его обследования.

Безусловно, концентрация нейромодулина сыворотки крови не является единственным маркером развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. С учетом высокой специфичности и чувствительности в первые сутки жизни пациентов данная модель оказывается адекватной и клинически оправданной в качестве прогностической методики.

При анализе уровней  $\beta$ -arrestin-2 в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных и его связи с развитием ВЖК в раннем неонатальном периоде, нами не выявлено значимых прогностических возможностей у данного показателя как отдельного нейромаркера. Однако выявлено, что  $\beta$ -arrestin-2 у глубоко недоношенных новорожденных является одним из показателей, используемых при прогнозировании неонатального дистрибутивного шока, развитие которого способствует возникновению ВЖК (в т.ч. тяжелых).

Известно, что белки-аррестины, являясь адапторными белками, регулируют целый ряд биохимических процессов, действуя, в том числе, на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS),  $\beta$ -адренорецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком, [151]. Определение уровня  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови в настоящее время применяется в кардиологии для поиска новых лекарственных средств при лечении сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [51, 144].  $\beta$ -аррестин-2 стимулирует активность eNOS [43], поэтому можно предположить, что при возникновении суперэкспрессии белка  $\beta$ -аррестина-2 в крови увеличивается продукция NO. Известно, что значительные концентрации оксида азота вызывают снижение тонуса кровеносных сосудов вследствие необратимого нарушения образования АТФ в митохондриях гладкомышечных клеток, что приводит к расширению сосудов и последующему снижению уровня артериального давления [20].

Известно, что  $\beta$ -аррестин-2 в целом оказывает положительное влияние на миокард, поскольку он обладает антиапоптотическими и противовоспалительными эффектами, которые приводят к ослаблению неблагоприятного ремоделирования после инфаркта миокарда, одновременно стимулируя сократительную способность миокарда [143]. Однако данный факт справедлив только при увеличении продукции  $\beta$ -аррестина-2 в клетке [144, 164]. Возможно повышенная экспрессия белков  $\beta$ -аррестина-2 при развитии неонатального шока у глубоко недоношенных детей связана с первичным повреждением кардиомиоцитов с последующей деградацией их клеточных мембран, что приводит к прогрессированию гемодинамических нарушений и вторичному повреждению миокарда с дальнейшим формированием порочного круга.

Таким образом, дальнейшее изучение содержания нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных позволило бы не только углубить наши представления о патогенезе перинатального поражения ЦНС, но и дало возможность на основании выявленных особенностей разработать новые диагностические критерии, спрогнозировать течение и развитие тяжелых форм перинатального поражения ЦНС.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами риска формирования внутрижелудочных кровоизлияний являются: принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2,776), отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (ОШ=2,379); и факторами, снижающими риск развития ВЖК – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139), менее инвазивное введение порактана альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275), полная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода глюокортикоидами (ОШ=0,396).
2. Установлены особенности показателей биоэлектрической активности головного мозга (аЭЭГ) у глубоко недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС в раннем неонатальном периоде: в большинстве случаев (64,2%) преобладает прерывистый паттерн биоэлектрической активности (DNV), у 35,8% – постоянный паттерн нормальной амплитуды CNV. Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда менее 5 мкВ наблюдается только у детей с верифицированными ВЖК II и III степеней. В 75% случаев судорожная активность у глубоко недоношенных новорожденных клинически не проявляется, а регистрируется только с помощью аЭЭГ.
3. Все глубоко недоношенные новорожденные, получающие лечение в отделении реанимации новорожденных, испытывают боль, интенсивность которой (по шкале EDIN6) чаще соответствует умеренной, при этом максимальная оценка уровня боли фиксируется у детей, нуждающихся в

инвазивной ИВЛ, на 3 сутки жизни. Одним из основных факторов, определяющих интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, является среднее давление в дыхательных путях.

4. Глубоко недоношенные новорожденные с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, испытывающие в раннем неонатальном периоде «сильную» боль (по критериям EDIN6), чаще демонстрируют задержку нейромышечной зрелости и более низкие показатели их физического развития к концу неонатального периода.
5. Определены референтные интервалы нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в первые сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС в зависимости от наличия внутрижелудочных кровоизлияний и гестационного возраста. У детей с верифицированным ВЖК концентрация нейромодулина в крови в первые сутки жизни (1,469 [1,284; 1,966] нг/мл) в 3,7 раза выше, чем у новорожденных без ВЖК (0,541 [0,461; 0,595] нг/мл). Установлена прямая значимая корреляционная взаимосвязь между степенью ВЖК и концентрацией нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни.
6. Концентрация нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови являются прогностически значимыми критериями развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.
7. Установлены критерии для прогнозирования судорожной активности у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями в раннем неонатальном периоде: концентрация нейромодулина в сыворотке крови  $> 1,482$  нг/мл.
8. Разработана программа для ЭВМ (нейронная сеть) «Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей» для прогнозирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с точностью 93,1%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения случаев развития ВЖК среди глубоко недоношенных новорожденных рекомендовано в лечебной работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных использовать управляемые факторы риска формирования ВЖК: отсутствие антенатальной профилактики РДС (ОШ=2,379 (ДИ 1,1 – 5,148),  $p=0,025$ ), принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0 (ДИ 1,114 – 89,76);  $p=0,010$ ); а также использовать в практике факторы, снижающие риск развития ВЖК – полная антенатальная профилактика глюкокортикоидами (ОШ = 0,396 (ДИ 0,188 – 0,834);  $p=0,013$ ), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275 (ДИ 0,099 – 0,761);  $p=0,010$ ), ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139 (ДИ 0,025– 0,779);  $p=0,016$ ).
2. Целесообразно ограничить количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде (не более 21 процедуры в сутки) у глубоко недоношенных новорожденных, что снизит риск задержки нейромышечной зрелости и задержки физического развития ребенка к концу неонатального периода.
3. При проведении инвазивной ИВЛ «критической» величиной МАР для появления высокой интенсивности боли является уровень  $\geq 10$  см вод.ст., а у пациентов, которым проводится СРАР-терапия – МАР  $\geq 6,5$  см вод.ст. Величину МАР  $\geq 10$  см вод.ст. при проведении инвазивной ИВЛ и МАР  $\geq 6,5$  см вод.ст. при СРАР-терапии следует считать «критическими» для появления высокой интенсивности боли.
4. Показатели концентрации нейромодулина (0,593 [0,454; 0,683] нг/мл; 0,498 [0,122; 0,685] нг/мл и 0,541 [0,259; 0,989] нг/мл) и  $\beta$ -аррестина-2 (1,041 [0,739;

1,197] нг/мл; 0,925 [0,614; 1,245] нг/мл и 1,017 [0,719; 1,222] нг/мл) у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС могут быть использованы как референтные для гестационного возраста (25–27 недель, 28–29 недель и 30–31 неделя соответственно) в 1 сутки жизни.

5. Всем глубоко недоношенным новорожденным рекомендуется определять концентрацию нейромодулина в сыворотке крови на 1 сутки жизни: при значении нейромодулина более 0,61 нг/мл прогнозируют развитие ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (точность – 90,7%, чувствительность – 93,7%, специфичность – 81,8%); при значении нейромодулина более 1,482 нг/мл прогнозируют развитие неонатальных судорог у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде (точность – 90,1%, чувствительность – 89,5%, специфичность – 90,3%).
6. У глубоко недоношенных новорожденных рекомендуется вычислять индекс  $D = 33,14437 + 15,33889 \times A1 - 0,56505 \times A2 - 1,09329 \times A3 + 2,406192 \times A4$ , где A1 – масса тела новорожденного (кг); A2 – длина новорожденного (см); A3 – срок гестации в полных акушерских неделях; A4 – содержание нейромодулина (нг/мл); 33,14437 – CONSTANT). При «D» больше 0 – прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей. Данный способ имеет точность – 90,7%, чувствительность – 91,2% и специфичность – 88,9%.
7. Всем глубоко недоношенным новорожденным с перинатальным поражением ЦНС и наличием артериальной гипотензии рекомендуется определять концентрацию  $\beta$ -аррестина-2 с целью вычисления прогностического индекса, позволяющего оценить риск развития тяжелого неонатального шока у таких детей (точность – 92,0%, чувствительность – 100% и специфичность – 91,5%).  $D = 0,114328 \times A1 + 0,835339 \times A2 - 2,87503 \times A3 - 2,9615 \times A4 - 31,2001$  (A1 – время первичной реанимации и стабилизации новорожденного в родовом зале, мин.; A2 – максимальная концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси ( $\text{FiO}_2$ ) в первые сутки жизни, %; A3 –

содержание  $\beta$ -аррестина-2 в периферической венозной крови в первые сутки жизни, нг/мл; A4 – уровень боли по шкале EDIN6 в первые сутки жизни, баллы; 31,2001 – CONSTANT). При «D» больше 0 – прогнозируют развитие тяжелого неонатального шока в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных детей.

8. Рекомендуется комплексный подход по прогнозированию исходов ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде посредством программы для ЭВМ «Прогнозирование развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей (нейронная сеть)». Разработанная программа может быть включена в систему непрерывного мониторинга оценки состояния детей в ОРИТН (электронную историю развития новорожденного) и внедрена в неонатальную практику.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВЧО ИВЛ – высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких

ГВ – гестационный возраст

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

ГМ – головной мозг

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИФА – иммуноферментный анализ

МОВ – минутный объем вентиляции

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМТ – низкая масса тела

НСГ – нейросонография

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ОНМТ – очень низкая масса тела

ООО – открытое овальное окно

ОПННД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

ОРITH – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ – отношение шансов

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомалия

ПЖ – правый желудочек

ПМА – передняя мозговая артерия

ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СЗРП – синдром задержки развития плода

ЦИ – церебральная ишемия

ЦНС – центральная нервная система

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭЭГ – электроэнцефалография

A/C – assist-control

$A_{min}$  – минимальная амплитуда тренда аЭЭГ

AUC – area under curve

BiPhasic – biphasic positive airway pressure

BS – burst-suppression

Ca – кальций

CNV – continuos normal voltage

CMV – control mechanical ventilation

CPAP – continuous positive airway pressure

DCV – dual control ventilation

DNV – discontinuous normal voltage

FiO<sub>2</sub> – фракционная доля кислорода

IMV – intermittent mandatory ventilation

INSURE – intubation/surfactant/extubation

IR – индекс резистентности

IQ – intelligence quotient (коэффициент интеллекта)

K – калий

LISA – less invasive surfactant administration

MAP – mean airway pressure

Ме – медиана

n – количество пациентов

Na – натрий

NO – оксид азота

P<sub>a</sub> – давление в аорте

P<sub>ла</sub> – давление в легочной артерии

PCV – pressure control ventilation

PEEP – positive end expiration pressure

PPV – positive pressure ventilation

PIP – peak inspiratory pressure

r – коэффициент корреляции

ROC-анализ (recovery operator characteristic)

SIMV+PSV – synchronized intermittent mandatory ventilation + pressure support ventilation

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода

SWC – sleep/wake cycle

Vte – volume tidal expiratory

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм лабораторных тестов для прогнозирования церебральных поражений при перинатальной гипоксии / Ю. В. Шабалина [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – Т. 2, №6. – С. 38-42.
2. Андреев, А. В. Патогенез перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных / А. В. Андреев, А. А. Песенкина, Н. В. Харламова // «Молодежь, наука, медицина : материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием» / Тверской гос. мед. ун-т; – Тверь, 2019. – 1086 с.
3. Афанасьева, Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т. М. Афанасьева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101-104.
4. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных / Г.С. Голосная [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 20-25.
5. Влияние боли на развитие глубоко недоношенных новорожденных / А. В. Андреев, Н. В. Харламова, С. С. Межинский, Н. А. Шилова // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 11-19.
6. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Основы персонализированной медицинской помощи: учебное пособие / под ред. А.С. Иова. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. – 64 с.
7. Володин, Н. Н. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации / Н. Н. Володин. – М., 2016. – 48 с.
8. Володин, Н. Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. Методические рекомендации / Н.Н. Володин, С.К. Горелышев, В.Е. Попов. – М., 2014. – 40 с.

9. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейрохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катамнестического наблюдения / В. М. Трепилец, Г. С. Голосная, С. В. Трепилец, Е. И. Кукушкин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 175-19.
10. Гомазков, О. А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности / О. А. Гомазков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, №8. – С. 99-104.
11. Горбачев, В. И. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 2 / В. И. Горбачев, Н. В. Брагина // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – Т. 3. – С. 46-55.
12. Горячева, Т. Г. Нейропсихологический аспект становления высших психических функций у детей с перинатальной гипоксией и асфиксиею в анамнезе / Т. Г. Горячева, М. С. Мисоченко // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2017. – № 2. – С. 29–33.
13. Дегтярева, М. Г. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. Клинические рекомендации / Н. Н. Володин. – М., 2015. – 40 с.
14. Заваденко, Н. Н. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы: научно-практическое руководство / Н. Н. Заваденко, С. А. Немкова. – М.: Специальное издательство медицинских книг, 2016. – 360 с.
15. Задворнов, А. А. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 47-57.
16. Иванов, Д. О. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику / Д. О. Иванов, В. И. Орёл, Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной // Педиатр. – 2017. – Т. 8, №3. – С. 5-14.

- 17.Использование амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у глубоконедоношенных новорожденных / Н. В. Харламова [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29, №8. – С. 59-63.
- 18.Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (методические рекомендации). – М.: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2000. – 40 с.
- 19.Красноруцкая, О. Н. Нейроваскулярные биомаркеры в диагностике нарушений развития детей, перенесших перинатальную гипоксию: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Красноруцкая Ольга Николаевна. – Воронеж, 2019. – 237 с.
- 20.Лазуко, С. С. Механизмы регуляции тонуса сосудов сердца: роль iNOS и калиевых каналов / С. С. Лазуко. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 216 с.
- 21.Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А.В. Моргун [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – Т. 3. – С. 3-11.
- 22.Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей / Е. А. Акимова [и др.]; под ред. Л. С. Намазовой-Барановой – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 184 с.
- 23.Неонатальная неврология (коллективная монография) / В. М. Студеникин [и др.]; под ред. В. М. Студеникина, Ш. Ш. Шамансурова, – М.: Медфорум, 2014. – 480 с.
- 24.Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста / В. И. Гузева [и др.]. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. – 215 с.
- 25.Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Клинические рекомендации / А. А. Буров [и др.] – М.: 2016. – 14 с.
- 26.Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 288 с.
- 27.Пальчик, А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 346 с.

28. Паршин, Е. В. Прогнозирование ранних исходов интенсивной терапии у новорожденных детей в критическом состоянии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Паршин Евгений Владимирович. – Санкт-Петербург, 2015. – 374 с.
29. Пат. 2741722 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования внутрижелудочных кровоизлияний у недоношенных новорожденных / Н. В. Харламова, А. В. Андреев, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова, С. Б. Назаров; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2020122935, заявл. 06.07.2020, опубл. 28.01.2021, Бюл. № 4.
30. Пат. 2741727 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования развития внутрижелудочных кровоизлияний у недоношенных новорожденных / Н. В. Харламова, А. В. Андреев, Г. Н. Кузьменко; И. Г. Попова; С. Б. Назаров; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2020122934, заявл. 06.07.2020, опубл. 28.01.2021, Бюл. № 4.
31. Пат. 2754731 Российская Федерация, МПК A61B 5/087, G01N 33/68, A61B 5/16, A61M 16/12. Способ прогнозирования развития тяжелого течения неонатального дистрибутивного шока у глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г / А. В. Андреев, Н. В. Харламова, Г. Н. Кузьменко; И. Г. Попова; С. Б. Назаров; А. А. Песенкина; А. В. Будалова; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2021104320, заявл. 19.02.2021, опубл. 06.09.2021, Бюл. № 25.

- 32.Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям: методическое письмо / под ред. Н. Н. Володина, Е. Н. Байбариной, Г. Т. Сухих. – М., 2010. – 44 с.
- 33.Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей / А. В. Андреев [и др.] // Рос вестн перинатол и педиатр. – 2020. – Т. 65, №4. – С. 5-15.
- 34.Региональная модель реализации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е. А. Матвеева [и др.] // Рос вестн перинатол и педиатр. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 68-74.
- 35.Рогаткин, С. О. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации интенсивной терапии / С. О. Рогаткин, Н. Н. Володин, М. Г. Дегтярева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 1. – С. 27-32.
- 36.Синдеева, О. А. Механизмы стресс-индуцированного нарушения мозговой гемодинамики и их роль в развитии интракраниальных геморрагий у новорожденных крыс : дис. ... канд. б. наук: 03.03.01 / Синдеева Ольга Александровна. – Астрахань, 2016. – 121 с.
- 37.Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей / В. В. Базарный, С. А. Вольхина, Е. Ю. Ахманаева, О. П. Ковтун // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 283-285.
- 38.Фомин, С. А. Эволюция подходов к оценке боли у новорожденных / С. А. Фомин, Ю. С. Александрович, Е. А. Фомина // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, №1. – С. 47-59.
- 39.Шабалов, Н. П. Неонатология: учебное пособие : в 2 т. / Н.П. Шабалов // Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2016. Т. 2. – 736 с.
- 40.Шилова, Н. А. Перинатальная патология и ее исходы к трехлетнему возрасту у глубоконедоношенных детей с дыхательными нарушениями / Н. А. Шилова, А. В. Андреев, Н. В. Харламова // Вопросы практической педиатрии – 2021. – Т. 16, №1. – С. 23-28.

- 41.Этиология и патогенез врожденной пневмонии. Особенности у недоношенных детей / Н. А. Шилова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №2. – С. 40-47.
- 42.β-Arrestin Based Receptor Signaling Paradigms: Potential Therapeutic Targets for Complex Age-Related Disorders / J. van Gastel [et al.] // Front Pharmacol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1369.
- 43.β-Arrestin2 is a critical component of the GPCR-eNOS signalosome / S. Liu [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2020. – Vol. 117, № 21. – P. 11483-11492.
- 44.A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants / Y. Coskun [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2018. – Vol. 34, №1, – P. 129-136.
- 45.A Controversial Medicolegal Issue: Timing the Onset of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury / V. Fineschi [et al.] // Mediators Inflamm. – 2017. – E6024959.
- 46.Als, H. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP): New frontier for neonatal and perinatal medicine / H. Als // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 135-147.
- 47.Andresen, J. H. Oxygen metabolism and oxygenation of the newborn / J. H. Andresen, O. D. Saugstad // Semin Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 25, № 2. – 101078.
- 48.Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / E. McGoldrick, F. Stewart, R. Parker, S. R. Dalziel // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – Vol. 12. – CD004454.
- 49.Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis / J. Huang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 31. – e16665.
- 50.A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Douglas-Escobar [et al.] // Pediatr Res. – 2010. – Vol. 68, № 6. – P. 531-6.
- 51.Arrb2 promotes endothelial progenitor cell-mediated postischemic neovascularization / X. Wang [et al.] // Theranostics. – 2020. – Vol. 10, № 21. – P. 9899-912.

52. Autocrine selection of a GLP-1R G-protein biased agonist with potent antidiabetic effects / H. Zhang [et al.] // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 6. – P. 8918.
53. Back, S. A. Brain injury in premature neonates: a primary cerebral dysmaturation disorder? / S. A. Back, S. P. Miller // Ann. Neurol. – 2014. – Vol. 75. P. 469-486.
54. Ballabh, P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage / P. Ballabh // Clin Perinatol. – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 47-67.
55. Bennet, L. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy / L. Bennet, L. Booth, A. J. Gunn // Semin Fetal Neonatal Med. – 2010. – Vol. 15. – P. 253-60.
56. Berghe, V. T. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways / V. T. Berghe // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. – Vol. 15. – P. 135-47.
57. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy / L.F. Chalak [et al.] // J Pediatr. – 2014. – Vol. 164, №3. – P. 468-74.e1.
58. Blanquie, O. Cytoskeleton dynamics in axon regeneration / O. Blanquie, F. Bradke // Curr Opin Neurobiol. – 2018. – Vol. 51. – P. 60-69.
59. Blennow, M. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? / M. Blennow, H. Hagberg, L. Rosengren // Pediatr Res. – 1995. – Vol. 37, № 3. – P. 260-4.
60. Blood neuronal specific enolase in newborns with perinatal asphyxia / V. A. Perez // Rev Neurol. – 2001. – Vol. 32, № 8. – P. 714-7.
61. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage / L. Jia [et al.] // Alzheimer's Dement. – 2021. – Vol. 17. – P. 49-60.
62. Blood pressure extremes and severe IVH in preterm infants / Z. A. Vesoulis [et al.] // Pediatr Res – 2020. – Vol. 87, № 1. – P. 69-73.
63. Briana D.D., Malamitsi-Puchner A. Low-grade intraventricular hemorrhage of preterm infants: neurodevelopmental and motor outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34, №4. – P. 646-652.

64. Burden of hypoxia and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants / I. H. X. Ng [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2020. – Vol. 105, № 3. – P. 242-47.
65. Cerebral Oxygenation and Autoregulation in Very Preterm Infants Developing IVH During the Transitional Period: A Pilot Study / A.G. Cimatti [et al.] // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 381.
66. Cerebral oxygen saturation and peripheral perfusion in the extremely premature infant with intraventricular and/or pulmonary haemorrhage early in life / T. P. Beausoleil [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 6511.
67. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets / T. Garton [et al.] // Expert Opin Ther Targets. – 2017. – Vol. 21, №12. – P. 1111-22.
68. Chan, S. Y. Phosphoprotein F1: purification and characterization of a brain kinase C substrate related to plasticity / S. Y. Chan, K. Murakami, A. Routtenberg // J Neurosci. – 1986. – Vol. 6, № 12. – P. 3618-27.
69. Changes in hemodynamics, cerebral oxygenation and cerebrovascular reactivity during the early transitional circulation in preterm infants / C. Sortica da Costa [et al.] // Pediatr Res. – 2019. – Vol. 86, №2. – P. 247-253.
70. Chia, P. H. Cell biology in neuroscience: cellular and molecular mechanisms underlying presynapse formation / P. H. Chia, P. Li, K. Shen // J Cell Biol. – 2013. – Vol. 203, №1. – P. 11-22.
71. Chronic mild stress during gestation worsens neonatal brain lesions in mice / C. M. Rangon [et al.] // J Neurosci. – 2007. – №27. – 7532-40.
72. Chung, D. GAP-43 and BASP1 in Axon Regeneration: Implications for the Treatment of Neurodegenerative Diseases / D. Chung, A. Shum, G. Caraveo // Front Cell Dev Biol. – 2020. – Vol. 8. – E567537.
73. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137, №2. – e20154271.

- 74.Constraint-induced movement therapy overcomes the intrinsic axonal growth-inhibitory signals in stroke rats / S. Zhao [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 1698-1705.
- 75.Cousin, M. A. Synaptic vesicle endocytosis: calcium works overtime in the nerve terminal / M. A. Cousin // Mol Neurobiol. – 2000. – Vol. 22, №1. – P. 115-128.
- 76.Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU / J. Janota [et al.] // Ir J Med Sci. – 2008. – Vol. 77, №1. – P. 11–17.
- 77.Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants / T. Debillon [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2001. – Vol. 85. – P. 36-41.
- 78.Differential expression of GAP-43 and neurofilament during peripheral nerve regeneration through bio-artificial conduits / V. Carriel [et al.] // J Tissue Eng Regen Med – 2017. – Vol. 11, №2. – P. 553-563.
- 79.Directed expression of the growth-associated protein B-50/GAP-43 to olfactory neurons in transgenic mice results in changes in axon morphology and extraglomerular fiber growth / A. J. Holtmaat [et al.] // J Neurosci. – 1995. – Vol. 15, № 12. – P. 7953–7965.
- 80.Does skin-to-skin contact reduce stress during diaper change in preterm infants? / L. T. Lyngstad [et al.] // Early Hum Dev. – 2014. – Vol. 90, № 4, – P. 169-72.
- 81.Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain / G. Vinukonda [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41, № 8. – P. 1766-73.
- 82.EDIN Scale Implemented by Gestational Age for Pain Assessment in Preterms: A Prospective Study / G. Raffaeli [et al.] // Biomed Res Int. – 2017. – E2017:9253710.
- 83.Ek, C. J. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia / C. J. Ek // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2015. – Vol. 35. – P. 818-27.
- 84.Emerging Roles of miRNAs in Brain Development and Perinatal Brain Injury / K. H. T. Cho, B. Xu, C. Blenkiron, M. Fraser // Front Physiol. – 2019. – Vol. 10. – P. 227.

85. Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EPIPPAIN 2, a prospective observational study / E. Courtois [et al.] // Int J Nurs Stud. – 2016. – Vol. 59. – P. 79-88.
86. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units / R. Carbajal [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 300, № 1. – P. 60-70.
87. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update / D. G. Sweet [et al.] // Neonatology. – 2019. – Vol. 115. – P. 432-450.
88. Factors involved in inflammation-induced developmental white matter damage / H. B. Stolp [et al.] // Neurosci Lett. – 2009. – Vol. 451. – P. 232-6.
89. Ferriero, D. M. The vulnerable newborn brain: imaging patterns of acquired perinatal injury / D. M. Ferriero // Neonatology. – 2016. – Vol. 109. – P. 345-51.
90. FKBP12 contributes to  $\alpha$ -synuclein toxicity by regulating the calcineurin-dependent phosphoproteome / G. Caraveo [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA – 2017. – Vol. 114, №52. – E11313-E11322.
91. Fleiss, B. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? / B. Fleiss, P. Gressens // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11. – P. 556-66.
92. GAP-43 regulates NCAM-180-mediated neurite outgrowth / I. Korshunova [et al.] // J Neurochem. – 2007. – Vol. 100, №6. – P. 1599-612.
93. GRK2/ $\beta$ -arrestin mediates arginine vasopressin-induced cardiac fibroblast proliferation / Y. Chen [et al.] // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2017. – Vol. 44, №2. – P. 285-293.
94. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling / C. S. Ennen [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 205, №3. – P. 251-7.
95. Goutan, E. Expression of synaptic proteins in the developing rat cerebellum following ionizing radiation / E. Goutan, E. Marti, I. Ferrer // Int J Dev Neurosci. – 1999. – Vol. 17, № 4. – P. 275-83.

96. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage in premature infants: a study of infants < 1500 gms / L. Papile, J. Burstein, R. Burstein, A. Koffier // J Pediatr. – 1978. – Vol. 92. – P. 529-34.
97. Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain / J. Arnaez [et al.] // An Pediatr (Barc). – 2018. – Vol. 89. – P. 12-23.
98. Intellectual outcomes of extremely preterm infants at school age / M. Asami [et al.] // Pediatr Int. – 2017. – Vol. 59, № 5. – P. 570-577.
99. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes / A. P. Tan [et al.] // Eur J Paediatr Neurol. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 690-717.
100. Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review / V. Gilard, A. Tebani, S. Bekri, S. Marret // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 2447.
101. Intrauterine inflammation, insufficient to induce parturition, still evokes fetal and neonatal brain injury / M. A. Elovitz [et al.] // Int J Dev Neurosci. – 2011. – Vol. 29. – P. 663-71.
102. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age / J. Vinall [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133, № 3. – P. 412-21.
103. Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room / Q. Mian [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2019. – Vol. 104, № 1. – F57-F62.
104. Impaired oligodendrocyte maturation in preterm infants: potential therapeutic targets / E. van Tilborg [et al.] // Prog. Neurobiol. – 2016. – Vol. 136. – P. 28-49.
105. Hagberg, H. Perinatal brain damage: The term infant / H. Hagberg, D. A. Edwards, F. Groenendaal // Neurobiol Dis. – 2016. – Vol. 92. – P. 102-12.
106. Hagberg, H. The role of inflammation in perinatal brain injury / H. Hagberg // Nat. Rev. Neurol. – 2015. – Vol. 11. – P. 192-208.
107. Harteman, J. C. Diffusion-weighted imaging changes in cerebral watershed distribution following neonatal encephalopathy are not invariably associated with an

- adverse outcome / J. C. Harteman // Dev. Med. Child Neurol. – 2013. – Vol. 55. – P.642-53.
108. Herting, E. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations / E. Herting, C. Härtel, W. Göpel // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2019. – Vol. 104, № 6. – F655–F659.
109. Holahan, M. R. A Shift from a Pivotal to Supporting Role for the Growth Associated Protein (GAP-43) in the Coordination of Axonal Structural and Functional Plasticity / M. R. Holahan // Front. Cell. Neurosci. – 2017. – Vol. 11. – P. 266.
110. Holahan, M. R. GAP-43 in synaptic plasticity: molecular perspectives / M. R. Holahan // Research and Reports in Biochemistry. – 2015. – Vol. 5. – P. 137-46.
111. Hou, X. E. Synaptic vesicle proteins and neuronal plasticity in adrenergic neurons / X.E. Hou, A. Dahlstrom // Neurochem Res. – 2000. – Vol. 25, № 9. – P. 1275–1300.
112. Howes, A. What clinical practice strategies have been shown to decrease incidence rates of intraventricular haemorrhage in preterm infants? / A. Howes, C. Hilditch, A. Keir // J Paediatr Child Health. – 2019. – Vol. 55, № 10. – P. 1269-78.
113. Hypoxia/ischemia modulates G protein-coupled receptor kinase 2 and beta-arrestin-1 levels in the neonatal rat brain / M. S. Lombardi [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 4. – P. 981-6.
114. Jain, L. Unfinished Business: Prematurity, Birth Asphyxia, and Stillbirths / L. Jain // Clin Perinatol. – 2018. – Vol. 45, №2. – P. 15-18.
115. Jin, Y. Mast cells are early responders after hypoxia–ischemia in immature rat brain / Y. Jin // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 3107-112.
116. Kinney, H. C. Encephalopathy of prematurity: neuropathology // H. C. Kinney, J. J. Volpe // Volpe's Neurology of the Newborn / J. J. Volpe [et al.]. – 6<sup>th</sup> Edn. – Amsterdam: Elsevier, 2018. – P. 389-404.
117. Kinney, H. C. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: neuropathology // H. C. Kinney, J. J. Volpe // Volpe's Neurology of the Newborn / J. J. Volpe [et al.]. – 6<sup>th</sup> Edn. – Amsterdam: Elsevier, 2018. – P. 484-499.

118. Kurinczuk, J. J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy / J. J. Kurinczuk, M. White-Koning, N. Badawi // Early Hum Dev. – 2010. – Vol. 86. – P. 329-38.
119. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age / T. M. Luu [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, №3. – P. 1037-44.
120. Latapy, C.  $\beta$ -Arrestins in the central nervous system / C. Latapy, J. M. Beaulieu // Prog Mol Biol Transl Sci. – 2013. – Vol. 118. – P. 267-95.
121. Leijser, L. M. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation / L. M. Leijser, L. S. de Vries // Handb Clin Neurol. – 2019. – Vol. 162. – P. 173-199.
122. Lim, J. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors / J. Lim, E. Hagen // Neoreviews. – 2019. – Vol. 20, № 8. – e452-e463.
123. Mark, K. S. Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxia-reoxygenation / K. S. Mark, T. P. Davis // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2002. – Vol. 282, № 4. – H1485-H1494.
124. Marko, T. Clinical handbook of neonatal pain management for nurses / T. Marko, M. L. Dickerson. – New York, 2017. – 219 p.
125. Martinez-Biarge, M. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy / M. Martinez-Biarge // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132. – e952–e959.
126. Mitochondria, bioenergetics and excitotoxicity: new therapeutic targets in perinatal brain injury / B. Leaw [et al.] // Front Cell Neurosci. – 2017. – Vol.11. – P. 199.
127. Morita, S. Synaptic localization of growth-associated protein 43 in cultured hippocampal neurons during synaptogenesis / S. Morita, S. Miyata // Cell Biochem Funct. – 2013. – Vol. 31, №5, – P. 400-11.
128. Mouse intermittent hypoxia mimicking apnoea of prematurity: effects on myelinogenesis and axonal maturation / J. Cai [et al.] // J Pathol. – 2012. – Vol. 226, №3 – P. 495-508.

129. Mukerji, A. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis / A. Mukerji, V. Shah, P. S. Shah // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136. – P. 1132-43.
130. NCAM-induced intracellular signaling revisited / D. K. Ditlevsen, G. K. Povlsen, V. Berezin, E. Bock // J Neurosci Res. – 2008. – Vol. 86, № 4. – P. 727-43.
131. Neonatal head ultrasound abnormalities in preterm infants and adolescent psychiatric disorders / A. H. Whitaker [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 2011. – Vol. 68, № 7. – P. 742-752.
132. Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis / Y. Moral, N. J. Robertson, F. Goñi-de-Cerio, D. Alonso-Alconada // Rev Neurol. – 2019. – Vol. 68. – P. 23-36.
133. Neonatal hypoxic-ischemic injury increases forebrain subventricular zone neurogenesis in the mouse / J. M. Plane [et al.] // Neurobiol Dis. – 2004. – Vol. 16. – P. 585-95.
134. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants / G. C. Smith [et al.] // Ann Neurol. – 2011. – Vol. 70, № 4. – P. 541-49.
135. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews / E. Shepherd [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 6, № 6, – CD012409.
136. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm / J. Vinall [et al.] // Pain. – 2012. – № 153. – P. 1374-81.
137. Neurobehavioral development prior to term-age of preterm infants and acute stressful events during neonatal hospitalization / D. M. Gorzilio [et al.] // Early Hum Dev. – 2015. – № 91. – P. 769-75.
138. Neuronal plasticity in aging: a quantitative immunohistochemical study of GAP-43 distribution in discrete regions of the rat brain / T. Casoli [et al.] // Brain Res. – 1996. – Vol. 714. – P. 111-117.
139. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection / K. J. Hassell [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2015. – Vol. 100. – P. 541-52.

140. Niimi, Y. Pediatric brain repair from endogenous neural stem cells of the subventricular zone / Y. Niimi, S. W. Levison // Pediatr Res. – 2018. – Vol. 83. – P. 385-96.
141. Neurodevelopmental features of preterm infants at the corrected age of 1 year / Zhang M. [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 147-151.
142. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy / C. Celtik, B. Acunas, N. Oner, O. Pala // Brain Dev. – 2004. – Vol. 26, №6. – P. 398-402.
143. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial / A. Kribs [et al.] // JAMA Pediatr. – 2015. – Vol. 169, №8. – P. 723-30.
144. Not all arrestins are created equal: Therapeutic implications of the functional diversity of the  $\beta$ -arrestins in the heart / A. Lymeropoulos [et al.] // World. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 47-56.
145. Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins / L. M. Koehn [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 2, № 21. – P. 9193.
146. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period / I. Torres-Cuevas [et al.] // Redox Biol. – 2017. – Vol. 12. – P. 674-681.
147. Palmer, C. Timing of neutrophil depletion influences long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxic–ischemic brain injury / C. Palmer // Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 55. – P. 549-56.
148. Park, S. J. The effects of exercise on the GAP-43 expression in the spinal cord of arthritis-induced rats / S. J. Park, N. J. Jung, S. S. Na // J Phys Ther Sci. – 2016. – Vol. 28, №10. – P. 2921-23.
149. Pavlidis, E. EEG – A Valuable Biomarker of Brain Injury in Preterm Infants / E. Pavlidis, R. O. Lloyd, G. B. Boylan // Dev Neurosci. – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 23-35.

150. Perlman, J. Neurology: Neonatology Questions and Controversies / J. Perlman. – Elsevier, 2018. – 320 p.
151. Peterson, Y. K. The Diverse Roles of Arrestin Scaffolds in G Protein-Coupled Receptor Signaling / Y. K. Peterson, L. M. Luttrell // Pharmacol Rev. – 2017. – № 69. – P. 256-297.
152. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age / M. S. Indredavik [et al.] // J Dev Behav Pediatr. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 286-94.
153. Predicting developmental outcomes in preterm infants: A simple white matter injury imaging rule / D. Cayam-Rand [et al.] // Neurology – 2019. – Vol. 93, №13. – e1231-e1240.
154. Predictors of mortality for preterm infants with intraventricular hemorrhage: a population-based study / R. H. Han [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 2203-13.
155. Predictors of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants under 29-weeks gestation / A. M. Siddappa, G. M. Quiggle, E. Lock, R. B. Rao // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 195-200.
156. Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / K. R. Gopagondanahalli [et al.] // Front Pediatr. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 114.
157. Procedural pain and brain development in premature newborns / S. Brummelte [et al.] // Ann Neurol. – 2012. – Vol. 71, №3. – P. 385-96.
158. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy / D. Azzopardi [et al.] // Pediatr Res. – 1989. – Vol. 25, №5. – P. 445-51.
159. Pryse-Phillips, W. Companion to Clinical Neurology / W. Pryse-Phillips. – Oxford University Press, 2009. – 1232 p.
160. Punctate white matter lesions of preterm infants: Risk factor analysis / A. Parodi [et al.] // Eur J Paediatr Neurol. – 2019. – Vol. 23, №5. – P. 733-739.

161. Reduced expression of regeneration associated genes in chronically axotomized facial motoneurons / T. Gordon, S. You, S. L. Cassar, W. Tetzlaff // *Exp Neurol.* – 2015. – Vol. 264. – P. 26-32.
162. Reduced removal of synaptic terminals from axotomized spinal motoneurons in the absence of complement C3 / A. Berg [et al.] // *Exp Neurol.* – 2012. – Vol. 237, № 1. – P. 8-17.
163. Reducing intrapartum-related deaths and disability: can the health system deliver? / J. E. Lawn [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2009. – Vol. 107, Suppl 1. – S123-42.
164. Regulation of mitochondrial oxidative stress by  $\beta$ -arrestins in cultured human cardiac fibroblasts / J. Philip [et al.] // *Disease Models & Mechanisms.* – 2015. – № 8. – P. 1579-89.
165. Regenerative Effect of Growth Hormone (GH) in the Retina after Kainic Acid Excitotoxic Damage / C. G. Martinez-Moreno [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 18. – P. 4433.
166. Rekart, J. L. Overexpression of GAP-43 reveals unexpected properties of hippocampal mossy fibers / J. L. Rekart, A. Routtenberg // *Hippocampus.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 46-57.
167. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants / T. Wu [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 13609.
168. Romantsik, O. Head midline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants / O. Romantsik, M. G. Calevo, M. Bruschettini // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 20, № 7. – CD012362.
169. S-100beta protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury / P. C. Spinella [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 3. – P. 939-45.
170. School-age outcomes following intraventricular haemorrhage in infants born extremely preterm / N. L. Hollebrandse [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2021. – Vol. 106, № 1. – P. 4-8.

171. Sema3A inhibits axonal regeneration of retinal ganglion cells via ROCK2 / J. Zhang [et al.] // Brain Res. – 2020. – Vol. 1727. – P. 6555.
172. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study / A. N. Massaro [et al.] // Pediatr Crit Care Med. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 310-7.
173. Soliman, A. M. Hypoxicischemig encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators / A. M. Soliman, R. A. Al-Gendy, H. Abdel-Moety // Australian J. Basic and Applied Sci. – 2011. – № 5. – P. 82-87.
174. Stridh, L. Regulation of toll-like receptor 1 and 2 in neonatal mice brains after hypoxia-ischemia / L. Stridh // J. Neuroinflammation. – 2011. – Vol. 8. – P. 45.
175. Structural basis for the interaction of unstructured neuron specific substrates neuromodulin and neurogranin with calmodulin / V. Kumar [et al.] // Sci Rep. – 2013. – Vol. 3. – P. 1392.
176. Tahraoui, S. L. Central role of microglia in neonatal excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter / S. L. Tahraoui // Brain Pathol. – 2001. – Vol. 11. – P. 56-71.
177. Tao, J. Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care / J. Tao, A. Mathur // J. Perinatol. – 2010. – Vol. 30. – P. 73-81.
178. Tau proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury / P. C. Liliang [et al.] // J Surg Res. – 2010. – Vol. 160, №2. – P. 302-7.
179. The 43-kDa neuronal growth-associated protein (GAP-43) is present in plasma membranes of rat astrocytes / L. Vitkovic, H. W. Steisslinger, V. J. Aloyo, M. Mersel // Proc Natl Acad Sci USA. – 1988. – Vol. 85, № 21. – P. 8296-300.
180. The Effect of Head Positioning and Head Tilting on the Incidence of Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Systematic Review / K. A. de Bijl-Marcus, A. J. Brouwer, L. S. de Vries, G. van Wezel-Meijler // Neonatology. – 2017. – Vol. 111, №3. – P. 267-279.
181. The expression of growth-associated protein GAP-43 mRNA in the rat hippocampus in response to adrenalectomy and aging / H. M. Chao, R. L. Spencer, R. R. Sakai, B. S. McEwen // Mol Cell Neurosci. – 1992. – Vol. 3, № 6. – P. 529-35.

182. The neuronal growth-associated protein GAP-43 interacts with rabaptin-5 and participates in endocytosis / R. L. Neve [et al.] // J Neurosci. – 1998. – Vol. 18, №19. – P. 7757-67.
183. Therapeutic Potential of Targeting β-Arrestin / R.A. Bond, E.Y. Garcia-Rojas, A. Hegde, J.K.L. Walker // Front. Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – P. 124.
184. Three non-invasive ventilation strategies for preterm infants with respiratory distress syndrome: a propensity score analysis / H. Cao [et al.] // Arch Med Sci – 2020. – Vol. 16, №6. – P. 1319-1326.
185. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010 / E. A. Christian [et al.] // J Neurosurg Pediatr. – 2016. – Vol. 17. – P. 260-9.
186. Ultrastructural localization of B-50/growth-associated protein-43 to anterogradely transported synaptophysin-positive and calcitonin gene-related peptide-negative vesicles in the regenerating rat sciatic nerve / P. Verkade [et al.] // Neuroscience. – 1996 – Vol. 71, № 2. – P. 489-505.
187. Valeri, B. O. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review / B. O. Valeri, L. Holsti, M. B. Linhares // Clin J Pain. – 2015. – Vol. 31. – P. 355-62.
188. Vasudevan, C. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures / C. Vasudevan, M. Levene // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2013. – Vol. 18. – P. 185-91.
189. Vingtdeux, V. Potential contribution of exosomes to the prion-like propagation of lesions in Alzheimer's disease / V. Vingtdeux, N. Sergeant, L. Buee // Front Physiol. – 2012. – Vol. 3. – P. 229.
190. Vitkovic, L. Growth-associated protein 43 is down-regulated in cultured astrocytes / L. Vitkovic, M. Mersel // Metab Brain Dis. – 1989. – Vol. 4, №1. – P. 47-53.
191. Volpe's Neurology of the Newborn / J. Volpe [et al.]. – Elsevier, 2017. – 1240 p.
192. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates / C. Klingenberg [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 10. – CD003666.
193. Winerdal M. Long lasting local and systemic inflammation after cerebral hypoxic ischemia in newborn mice. PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – e36422.

194. Wood, M. J. Exosomes and the blood-brain barrier: implications for neurological diseases / M. J. Wood, A. J. O'Loughlin, L. Samira // Ther Deliv. – 2011. – Vol. 2. – P. 1095-99.
195. Xu, W. Development of Accumulated Pain/Stressor Scale (APSS) in NICUs: A National Survey / W. Xu, S. Walsh, X. S. Cong // Pain Manag Nurs. – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 354-62.