

**ГУБИЧ АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ  
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**3.1.21. Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Самара 2022**

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Павлинова Елена Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**Белоусова Тамара Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой

**Желев Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, деканат педиатрического факультета, декан, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Москва

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г. в 1\_00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук, доцент

**Жирнов Виталий Александрович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время отмечается положительная тенденция в совершенствовании акушерской тактики ведения преждевременных родов, методики реанимационных мероприятий, проводимых детям в неонатальном периоде, способов выхаживания недоношенных детей, что способствует их выживанию [S.E. Purisch, 2017; Е.В. Павлюкова, 2018; Н.Н. Володин, 2019; Л.Н. Софронова, 2020]. Несмотря на усилия медицинских работников, направленные на обеспечение перинатальной помощи в оптимальном объеме, предотвратить развитие различных по тяжести поражений центральной нервной системы (ЦНС) не всегда удаётся.

Частота внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных новорожденных находится в пределах 15-50% и зависит в первую очередь от гестационного возраста (ГВ) [А.С. Иова, 2020]. Когортное исследование показало, что у детей до 32 недель гестации общая заболеваемость ВЖК составляет 36,2% для любой степени пери- и интравентрикулярных кровоизлияний, при этом III и IV степени ВЖК обнаруживаются у 7,1% новорожденных из этой группы [M. Chevallier, 2017]. Частота встречаемости перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) по данным разных авторов варьирует [В.И. Гузева, 2017; Л.Н. Софронова, 2020]. Romero-Guzman G.J. et al. отмечена высокая частота поражения белого вещества головного мозга у недоношенных детей, которая составляет 39,6% для детей, рожденных до 28 недель, 27,4% для детей до 32 недель и 7,3% для детей до 37 недель гестации [G.J. Romero-Guzman, 2017].

Окислительный стресс играет фундаментальную роль в повреждении тканей и связан с патогенезом многих заболеваний у новорожденных детей [I. Torres-Cuevas, 2017; А.М. Анурьев, 2019; М. Perez, 2019; X. Qin, 2019; А.Г. Соловьева, 2020]. В настоящее время не существует унифицированного способа прогнозирования развития тяжелого поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде. Создание метода выявления новорожденных детей, составляющих группу риска по поражению ЦНС, позволило бы корректировать терапевтическую тактику на ранних этапах и минимизировать развитие неблагоприятных исходов. Оценка значимости показателей антиоксидантного статуса, генетических полиморфизмов ферментов антиоксидантной системы (АОС) в формировании структурных изменений головного мозга позволит использовать их в качестве возможных предикторов тяжелого поражения ЦНС и разработать прогностические модели.

### **Степень разработанности темы исследования**

Имеются немногочисленные исследования, посвященные поиску предикторов поражения ЦНС в неонатальном периоде у детей, рожденных раньше срока. В литературных источниках встречаются сведения о роли инфекционного процесса во время беременности у матери или у ребенка в возникновении ВЖК и ПВЛ [А.К. Boyle, 2017; S.M. Lawrence, 2018; E. Villamor-Martinez, 2018; J. Huang, 2019]. Проводились исследования по особенностям соматического статуса беременной женщины, течения настоящей беременности [Т.С. Кривоногова, 2017; Т.В. Овчинникова, 2018; V.V. Pai, 2018; S.R. Polavarapu, 2018], реанимационных мероприятий и стабилизации состояния ребенка после рождения, клинической симптоматики и значимости этих факторов в развитии структурных изменений головного мозга [S. Arnon, 2017; S.C. Handley, 2018; B. Basiri, 2021]. Часть исследований выполнялась с целью идентификации факторов риска поражения ЦНС из перечня лабораторно-инструментальных показателей, различных нейрохимических, генетических маркеров [А.В. Моргун, 2018; P. Prasun, 2018; Н.М. Chen, 2019; M. Dzierko, 2019; A. Glover Williams, 2019].

Супероксиддисмутазы (СОД) образуют фронтальную линию защиты от повреждений, вызванных реактивными формами кислорода [О.М. Ighodaro, 2018; Y. Wang, 2018]. Глутатион действует как антиоксидант, либо напрямую взаимодействуя с активными формами кислорода, азота и электрофилами, либо работая в качестве кофактора для различных ферментов [P. Pressman, 2020; F. Silvagno, 2020]. Имеются научные работы, в которых проводится исследование показателей АОС, оксидативного стресса у новорожденных детей с различной патологией [Н.И. Фадеева, 2010; Е.Б. Павлинова, 2012; Е.В. Лоскутова, 2018; М. Perez, 2019; А.Г. Соловьева, 2020]. Однако работ, направленных на поиск прогностических параметров для определения вероятности возникновения ВЖК и ПВЛ, нет. Таким образом, недостаточная степень научной разработанности проблемы и несомненная практическая значимость для отечественной медицины, обусловили выбор темы диссертационного исследования и определили его цель.

**Цель исследования:** разработать алгоритм персонализированной диагностики развития тяжелого поражения ЦНС в неонатальном периоде у детей, рожденных недоношенными, для совершенствования медицинской помощи новорожденным.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить особенности и определить связь клинико-anamнестических данных, лабораторно-инструментальных показателей с развитием ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей.

2. Провести сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs4880 (47C>T, Ala16Val), rs1141718 (58T>C, Thr58Ile), rs11575993 (60C>T, Leu60Phe) гена марганцевой супероксиддисмутазы (sod2) и rs17883901 (-129C>T) гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (gclc) у недоношенных новорожденных детей с поражением и без поражения ЦНС.

3. Оценить уровень марганец-содержащей супероксиддисмутазы (Mn-СОД), медь, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu,Zn-СОД), глутатиона в восстановленном (GSH) и окисленном (GSSG) состояниях, показатель общей антиоксидантной способности крови (TAS/TAC), окислительного стресса (TOS/TOC) у недоношенных новорожденных детей с поражением и без поражения ЦНС.

4. На основании полученных данных разработать прогностическую модель вероятности развития ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у недоношенных детей.

#### **Научная новизна**

Разработаны модели для прогнозирования вероятности развития ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей в неонатальном периоде, учитывающие совокупность клинико-anamнестических данных и показателей антиоксидантной защиты.

Определен комплекс наиболее значимых предикторов поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде: ГВ, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни, наличие респираторных нарушений в родильном зале, проведение инвазивной респираторной поддержки, наличие клинико-лабораторных данных в неонатальном периоде, указывающих на внутриутробную инфекцию (ВУИ), уровень GSH, показатель общей антиоксидантной способности крови.

Установлено, что в неонатальном периоде недоношенные дети с поражением ЦНС испытывают больший окислительный стресс, чем дети без поражения ЦНС. При этом данная категория пациентов обладает более слабой системой антиоксидантной защиты: показатели Cu,Zn-СОД, GSH, GSSG, TAS/TAC у них были ниже независимо от срока гестации. Обнаружены отрицательные корреляционные связи между вероятностью возникновения

поражения ЦНС и уровнями GSSG и GSH, показателем общей антиоксидантной способности крови и положительная корреляционная связь с уровнем окислительного стресса.

Проведенное впервые исследование полиморфизмов rs4880, rs1141718, rs11575993 гена *sod2*, rs17883901 гена *gclc* показало отсутствие статистически значимых различий по распределению частот аллелей и генотипов в группах обследованных недоношенных новорожденных детей с поражением и без поражения ЦНС.

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

Предложены две прогностические модели, с помощью которых возможно определить вероятность развития ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у недоношенных детей. Выявление пациентов, предрасположенных к формированию структурных изменений головного мозга, обеспечит персонализированный подход по отношению к ребенку, который в большей степени нуждается в проведении нейропротективных мероприятий.

Определен комплекс наиболее значимых предикторов тяжелого поражения ЦНС с формированием ВЖК и ПВЛ у новорожденных недоношенных детей, который включает клиничко-anamnestические данные и показатели АОС.

Не обнаружено статистически значимых различий между недоношенными детьми с поражением и без поражения ЦНС по распределению частот аллелей и генотипов исследованных полиморфизмов генов марганцевой супероксиддисмутазы и каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы.

#### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для реализации поставленной цели и задач проведено клиническое наблюдательное (наблюдательное), аналитическое, комбинированное исследование, так как часть исследования проведена по типу продольного, а часть по типу «случай-контроль».

Проанализированы литературные источники по теме исследования, определена актуальность проблемы. Установлены объект и предмет исследования, разработан дизайн исследования. Объектом исследования были недоношенные новорожденные дети с диагностированным по данным нейросонографии (НСГ) поражением ЦНС в форме ВЖК и ПВЛ. Предмет исследования: прогнозирование развития поражения ЦНС в форме ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей в неонатальном периоде. Источниками информации были статистические данные, полученные из учетной медицинской документации. Исследована характеристика анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных у участников исследования. Рассмотрены показатели системы антиоксидантной защиты, проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам генов ферментов АОС у обследованных детей. Для обработки полученных данных применялись методы непараметрической статистики, используемые для анализа количественных и качественных признаков.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Анализ клиничко-anamnestических характеристик и лабораторных показателей у новорожденных недоношенных детей позволил установить прогностически значимые факторы риска развития структурных изменений головного мозга.

2. Недоношенные новорожденные дети с низкими показателями GSH, GSSG, общей антиоксидантной способности крови подвергаются интенсивному воздействию окислительного стресса в раннем неонатальном периоде и имеют значимый риск развития структурных изменений головного мозга.

3. Комплексная оценка клинико-anamнестических данных недоношенных новорожденных детей при рождении, а также определение показателей, учитывающих уровень антиоксидантной защиты, таких как GSH, общая антиоксидантная способность крови, позволяет идентифицировать недоношенного ребенка группы риска формирования структурных изменений ЦНС.

#### **Степень достоверности**

Исследование проводилось на репрезентативной выборке с применением современных клинических, лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования. Все методы включали использование только соответствующего сертифицированного медицинского оборудования. Для обработки полученных данных были применены современные статистические методы с использованием пакета программ Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24 и NCSS2021. Сформулированные в диссертации выводы обоснованы и логически вытекают из результатов комплексного анализа достаточного объема собранных данных.

#### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены на XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием 27.10.2020, г. Москва; сессии молодых ученых в рамках XV Международной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики: от простого к сложному» 03-04.12.2020, г. Москва; на XIX итоговой научно-практической онлайн-конференции молодых учёных и студентов медицинского факультета КРСУ «Молодёжное научное творчество – эффективный путь подготовки медицинских кадров» 21-22.05.2021, г. Бишкек, Киргизская Республика; на II Съезде детских врачей Московской области с международным участием 18.09.2021, г. Омск; на XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием в рамках проводимого Конкурса молодых ученых 21-23.10.2021, г. Москва; на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Молодежь. Наука. Творчество» 10.11.2021, г. Омск.

#### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения работы внедрены в работу врачей-неонатологов, врачей-реаниматологов бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» и бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница».

Материалы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Личный вклад автора**

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора. Проведен анализ литературных источников по вопросам выявления факторов риска, диагностики, прогнозирования поражения ЦНС у недоношенных новорожденных детей. Определены основные задачи исследования, разработан дизайн. Проведен набор участников исследования в основную и контрольную группы в соответствии с критериями включения и исключения. Выполнен анализ учетной медицинской документации. Автором проведен забор крови для дальнейшего определения показателей антиоксидантной защиты и исследования распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам генов ферментов АОС.

Выполнен статистический анализ полученной информации. На основании результатов исследования сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 20-315-90067, победитель конкурса на лучшие проекты фундаментальных научных исследований, выполняемые молодыми учеными, обучающимися в аспирантуре («Аспиранты»), 2020 г., название проекта: «Разработка алгоритма выявления недоношенных детей, имеющих риск тяжелого поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде». Полученные результаты вошли в научные отчеты по гранту.

Исследование было включено в инициативную научную комплексную тему №ГР 122020900152-4 от 09.02.2022 г. «Научные, методические и организационные подходы к лечению и профилактике патологии высокой медико-социальной значимости у детей».

### **Соответствие паспорту (формуле) специальности**

Настоящее диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. «Педиатрия» по нескольким направлениям исследований: 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности; 7. Разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов прогнозирования/моделирования изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021622485 от 15.11.2021 года «Данные клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального обследования недоношенных новорожденных детей» на основании заявки №2021622365 от 01.11.2021 года. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022619881 от 26.05.2022 года «Программа для оценки вероятности развития органического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей «Probability» на основании заявки №2022618851 от 18.05.2022 года.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (глава 3), обсуждения полученных данных (глава 4), клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 193 источника, из них 134 иностранных. Иллюстративный материал представлен 35 таблицами и 16 рисунками.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в период с 2019 по 2022 гг. в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор М.А. Ливзан), на кафедре госпитальной педиатрии с курсом ДПО (заведующая – доктор медицинских наук, доцент Е.Б. Павлинова). Клинические базы: бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» (БУЗОО «ГКПЦ», г. Омск), бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» (БУЗОО «ОДКБ», г. Омск). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

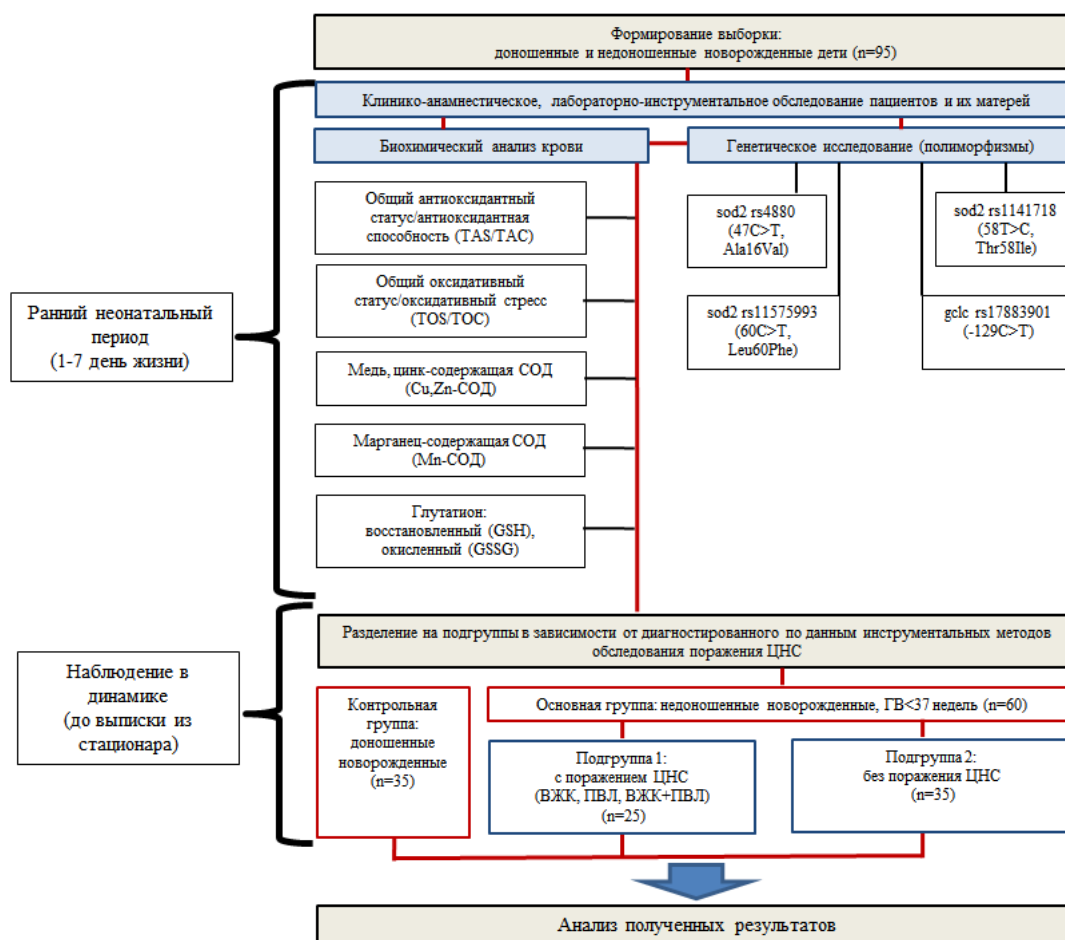


Рисунок 1 - Дизайн клинического исследования

Участниками исследования были 95 новорожденных детей.

В основную группу вошли 60 недоношенных новорожденных детей. Критерии включения детей в основную группу: а) ГВ до 37 недель; б) наличие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании. Критерии исключения: а) врожденные пороки развития ЦНС; б) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании. В результате динамического наблюдения за участниками основной группы было сформировано 2



подгруппы. В подгруппу 1 были включены недоношенные новорожденные дети с выявленными структурными изменениями головного мозга в виде ВЖК различной степени тяжести (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), ПВЛ или наличием обоих вариантов поражения ЦНС одновременно по данным НСГ. В подгруппу 2 вошли недоношенные новорожденные дети с отсутствием структурных изменений головного мозга по данным метода нейровизуализации.

Контрольная группа была представлена доношенными детьми в количестве 35 человек, которые проходили обследование в неонатальном периоде и не имели структурных изменений головного мозга. Критерии включения детей в контрольную группу: а) ГВ более 37 недель (включительно); б) отсутствие у ребенка структурных изменений головного мозга по данным метода нейровизуализации; в) наличие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании. Критерии исключения: а) наличие у ребенка структурных изменений головного мозга, врожденных пороков развития ЦНС по данным метода нейровизуализации; б) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании.

В ходе исследования была сформирована база данных в программе Microsoft Excel 2010. Вносимые в программу данные включали сведения из медицинских карт стационарного больного (форма № 003у), историй развития новорождённого (форма № 097у). У участников исследования основной группы оценивали данные соматического, гинекологического, акушерского анамнеза матерей, особенности течения настоящей беременности и родов. Определяли состояние ребенка после рождения, особенности течения неонатального периода: оценка по шкале Апгар, основные патологические состояния при рождении, оценка функции дыхания по шкале Сильверман (Silverman). Учитывался объем реанимационных мероприятий, проводимых в условиях родильного зала. Динамически отслеживали состояние ребенка после его перевода из родильного зала в отделения патологии новорожденных или в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Проводили анализ лабораторных данных (общий анализ крови (ОАК), анализ кислотно-основного состояния (КОС) крови). Для определения поражения ЦНС всем участникам исследования проводилась НСГ, некоторым участникам исследования в процессе динамического наблюдения проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга. Также оценивали данные эхокардиографического исследования. На заключительном этапе проводилось катamnестическое исследование неврологических исходов у недоношенных новорожденных детей основной группы по данным медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (формы № 025/у). В 1 год скорригированного возраста в условиях консультативно-диагностической поликлиники БУЗОО «ГКПЦ» проводилась оценка неврологического статуса, нервно-психического развития по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

Лабораторное исследование биохимических показателей АОС, полиморфизмов генов ферментов АОС проводилось сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории и Академического центра лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Детям основной и контрольной групп определяли общий антиоксидантный статус/антиоксидантную способность (ТАС/ТАС) и общий оксидативный статус/оксидативный стресс (ТОС/ТОС) по образцам плазмы крови. Исследования проводились с помощью биохимических колориметрических методов в микропланшетном формате с детекцией

результата на планшетном фотометре «iMark» (BIORAD), США. Также участникам исследования определяли содержание в крови медь, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu,Zn-СОД), супероксиддисмутазы, содержащей марганец (митохондриальная, манганинсупероксиддисмутаза, Mn-СОД, SOD2) и глутатиона в восстановленном (GSH) и окисленном (GSSG) состояниях. Исследования проводились с помощью метода иммуноферментного анализа в микропланшетном формате на планшетном фотометре «iMark» (BIORAD), США. Взятие образцов крови проводилось из периферической вены однократно в раннем неонатальном периоде (первые 7 дней жизни ребенка) в рамках рутинного забора крови на очередное лабораторное исследование до манифестации структурных изменений головного мозга по данным НСГ.

Идентификация точечных мутаций осуществлялась методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Образцы геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты были выделены из лейкоцитарной фракции венозной крови участников исследования с использованием реагентов "ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь" («Литех», г. Москва). В ходе исследования определяли полиморфизм 4 генов:

- полиморфизм гена *sod2* rs4880 (47C>T, Ala16Val), характеризующийся заменой цитозина на тимин во 2 экзоне и изменением трансляции аминокислоты аланин на валин (Ala16Val); в результате образуется вторичная структура  $\beta$ -полосы вместо ожидаемой структуры  $\alpha$  спирали, что может снизить эффективность переноса фермента в митохондрии, модифицируя антиоксидантную защиту от активных форм кислорода;
- полиморфизм гена *sod2* rs1141718 (58T>C, Thr58Ile), в котором тимидин в позиции 58, относящейся к 3 экзону, замещен на цитозин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцина на треонин и способствует снижению активности фермента;
- полиморфизм гена *sod2* rs11575993 (60C>T, Leu60Phe), который характеризуется заменой цитозина в позиции 60 в 3 экзоне на тимин, что приводит к замене аминокислоты лейцин на фенилаланин; это изменяет взаимодействие субъединицы белка SOD2 и фермент становится термически неустойчивыми и легко инактивируется при действии смешанных сульфидов и S-тиолированной реакции на них; в результате снижается уровень SOD2 и ее активность;
- полиморфизм гена *gclc* rs17883901 (-129C>T), который заключается в точечной замене цитозина на тимин в позиции 129, в результате чего снижается экспрессия *gclc*, что приводит к закономерному уменьшению синтеза глутатиона.

Выбор вышеуказанных полиморфизмов обусловлен имеющимися исследованиями, указывающими на вклад полиморфизмов генов *sod2* и *gclc* в развитие БЛД у недоношенных детей – одно из заболеваний, которое относится к перечню «кислород-радикальных болезней в неонатологии» (O.D. Saugstad, 1988) [Е.Б. Павлинова, 2012; С. Roggi, 2012; О.А. Савченко, 2016; S. Perrone, 2018]. Поскольку в патогенезе поражения ЦНС у недоношенных детей доказана роль окислительного стресса, интересным представляется изучение роли данных полиморфных вариантов генов в генезе структурных изменений головного мозга.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24 и NCSS2021. Определение типа распределения полученных данных осуществлялось с помощью построения гистограмм в программе Statistica и с использованием критерия Шапиро-Уилки. Распределение всех количественных признаков было отличным от нормального, таким образом, данные представлялись в виде Me [QL;QU], где Me – медиана (50%), QL – нижний квартиль (25%), QU – верхний квартиль (75%). Проверка статистических

гипотез проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни (при сравнении двух независимых переменных), H-критерия Краскела-Уоллиса (при сравнении трех и более независимых переменных). Для сравнения групп по качественным признакам применялся точный двусторонний критерий Фишера; данные представлялись в виде абсолютных чисел с указанием долей (%) и с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ), границы которого представлялись в виде верхнего и нижнего квартилей. Для определения направления и силы связи между явлениями применялся коэффициент корреляции Спирмена. Анализ взаимосвязей (в том числе анализ корреляций) признаков предполагает, что для каждого наблюдения существует измеренное значение каждого признака. Наблюдения, для которых информация по какому-либо признаку отсутствует, исключаются из анализа. При статистических расчетах критический уровень ошибки  $p$  принимался равным 0,05; также с учетом поправки Бонферрони применялся скорректированный уровень статистической значимости  $p < 0,017$  с учетом проведенных трех попарных сравнений. Для построения математических моделей, позволяющих вычислять вероятность поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде, был использован метод логистического регрессионного анализа в программе NCSS2021 с дальнейшим проведением ROC-анализа и исследованием площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) с целью оценки качества разработанных моделей.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Проведена оценка клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных недоношенных детей с целью определения наиболее значимых факторов риска, которые можно будет включить в разрабатываемые модели для прогнозирования вероятности формирования ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у детей, рожденных преждевременно.

По соматическому, гинекологическому, акушерскому анамнезам, а также по особенностям течения настоящей беременности между женщинами, дети которых не имели поражения ЦНС или были со структурными изменениями головного мозга, статистически значимых отличий обнаружено не было (точный критерий Фишера двусторонний для всех исследуемых качественных признаков  $p > 0,05$ ).

Основная группа исследования была представлена недоношенными новорожденными детьми с ГВ менее 37 недель ( $n=60$ ). Группу составили 32 мальчика (53,33%) и 28 девочек (46,67%), 6 двоен. Контрольную группу составили доношенные новорожденные дети ( $n=35$ ): 20 мальчиков (57,14%) и 15 девочек (42,86%). Основная группа и контрольная группы были сопоставимы по полу (точный критерий Фишера двусторонний,  $p=0,8315$ ). В результате дальнейшего наблюдения за детьми основной группы были сформированы 2 подгруппы. В первую подгруппу (подгруппа 1) были включены 25 недоношенных новорожденных детей: 14 мальчиков (56,0%) и 11 девочек (44,0%) с выявленным поражением ЦНС по данным НСГ. В сформированной подгруппе у 15 детей были обнаружены ВЖК различной степени тяжести, односторонние/двусторонние (60,0%), у 5 детей была диагностирована ПВЛ (20,0%), 5 детей имели одновременно ПВЛ и ВЖК различной степени тяжести, односторонние/двусторонние (20,0%). Во вторую подгруппу (подгруппа 2) вошли 35 недоношенных новорожденных детей с отсутствием структурных изменений головного мозга по данным НСГ в ходе регулярного динамического наблюдения до момента выписки из стационара (18 мальчиков (51,43%), 17 девочек (48,57%). Сформированные подгруппы были сопоставимы по гендерным характеристикам (точный критерий Фишера двусторонний,  $p=0,7964$ ).

Известно, что присутствие совокупности разного рода заболеваний у женщины, отягощенный акушерский анамнез и неблагоприятное течение беременности значительно повышают риск рождения ребенка преждевременно [М. Chevallier, 2017; Т.В. Овчинникова, 2018; J.P. Vogel, 2018]. Частота поражения ЦНС напрямую зависит от ГВ ребенка при рождении: чем ниже этот показатель, тем выше вероятность формирования структурных изменений головного мозга. ГВ и масса при рождении в подгруппе 1 составили 29 недель [26;33] и 1320 г [910;1990] соответственно, в подгруппе 2 - 34 недели [31;35] и 2169 г [1540; 2420]. Показатели были статистически значимо ниже у недоношенных новорожденных с поражением ЦНС (М-У,  $p=0,0013$  и М-У,  $p=0,0019$  соответственно). В подгруппе 1 преобладали пациенты с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела при рождении (32,0% и 24,0% соответственно), в подгруппе 2 – пациенты с низкой массой тела при рождении (60,0%) и с массой более 2500 г (17,4%), однако статистически значимых отличий обнаружено не было (точный критерий Фишера двусторонний,  $p>0,05$ ). Корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи средней силы между ГВ и массой тела при рождении и формированием ВЖК и ПВЛ у пациентов (корреляция Спирмена,  $r=-0,41$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,38$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Выявлено, что оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни были статистически значимо ниже у детей со структурными изменениями головного мозга: в подгруппе 1 они составили 5 [3;5] и 6 [5;7] соответственно, в подгруппе 2 - 6 [4;7] и 7 [7;7] (М-У,  $p=0,0052$  и  $p=0,0057$  соответственно). Так же была обнаружена взаимосвязь между этими показателями и наличием структурных изменений головного мозга в неонатальном периоде (корреляция Спирмена,  $r=-0,35$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Наличие респираторных нарушений, особенно тяжелой степени, обуславливает развитие гипоксии, каскада последовательных изменений в церебральном кровотоке с поражением наиболее уязвимых участков головного мозга, значимых для формирования ВЖК и ПВЛ [В.И. Гузева, 2017; S.A. Back, 2017; M. Pogyo, 2018; J. Schneider, 2019; Л.Н. Софронова, 2020]. Статистически значимо чаще у детей со структурными изменениями головного мозга диагностировались асфиксия (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0015$ , ОР 1,79; 95% ДИ 1,27; 2,52) и респираторные нарушения при рождении (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0132$ , ОР 1,63; 95% ДИ 1,13; 2,35). В подгруппе 1 преобладали пациенты с тяжелой степенью асфиксии (8 детей, 32,0%), в отличие от подгруппы 2, где таких детей было всего двое (5,71%), что было статистически значимо (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0120$ , ОР 5,6; 95% ДИ 1,3; 24,16). В этой же подгруппе присутствовали дети только с умеренными и тяжелыми дыхательными расстройствами (11 и 10 детей соответственно), количество этих пациентов было больше, чем в подгруппе 2 (6 и 0 детей соответственно; критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0404$ , ОР 2,57; 95% ДИ 1,09; 6,02 и  $p=0,0000$ , ОР Infinity; 95% ДИ NaN; Infinity соответственно). В подгруппе 2 у 17 пациентов (48,57%) асфиксия отсутствовала при рождении (в подгруппе 1 таких детей было только двое (8,0%); критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0015$ , ОР 0,16; 95% ДИ 0,4; 0,65), у 16 пациентов (45,72%) была средней степени тяжести. В этой же подгруппе у большинства детей встречалась легкая степень дыхательных расстройств (12 пациентов, 34,29%), в отличие от детей со структурными изменениями ЦНС, в подгруппе которых таких детей вообще не было (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0021$ , ОР 0; 95% ДИ 0; NaN). Установлена прямая средней силы корреляционная связь между наличием поражения ЦНС у новорожденных недоношенных детей

и респираторными нарушениями (корреляция Спирмена,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), состоянием асфиксии при рождении (корреляция Спирмена,  $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ).

В подгруппе детей с ВЖК и ПВЛ интубация трахеи при рождении понадобилась 9 детям (36,0%), в подгруппе без поражения ЦНС таких пациентов было 4 (11,43%), что было статистически значимо (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0297$ , ОР 3,15; 95% ДИ 1,09; 9,09). Детям с ВЖК и ПВЛ в большем проценте случаев требовалась респираторная поддержка после перевода из родильного зала: 22 ребенка (88,0%) против 17 детей (48,57%) в подгруппе 2 (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0022$ , ОР 1,81; 95% ДИ 1,25; 2,62). При этом отмечено, что статистически значимо чаще была необходима инвазивная респираторная поддержка в ОРИТ (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0024$ , ОР 3,27; 95% ДИ 1,46; 7,32), что указывает на наличие выраженных респираторных нарушений. Установлены прямые корреляционные связи между наличием структурных изменений головного мозга в неонатальном периоде и проведением этой категории пациентов инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в ОРИТ (корреляция Спирмена,  $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ). Для интубации трахеи в родильном зале показатель корреляции Спирмена был  $r=0,29$ ,  $p<0,05$ , что указывает на наличие слабой связи. Также стоит отметить, что недоношенным новорожденным в обеих подгруппах по показаниям была проведена терапия сурфактантом. В подгруппе детей с поражением ЦНС таких пациентов было 19 (76,0%), в подгруппе без структурных изменений головного мозга – 9 (25,71%). Обе подгруппы статистически значимо отличались по данному параметру (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0002$ , ОР 2,96; 95% ДИ 1,61; 5,41), что подтверждает более тяжелую степень дыхательных расстройств при рождении у детей с поражением ЦНС.

Проанализирована структура заболеваний и патологических состояний, выявленных у детей основной группы в раннем неонатальном периоде. 7 детям в подгруппе 1 (28,0%) и 1 ребенку в подгруппе 2 (2,86%) был установлен диагноз ВУИ на основании комплекса анамнестических данных, клинических проявлений и лабораторных показателей. Обнаружены статистически значимые различия по данному параметру (критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0070$ , ОР 9,8; 95% ДИ 1,29; 74,73), а также прямые корреляционные связи средней силы (корреляция Спирмена,  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ). Пренатальный инфекционный процесс запускает каскад иммунологических реакций, в результате чего образуются в избытке воспалительные цитокины, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Воспалительные факторы приводят к увеличению потребления кислорода головным мозгом. Отмечены изменения в церебральном кровотоке при ВУИ. Инфекционные агенты оказывают влияние на предшественников олигодентроцитов, которыми богат незрелый головной мозг детей, рожденных раньше срока [S.M. Lawrence, 2018; A.P. Tan, 2018; J. Huang, 2019; L.M. Leijser, 2019; J. Schneider, 2019; A.C. Иова, 2020].

В имеющихся научных работах представлены противоречивые данные о роли изменений гематологических показателей в формировании ВЖК и ПВЛ [S. Dekom, 2018; L. Korkmaz, 2019; A.K. Grevsen]. В проведенном исследовании отмечены более низкие показатели гемоглобина, тромбоцитов и гематокрита у недоношенных новорожденных с поражением ЦНС на 2-5-ый день жизни (М-У,  $p<0,05$ ), но не в 1-ый день жизни (М-У,  $p>0,05$ ). Зарегистрировано динамическое снижение гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита в подгруппе 1 на 2-5-й день жизни (критерий Вилкоксона, для всех показателей  $p<0,05$ ). В подгруппе 2 отмечено статистически значимое снижение только показателя гемоглобина (критерий Вилкоксона,  $p=0,0101$ ). Не выявлено корреляционных связей между показателями ОАК, взятых в указанные сроки, и формированием ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде.

25 детям в подгруппе 1 и 18 детям в подгруппе 2 (дети с респираторными нарушениями при рождении, в состоянии асфиксии) было проведено исследование КОС. У детей со структурными изменениями головного мозга отмечались более низкие значения показателя кислотно-щелочного равновесия крови (рН), при этом величина показателя парциального напряжения углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>) была выше (М-У, p=0,0163 и p=0,0169 соответственно), что указывает на наличие респираторного ацидоза у этой категории пациентов. Стоит отметить, что в подгруппе детей без структурных изменений головного мозга значения показателей рН и парциального напряжения кислорода (PaO<sub>2</sub>) крови были ближе к нормальным значениям, а показатель PaCO<sub>2</sub> был незначительно выше нормы, что вероятнее всего оказало протективное действие по отношению к формированию ВЖК и ПВЛ.

Подчеркивается роль гемодинамически значимого открытого артериального протока в генезе как ВЖК, так и ПВЛ, что обусловлено выраженной флюктуацией мозгового кровотока при данном состоянии [А.Н. Биянов, 2018; I. Khanafer-Larocque, 2019]. 20 пациентам в подгруппе 1 и 19 пациентам в подгруппе 2 было выполнено эхокардиографическое обследование в раннем неонатальном периоде. Статистически значимых отличий по данному параметру между детьми обнаружено не было (критерий Фишера двусторонний, p=0,4506). Это можно объяснить неполным охватом вышеупомянутым инструментальным исследованием пациентов, что могло повлиять на результат.

Таким образом, проведенный детальный анализ анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных недоношенных детей в раннем неонатальном периоде обнаружил параметры, значимые для формирования ВЖК и ПВЛ (корреляция Спирмена, p<0,05 для всех показателей). Показатели представлены на рисунке 2.

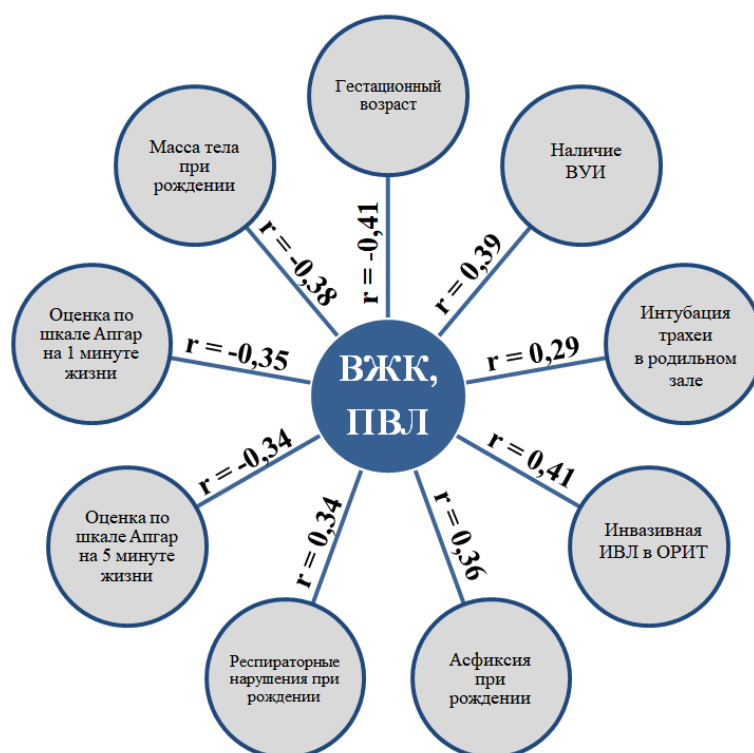


Рисунок 2 - Взаимосвязи между клинико-анамнестическими данными и поражением ЦНС у недоношенных новорожденных детей

У всех участников были исследованы биохимические показатели, характеризующие состояние АОС. При проведении статистического анализа было выявлено, что подгруппа 1, подгруппа 2 и контрольная группа статистически значимо отличались между собой по уровню исследуемых параметров (К-У,  $p < 0,05$ ) за исключением уровня Mn-COD (К-У,  $p = 0,5559$ ). Стоит отметить сходство полученных различий при сравнении подгрупп между собой: у детей с ВЖК и ПВЛ показатели Cu,Zn-COD, GSH, GSSG, TAS/TAC были ниже, чем у детей с отсутствием структурных изменений головного мозга (М-У,  $p < 0,017$  для всех исследуемых показателей). Также закономерно было то, что контрольная группа и недоношенные дети без структурных изменений со стороны ЦНС статистически значимо не отличались по вышеперечисленным показателям. Данные представлены на рисунке 3.

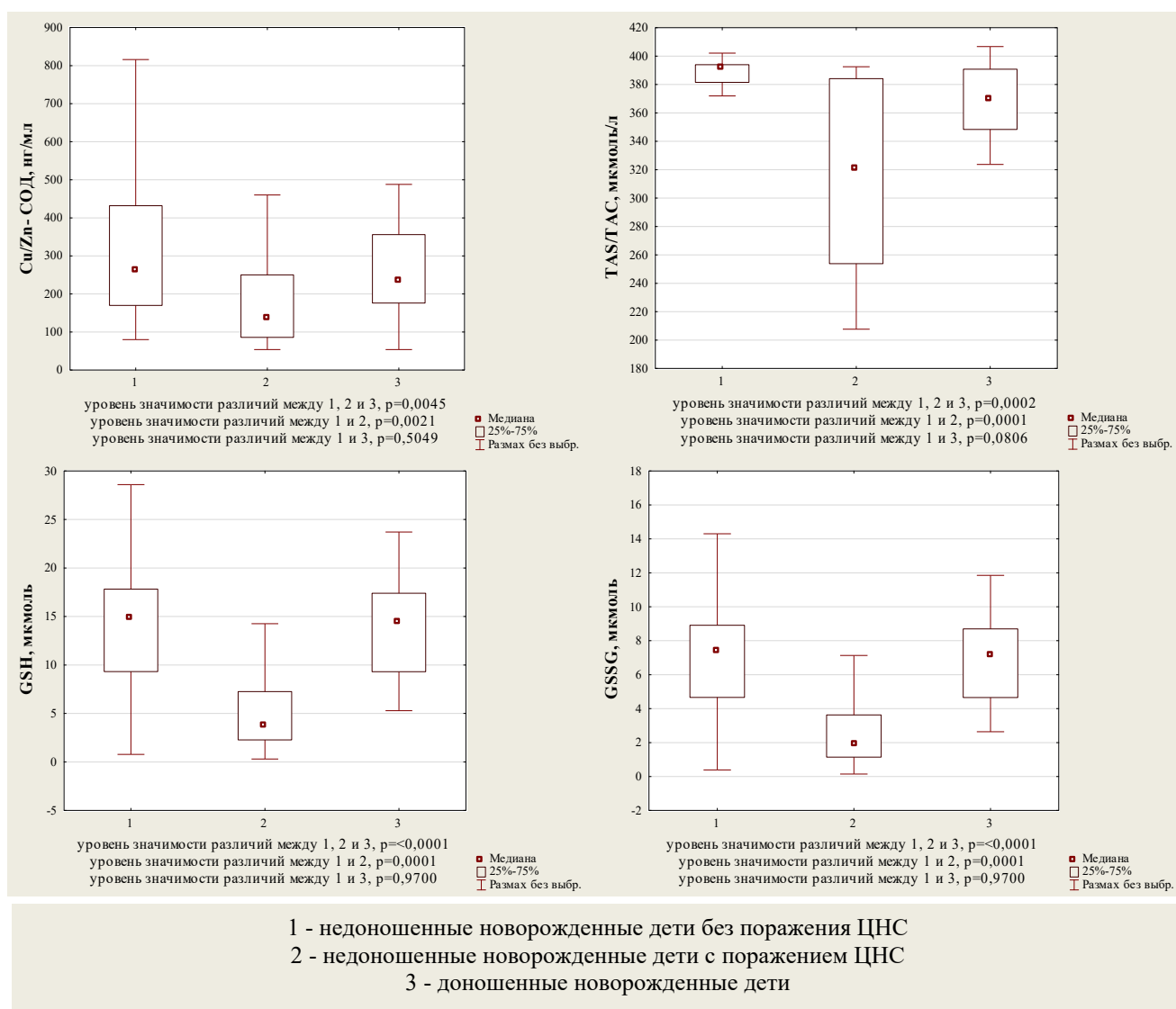


Рисунок 3 - Показатели антиоксидантной защиты у новорожденных детей основной и контрольной групп

Одновременно недоношенные дети с поражением ЦНС испытывали больший окислительный стресс, чем дети без поражения ЦНС в неонатальном периоде: в подгруппе 1 у 18 детей (72,0%) уровень окислительного стресса был низким, у 7 детей (28,0%) - средним или высоким, в подгруппе 2 все недоношенные новорожденные (100,0%) испытывали низкий

окислительный стресс (точный критерий Фишера двусторонний,  $p=0,0012$ , OR Infinity; 95% ДИ NaN; Infinity). В контрольной группе у 34 новорожденных детей уровень окислительного стресса соответствовал низкому (97,14%) и только у 1 ребенка был средним (2,86%). Доношенные новорожденные дети и недоношенные дети без ВЖК и ПВЛ статистически значимо не отличались по исследуемому показателю (точный критерий Фишера двусторонний,  $p=1,0000$ ).

С учетом полученных статистически значимых различий по показателям Cu,Zn-СОД, GSH, GSSG, TAS/TAC, недоношенные дети внутри подгрупп были разделены в зависимости от срока гестации. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели антиоксидантной защиты у новорожденных недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста, Me [QL; QU]

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС ГВ менее 32 недель (n=14)	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС ГВ менее 32 недель (n=9)	Уровень значимости различий, p	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС ГВ 32 недели и более (n=11)	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС ГВ 32 недели и более (n=26)	Уровень значимости различий, p
Cu,Zn-СОД, нг/мл	137,00 [92,00;168,00]	180 [164;336]	0,1386	136,00 [84,00;326,00]	296,00 [210,00;440,00]	0,0249*
GSH, мкмоль	2,9 [2,06;4,84]	12,58 [2,6;14,78]	0,1227	6,32 [2,94;10,14]	15,84 [10,7;17,95]	0,0055*
GSSG, мкмоль	1,45 [1,03;2,42]	6,29 [1,3;7,39]	0,1227	3,16 [1,47;5,07]	7,92 [5,35;8,97]	0,0055*
TAS/TAC, мкмоль/л	294,17 [246,80;340,71]	372,01 [296,98;391,65]	0,1388	371,59 [253,81;391,17]	392,62 [386,17;395,19]	0,0019*
Примечание – * Различия между группами статистически значимые ( $p<0,05$ ), сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни						

В ходе сравнения вновь сформированных групп было обнаружено, что недоношенные новорожденные дети с поражением и без поражения ЦНС со сроком гестации менее 32 недель статистически значимо не отличались по исследуемым показателям (М-У,  $p>0,05$  для всех исследуемых показателей). Однако все исследуемые показатели в группе детей с ВЖК и ПВЛ были ниже, чем в группе без поражения ЦНС. При сравнении детей с ГВ 32 недели и более, было выявлено, что группы статистически значимо отличались по всем исследуемым параметрам: в группе детей с поражением ЦНС исследуемые показатели были ниже (М-У,  $p<0,05$  для всех исследуемых показателей).

Корреляционный анализ обнаружил взаимосвязи между показателями АОС и наличием ВЖК и ПВЛ у пациентов (корреляция Спирмена,  $p<0,05$  для всех показателей). Данные представлены на рисунке 4.



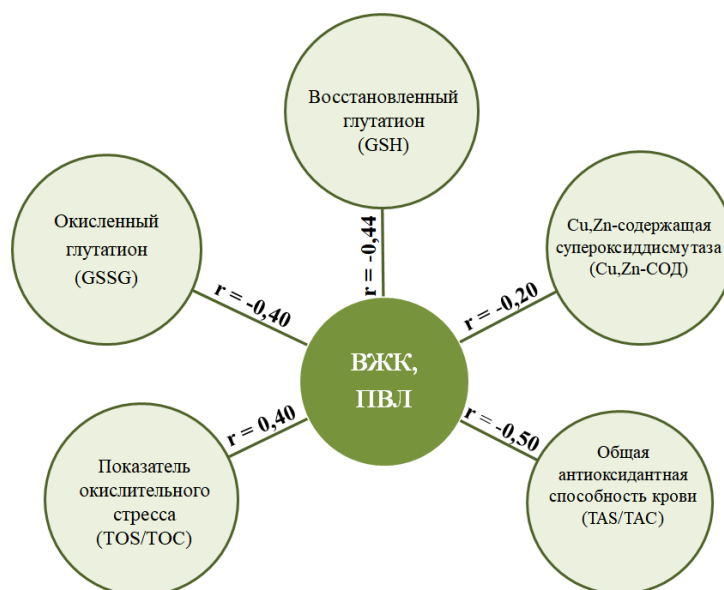


Рисунок 4 - Взаимосвязи между показателями антиоксидантной системы и поражением ЦНС у недоношенных новорожденных детей

Распределение частот аллелей и генотипов по исследованным полиморфизмам rs4880, rs1141718, rs11575993 гена *sod2* и rs17883901 гена *gclc* статистически значимо не отличалось между недоношенными детьми в обеих подгруппах, равно как и при сравнении их с доношенными новорожденными детьми (точный критерий Фишера двусторонний для всех показателей  $p > 0,05$ )

Можно предположить, что существовавшие патологические состояния у детей с поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде (респираторные нарушения, асфиксия) способствовали повышенному расходу ферментов АОС и снижению их протективной роли. Обнаруженные низкие уровни изученных параметров АОС указывают на ослабление защиты от действия свободных радикалов, что может играть роль в развитии структурных изменений головного мозга с формированием ВЖК и ПВЛ.

При ВЖК, равно как и при ПВЛ, происходят необратимые структурные изменения вещества головного мозга, которые включают разрушение зародышевых клеток (глиобластов и нейробластов), ишемическое повреждение перивентрикулярной ткани стенками расширенных желудочков, развитие церебральной атрофии [В.И. Гузева, 2017; L. Bennet, 2018; A.G. Voxum, 2018; С.М. Novak, 2018; А.Б. Пальчик, 2019; С.М. Вауер, 2019]. Отмечено, что к 1 году скорректированного возраста пациенты с нарушением процессов ликвородинамики, которым понадобились различные оперативные вмешательства для их устранения, имелись только в подгруппе детей со структурными изменениями головного мозга (4 ребенка (17,39%); коэффициент Фишера двусторонний,  $p = 0,0209$ ; OR Infinity; 95% NaN; Infinity). Также нарушения мышечного тонуса (гипотония, спастичность) встречались чаще в группе детей с поражением ЦНС (коэффициент Фишера двусторонний,  $p = 0,0028$ , OR 4,18; 95% ДИ 1,51; 11,56). Статистически значимой разницы по показателю нервно-психического развития между подгруппами обнаружено не было (коэффициент Фишера двусторонний,  $p = 0,2904$ ). Возможно исследование в обозначенный срок - короткий период наблюдения для определения

долгосрочных неврологических исходов. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение за детьми с целью идентификации последствий ВЖК и ПВЛ.

В результате проведенного анализа клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных данных, оценки состояния АОС у недоношенных детей с поражением и без поражения ЦНС были выделены факторы повышенного риска формирования ВЖК и ПВЛ: ГВ, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни, наличие респираторных нарушений при рождении, проведение инвазивной ИВЛ ребенку в ОРИТ, наличие клинико-лабораторных данных, указывающих на ВУИ, уровень глутатиона в восстановленном состоянии (GSH), показатель общего антиоксидантного статуса/антиоксидантной способности плазмы крови (TAS/TAC). Разработаны две математические модели для использования в раннем неонатальном периоде, позволяющие определять вероятность формирования вышеуказанных структурных изменений головного мозга в периоде новорожденности у недоношенных детей. Модель 1 учитывает совокупность наиболее значимых клинико-anamnestических данных, в модель 2 дополнительно включены показатели антиоксидантного статуса (GSH, TAS/TAC). Площадь под ROC-кривой составила 0,84345 для модели 1 и 0,87202 для модели 2, то есть качество обеих моделей «очень хорошее». Для автоматизированного расчета создан файл на основе табличного процессора Excel, в котором рассчитывается % вероятности поражения ЦНС с помощью разработанной формулы. Показатели вводятся в область данных и после нажатия кнопки Enter автоматически появляется показатель вероятности в окошке оранжевого цвета. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022619881 от 26.05.2022 года «Программа для оценки вероятности развития органического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей «Probability» на основании заявки №2022618851 от 18.05.2022 года. Интерфейс разработанных программ представлен на рисунках 5,6.

Признак	Характеристика	Введение данных
Гестационный возраст при рождении	0 - если 32 недели и более 1 - если менее 32 недель	1
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни	Количественный показатель	3
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	Количественный показатель	6
Наличие респираторных нарушений при рождении	0 - нет 1 - да	1
Наличие инвазивной ИВЛ в неонатальном периоде	0 - нет 1 - да	1
Наличие клинико-лабораторных данных, указывающих на ВУИ	0 - нет 1 - да	1

Результат, %	83,86
--------------	-------

Рисунок 5 - Интерфейс программы, позволяющей определять вероятность поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде на основании комплекса клинико-anamnestических данных

Признак	Характеристика	Введение данных
Гестационный возраст при рождении	0 - если 32 недели и более	0
	1 - если менее 32 недель	
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни	Количественный показатель	5
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	Количественный показатель	7
Наличие респираторных нарушений при рождении	0 - нет	0
	1 - да	
Наличие инвазивной ИВЛ в неонатальном периоде	0 - нет	0
	1 - да	
Наличие клинико-лабораторных данных, указывающих на ВУИ	0 - нет	0
	1 - да	
Глутатион (GSH), мкмоль	Количественный показатель	3
TAS/TAC, мкмоль/л	Количественный показатель	280

Результат, %	47,98
--------------	-------

Рисунок 6 - Интерфейс программы, позволяющей определять вероятность поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде на основании комплекса клинико-анамнестических данных и некоторых показателей антиоксидантного статуса

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение ЦНС является одной из основных причин инвалидности недоношенных детей. В настоящее время не существует унифицированного способа прогнозирования формирования ВЖК и ПВЛ у детей, рожденных раньше срока, в неонатальном периоде. Понимание патогенетических основ данных состояний позволило выявить факторы риска развития последних. Исследования, посвященные поиску предикторов поражения ЦНС в неонатальном периоде у недоношенных детей, ограничены. Разработанные математические модели позволяют обеспечить индивидуальный подход применительно к выявленным пациентам группы риска, основанный на принципах доказательной медицины, конечной целью которого является профилактика и снижение вероятности формирования различного рода поражений ЦНС у недоношенных детей.

По результатам проведенного исследования были сделаны следующие общие выводы:

1. К клинико-анамнестическим данным у недоношенных детей, которые оказались прогностически значимыми для формирования внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции, относятся: низкий гестационный возраст ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ), масса тела при рождении ( $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ), оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни ( $r=-0,35$  и  $r=-0,34$  соответственно,  $p<0,05$ ), наличие респираторных нарушений в родильном зале ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), асфиксии при рождении ( $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ), проведение инвазивной респираторной поддержки в отделении реанимации и интенсивной терапии ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), клинико-лабораторные данные, указывающие на внутриутробную инфекцию ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), уровень окисленного (GSSG) и восстановленного (GSH) глутатиона ( $r=-0,40$  и  $r=-0,44$  соответственно,  $p<0,05$ ), показатель общей антиоксидантной способности крови ( $r=-0,50$ ,  $p<0,05$ ) и окислительного стресса ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ).

2. Распределение частот аллелей и генотипов по исследованным полиморфизмам гена *sod2* rs4880 (47C>T, Ala16Val), гена *sod2* rs1141718 (58T>C, Thr58Ile), гена *sod2* rs11575993 (60C>T, Leu60Phe), гена *gclc* rs17883901 (-129C>T) статистически значимо не отличалось у недоношенных детей со структурным поражением и без поражения центральной нервной системы, а также при сравнении их с доношенными новорожденными ( $p>0,05$ ).

3. Недоношенные новорожденные дети с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией имели низкие показатели Cu,Zn-содержащей супероксиддисмутазы, уровень восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона, общей антиоксидантной способности крови и испытывали более выраженный окислительный стресс по сравнению с детьми без поражения центральной нервной системы ( $p=0,0021$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0012$  соответственно), однако статистически значимые отличия по количественным показателям в зависимости от гестационного возраста были подтверждены только для группы недоношенных с гестационным возрастом 32 недели и более ( $p=0,0249$ ,  $p=0,0055$ ,  $p=0,0055$ ,  $p=0,0019$  соответственно). Таким образом, группа детей с поражением центральной нервной системы имела слабую антиоксидантную защиту ввиду повышенного потребления антиоксидантов при имевшихся у этих детей патологических состояниях.

4. Прогностические модели, разработанные на основании клиничко-анамнестических данных и показателей, учитывающих состояние антиоксидантной защиты (уровень восстановленного глутатиона (GSH), показатель общей антиоксидантной способности крови), позволяют определить вероятность поражения центральной нервной системы с формированием внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей в неонатальном периоде и обладают «очень хорошим» качеством (площадь под ROC-кривой 0,84345 для модели 1 и 0,87202 для модели 2).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для установления вероятности развития ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у недоношенных детей можно использовать программу для ЭВМ, в основу которой положены разработанные математические модели. Для прогнозирования вышеуказанных структурных изменений головного мозга необходимо оценить ряд параметров в пределах раннего неонатального периода. В модель 1 включены данные, которые доступны для оценки в медицинских организациях любого уровня: ГВ ребенка, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни, наличие респираторных нарушений при рождении, проведение инвазивной ИВЛ ребенку в ОРИТ, наличие клиничко-лабораторных данных, указывающих на ВУИ. В модель 2 дополнительно введены показатели уровня GSH, общей антиоксидантной способности крови, что может быть использовано в перинатальных центрах. В группу высокого риска по формированию ВЖК и ПВЛ следует относить детей со значением вероятности более или равной 50% по данным расчета в программе.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективой для дальнейшей разработки темы диссертационного исследования является деятельность по созданию способов для профилактики структурных изменений головного мозга у недоношенных детей или уменьшения тяжести уже сформированных поражений ЦНС. Найденные способы могут быть применены по отношению к детям группы риска, выявленным на основании разработанных прогностических моделей.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ:

1. Поражение центральной нервной системы у новорожденных детей: новые возможности персонализированной диагностики / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, Н. Ю. Власенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 1-12. DOI: 10.17513/spno.29480.

2. Органическое поражение центральной нервной системы у новорожденных недоношенных детей: как определить пациента группы риска? / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, Н. Ю. Власенко [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2021. – № 1 (100). – С. 107-112. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-107-112.

3. Предиктивный потенциал супероксиддисмутазы и глутатиона для диагностики поражения центральной нервной системы у недоношенных детей / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – №3 (49). – С. 71-76. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-71-76.

4. Перспективы использования компонентов системы антиоксидантной защиты как маркеров органического поражения ЦНС в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2022. – №1 (101). – С.39-46. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-39-46.

5. Павлинова, Е. Б. Предикция поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 122-133. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-122-133.

### Публикации в других изданиях:

6. Губич, А. А. Возможности прогнозирования органического поражения центральной нервной системы у новорожденных недоношенных детей / А. А. Губич, Е. Б. Павлинова // Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии. Сборник научных трудов. – Омск, 2020. – С. 28-43.

7. Павлинова, Е. Б. Возможные предикторы внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных недоношенных детей / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич // Современные достижения молодых учёных в медицине - 2020. Сборник материалов VII Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Редколлегия: Е.Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – 2020. – С. 164-167.

8. Губич, А. А. Прогностическое использование антиоксидантных маркеров в качестве предикторов органического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей / А. А. Губич, Е. Б. Павлинова // Молодёжное научное творчество – эффективный путь подготовки медико-биологических кадров: Тезисы докладов XX ежегодной научно практической онлайн-конференции с международным участием молодых ученых и студентов медицинского факультета КРСУ: выпуск 20. – 2021. – С. 189-191.

9. Губич, А. А. Использование антиоксидантных ферментов для прогнозирования органического поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей / А. А. Губич, Е. Б. Павлинова // Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии. Сборник научных трудов. – Омск, 2021. – С. 5-8.

10. Павлинова, Е. Б. Персонализированный подход к прогнозированию органического поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Тезисы XX Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. –2021. – №4 (66). – С. 218-219. DOI: 10.21508/1027–4065-congress-2021.

11. Павлинова, Е. Б. Индивидуальный подход к прогнозированию органического поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей на основании состояния здоровья ребенка / Е. Б. Павлинова, А. А. Губич // Молодежь. Наука. Творчество : Материалы XIX Всероссийской научно-практической конференции, Омск, 09–11 ноября 2021 года / Редколлегия: Е.Б. Юдин [и др.]. – Омск: Омский государственный технический университет, 2021. – С. 49-55.

### **Патенты, свидетельства о регистрации программ для ЭВМ**

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021622485 от 15.11.2021 года «Данные клинико-anamnestического и лабораторно-инструментального обследования недоношенных новорожденных детей» на основании заявки №2021622365 от 01.11.2021 года.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022619881 от 26.05.2022 года «Программа для оценки вероятности развития органического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей «Probability» на основании заявки №2022618851 от 18.05.2022 года.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АОС – антиоксидантная система

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГВ – гестационный возраст

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОС – кислотно-основное состояние

К-У – критерий Краскела-Уоллиса

М-У – критерий Манна-Уитни

НСГ – нейросонография

ОР – относительный риск

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ЦНС – центральная нервная система

Cu,Zn-СОД – медь, цинк-содержащая супероксиддисмутаза

gclс – ген каталитической или тяжелой субъединицы глутаматцистеинлигазы

GSH – глутатион в восстановленном состоянии

GSSG – глутатион в окисленном состоянии

Mn-СОД – марганец-содержащая супероксиддисмутаза

SOD2 – марганец-содержащая супероксиддисмутаза

TAS/TAC – общий антиоксидантный статус/антиоксидантная способность плазмы крови

TOS/TOC – общий оксидативный статус/оксидативный стресс плазмы крови