

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

на правах рукописи

ГУБИЧ АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Павлинова Елена Борисовна

Омск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Эпидемиологические данные и характеристика проявлений внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей в периоде новорожденности.....	13
1.2 Морфофункциональные особенности головного мозга у недоношенных детей, предрасполагающие к развитию структурных повреждений.....	18
1.3 Прогнозирование поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у детей на современном этапе.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Дизайн клинического исследования	32
2.2 Методы статистической обработки результатов	40
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ И БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	42
3.1 Данные анамнеза матерей обследованных детей	42
3.2 Клинико-анамнестическая характеристика обследованных детей.....	48
3.3 Лабораторно-инструментальные показатели обследованных детей.....	66
3.4 Характеристика антиоксидантной системы новорожденных детей.....	76
3.5 Исследование полиморфных вариантов генов антиоксидантной защиты у новорожденных детей.....	86
3.6 Характеристика неврологических исходов у обследованных детей в 1 год скорректированного возраста	89
Глава 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	92

4.1 Анализ значимости клинико-anamнестических, лабораторно-инструментальных показателей в качестве предикторов поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей	92
4.2 Разработка алгоритма выявления недоношенных детей, имеющих риск поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде	101
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132

ВВЕДЕНИЕ

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 [11,16,54,154]. 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) [25]. 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 [122]. Частота встречаемости перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) по данным разных авторов варьирует [20,54]. 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 [159].

Окислительный стресс играет фундаментальную роль в повреждении тканей и связан с патогенезом многих заболеваний у новорожденных детей [3,30,133,145,186]. 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 [63,81,121,153]. Проводились исследования по особенностям соматического статуса беременной женщины, течения настоящей беременности [2,34,129,187], реанимационных мероприятий и стабилизации состояния ребенка после рождения, клинической симптоматики и значимости этих факторов в развитии структурных изменений головного мозга [88,114,177]. Часть исследований выполнялась с целью идентификации факторов риска поражения ЦНС из перечня лабораторно-инструментальных показателей, различных нейрохимических, генетических маркеров [32,65,76,79,96]. Супероксиддисмутазы (СОД) образуют фронтальную линию защиты от повреждений, вызванных реактивными формами кислорода [112,171]. Глутатион действует как антиоксидант, либо напрямую взаимодействуя с активными формами кислорода (АФК), азота и электрофилами, либо работая в качестве кофактора для различных ферментов [91,127]. Имеются научные работы, в которых проводится исследование показателей АОС, оксидативного стресса у новорожденных детей с различной патологией [30,36,53,56,145]. 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-COD), медь, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu,Zn-COD), 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 клинико-anamнестические 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 клинико-anamнестических 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.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологические данные и характеристика проявлений внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей в периоде новорожденности

Частота ВЖК у недоношенных новорожденных находится в пределах 15-50% и зависит в первую очередь от ГВ: у новорожденных менее 28 недель гестации ВЖК диагностируются в 60-90% случаев, при 28-30 недель гестации – у 30-50%, при 31-34 недель гестации – у 10-20%, а при более 34 недель гестации – у 1-2% новорожденных. По степени тяжести ВЖК распределяются следующим образом: ВЖК I – 25%, ВЖК II – 40%, ВЖК III – 25%, ВЖК IV – 10%. Приблизительно 30% всех ВЖК возникает анте- и интранатально, 70% – в постнатальном периоде. Среди постнатально возникших ВЖК у 50-55% они формируются в первые 24 часа после рождения, на 2-е сутки жизни – около 20-25%, на 3-е сутки – 15%, а в более поздние сроки – около 5% [25]. Chevallier M. et al. сообщают, что частота ПИВК считается высокой у недоношенных детей, особенно у тех, кто родился с ГВ менее 32 недель. Когортное исследование показало, что у этой категории недоношенных детей общая заболеваемость ВЖК составляет 36,2% для любой степени ПИВК, при этом III и IV степени ВЖК обнаруживаются у 7,1% новорожденных из этой группы [122]. В последние годы отмечается тенденция к уменьшению частоты ВЖК у новорожденных в связи с совершенствованием методик выхаживания.

Имеются различные данные о распространенности ПВЛ среди новорожденных детей [20,54]. Патоморфолог В.В. Власюк в монографии о ПВЛ сообщает, что частота ПВЛ у детей находится в широких пределах - от 4,8 до 40% [10]. У недоношенных детей до 33 недель гестации ПВЛ встречается с частотой 4-10% [20]. Сообщается о высокой частоте поражения белого вещества головного мозга у недоношенных детей, составляющей 39,6% для детей, рожденных до 28 недель, 27,4% для детей до 32 недель и 7,3% для детей до 37 недель гестации [159].

Постановка диагноза поражения головного мозга новорожденному недоношенному ребенку – нелегкая задача в связи со сложностью определения границ между патологической симптоматикой со стороны ЦНС и физиологическими адаптационными состояниями, незрелостью [14,38,58].

ВЖК – это группа внутрочерепных кровоизлияний различной этиологии, возникающих в субэпендимарной таламокаудальной зоне с возможным распространением в желудочки и паренхиму головного мозга [25]. С клинической точки зрения можно выделить несколько вариантов течения ВЖК: клинически «немое», клинически манифестное, катастрофическое [14,17].

При «немом» варианте течения ВЖК у ребенка наблюдается бессимптомное течение, отсутствует специфическая неврологическая симптоматика. Встречается преимущественно при ВЖК 1-й степени по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10; I степени по Papile, субэпендимальное).

Клинически манифестное ВЖК сопровождается развитием неврологической симптоматики в виде угнетения ЦНС или наоборот гипервозбудимости. Могут отмечаться нарушения мышечного тонуса, которые проявляются в виде диффузной гипотонии, судорог. Встречаются глазодвигательные нарушения, приступы апноэ. Такой вариант течения характерен для ВЖК 2-й степени по МКБ-10 (II-III степени по Papile).

Самым тяжелым вариантом течения ВЖК является катастрофический вариант, нередко приводящий к летальному исходу. Отмечается быстрая потеря церебральной активности с развитием комы. Возможно развитие тонических

судорог, позы «оπισотонуса», грубых глазодвигательных расстройств. Прогрессируют расстройства витальных функций: развивается брадикардия, аритмия, нарушение ритма дыхания. Со стороны кожного покрова отмечается нарастающий цианоз с бледностью и «мраморностью». Катастрофический вариант течения встречается при ВЖК 3-й степени по МКБ-10 (IV степени по Papile).

НСГ – ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга, является основным методом в клинической практике, с помощью которого возможно оценить состояние структур головного мозга новорожденного ребенка. В 1978 г. L.A. Papile была предложена классификация ВЖК у новорожденных, основанная на данных НСГ и выделяющая 4 степени ВЖК: I степень – сверток крови только в зародышевом матриксе (субэпендимально) или в сосудистом сплетении (у доношенных новорожденных); II степень – сверток крови частично или полностью заполняет боковой желудочек, но не приводит к расширению желудочка/желудочков головного мозга; III степень – сверток крови в боковом желудочке (желудочках), приводящий к расширению желудочка/желудочков головного мозга; IV степень – ВЖК с прорывом в паренхиму мозга. В 2007 г. была принята МКБ-10, в соответствии с которой ВЖК необходимо делить на три степени: ВЖК 1-й степени (субэпендимальное, P52.0), ВЖК 2-й степени (субэпендимальное и интравентрикулярное, P52.1) ВЖК 3-й степени (субэпендимальное, интравентрикулярное и перивентрикулярное, P52.2) [8,17,19,25].

Исходы перенесенного ВЖК в большинстве случаев зависят от его степени. ВЖК 1 степени часто не сопровождается грубыми неврологическими, двигательными нарушениями, однако нужно помнить, что при данном виде кровоизлияния происходит разрушение клеток, которые являются предшественниками будущих церебральных нейронов, таким образом, в последующем это может привести к нарушению процесса формирования нейронального представительства в коре головного мозга. При массивных ВЖК может отмечаться ишемическое повреждение перивентрикулярной ткани

стенками расширенного желудочка. Это приводит к отеку мозговой ткани и развитию острой внутричерепной гипертензии. Длительно существующая вентрикуломегалия способствует прогрессированию ишемии мозговой паренхимы. На этом фоне формируются двигательные нарушения и когнитивный дефицит [13,31,37,57,73,82,113].

ПВЛ представляет собой некроз и/или глиоз белого мозгового вещества, обусловленный перинатальными причинами и локализующийся преимущественно в областях, прилегающих дорзально и латерально по отношению к наружным краям боковых желудочков, при незначительном поражении более отдаленных от этих очагов участков белого вещества [20].

ПВЛ в большинстве случаев не имеет патогномоничных клинических проявлений в неонатальном периоде [39,54,59,190]. Процессы гипоксии-ишемии нередко влекут за собой полиорганные повреждения. Клиническая симптоматика отражает не только уже сформированное или еще формирующееся перивентрикулярное поражение вещества головного мозга, но и имеющуюся у пациента полиорганную недостаточность в виде сердечно-сосудистых расстройств, дыхательных нарушений, гастроинтестинальной недостаточности, почечной недостаточности, печеночной недостаточности, гемодинамических и метаболических расстройств. Вышеперечисленная симптоматика порой выходит на первый план при назначении лечения этим пациентам, при этом нередко игнорируются неврологические проявления [54].

Наиболее частыми клиническими проявлениями ПВЛ в периоде новорожденности являются летаргия и кома. У некоторых пациентов отмечается развитие синдрома гипервозбудимости, сопровождающегося плачем, оживлением рефлексов орального и спинального автоматизма. Отмечено, что изменение мышечного тонуса является одним из основных неврологических симптомов, который обнаруживается у детей с ПВЛ. Однако данный клинический признак не является широко распространенным в периоде новорожденности и более характерен в постменструальном возрасте 40 недель. Сообщается о развитии судорожного синдрома при ПВЛ. Также для ПВЛ характерна гипорефлексия и

позднее созревание рефлексов (в большинстве случаев сосательного) [14,20,28,54,74,102].

Классификация ПВЛ de Vries L.S. (1992) основана на данных нейровизуализации и включает следующие степени: I степень – преходящее повышение эхоплотности перивентрикулярных зон более 7 дней; II степень – повышение перивентрикулярной эхоплотности в сочетании с мелкими локальными фронтопариетальными кистами; III степень – перивентрикулярная повышенная эхоплотность с обширным перивентрикулярным кистозным поражением; IV степень – повышенная эхоплотность с распространением в белое вещество мозга и кистами белого вещества. В части случаев специалисты предпочитают подробно описывать локализацию и размеры кист. Также широко распространено деление ПВЛ на кистозную и бескистозную формы [10,102]. На протяжении первых 3-х недель жизни ребенка отмечается выраженное повышение эхогенности перивентрикулярных зон (сопоставима с плотностью сосудистых сплетений), что соответствует ранней, докистозной стадии ПВЛ. Процесс, как правило, двусторонний и симметричный. Ультразвуковое заключение о развитии ПВЛ можно сделать при выявлении типично расположенных кист в перивентрикулярном белом веществе. Небольшие перивентрикулярные кисты появляются в пограничных зонах кровообращения после 20-го дня жизни - в стадию кистозной дегенерации [55]. Период формирования кисты после эпизода гипоксически-ишемического повреждения составляет от 14 до 28 суток (в среднем 19 дней). Количество кист в процессе динамического наблюдения может нарастать (если не устранена причина ПВЛ). С течением времени лейкомаляционные кисты спадаются (примерно на 4-5-м месяце жизни) и не определяются по данным УЗИ («немая», поздняя стадии ПВЛ). Образование небольших участков глиоза возникает вследствие спадения мелких одиночных кист диаметром 2-3 мм. Множественные перивентрикулярные кисты спадаются с развитием церебральной атрофии и с расширением боковых желудочков, межполушарной щели и субарахноидального пространства

(атрофическая, заместительная вентрикулодилатация). Нормализация нейросонограммы не меняет диагноз и прогноз [26,46,55,83,94,149].

К последствиям перенесенной ПВЛ относятся моторный дефицит (спастические нарушения), когнитивные нарушения, формирование нейросенсорных нарушений слуха и зрения, эпилепсию [20,38,74,90,102,142,173].

1.2 Морфофункциональные особенности головного мозга у недоношенных детей, предрасполагающие к развитию структурных повреждений

У недоношенных новорожденных детей диагностируются преимущественно гипоксически-ишемические и геморрагические повреждения головного мозга, к которым относятся ПВЛ и ВЖК, или (правильнее) ПИВК. Нередко, в силу общности патогенетических механизмов, оба этих состояния встречаются одновременно у одного и того же ребенка.

К основным морфофункциональным особенностям недоношенных новорожденных детей, предрасполагающим к развитию поражения головного мозга, относятся: наличие герминального матрикса (ГМ), терминальный тип кровоснабжения перивентрикулярной области, нарушение процессов ауторегуляции кровотока в головном мозге, особая чувствительность незрелой олигодендроглии к действию свободных радикалов, особая активность факторов неспецифического воспаления.

ГМ – субэпендимально расположенный слой зародышевых клеток (глиобластов и нейробластов). Глиобласты пролиферируют и дифференцируются в дальнейшем в астроциты и олигодендроциты (макроглия), которые впоследствии мигрируют в белое вещество головного мозга. Нейробласты

являются предшественниками нейронов коры головного мозга. При сроке гестации 10-12 недель ГМ располагается по всей внутренней поверхности боковых желудочков, значимо утолщаясь над головками хвостатых ядер, в бороздке между зрительным бугром и хвостатым ядром (так называемое эмбриональное возвышение). После 13-й недели гестации ГМ начинает претерпевать постепенное обратное развитие, начиная с области задних и нижних рогов. Зона ГМ постепенно регрессирует к ГВ 34-35 недель. Поэтому, поздние недоношенные в меньшей степени подвержены риску развития ВЖК [19,20,37,54,116,126]. К 36-й неделе гестации ГМ остается в основном в области эмбрионального возвышения (зона таламо-каудальной вырезки) [25]. Особенности морфологии перивентрикулярной области у недоношенных детей представлены на рисунке 1.

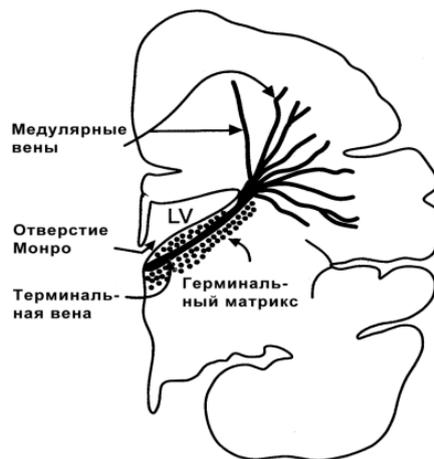


Рисунок 1 - Особенности морфологии перивентрикулярной области у недоношенных детей [37].

ГМ – это высокоvascularизированная структура, которая описывается как «незрелая сосудистая сеть»; зона, сосуды которой «примитивны» и не могут быть отнесены ни к венам, ни к артериолам, ни к капиллярам [114,124]. Сосуды ГМ имеют очень тонкую стенку и не имеют мышечного слоя. Развитие ГМ в истинное капиллярное русло происходит путем более равномерной выстилки сосудов эндотелием и образования поверхностной коллагеновой оболочки [37]. Также ткань ГМ обладает высокой фибринолитической активностью,

затрудняющей формирование в этом месте тромбов. Такое строение необходимо для обеспечения минимальных энергозатрат на преодоление очень тонкой сосудистой стенки и создания оптимальных условий для профилактики тромбообразования. Любое колебание внутричерепного венозного давления может привести к внезапному разрыву и кровоизлиянию в этой области [19,119].

Артериальное кровоснабжение ГМ осуществляется из бассейнов передней и средней мозговых артерий, поэтому системная артериальная гипертензия приводит к «переполнению» артериального русла ГМ. Отток венозной крови из ГМ происходит по терминальной вене, которая принимает участие в образовании медуллярной, хориоидальной и таламостриарной вен. На уровне головки хвостатого ядра указанные вены сливаются. Таким образом, формируется внутренняя церебральная вена. Если церебральная вена не заполнена кровью, дренаж происходит в большую вену Галена. Двойной U-образный отток имеет значение в развитии поражений мозга, таких как ПВЛ и кровоизлияния [37,92]. Особенности венозной системы головного мозга у недоношенных детей представлены на рисунке 2.

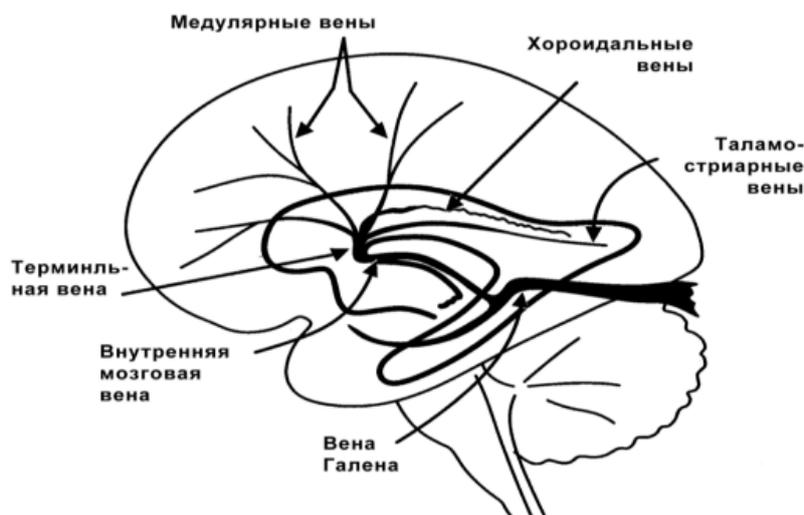


Рисунок 2 - Особенности венозной системы головного мозга у недоношенных детей [37].

Нарушение, препятствие оттоку через венозные коллекторы в субэпендимальном пространстве постепенно приводит к застою венозной крови в этой области и кровоизлиянию, что обозначается как ВЖК 1-й степени по МКБ-10 или I степени по Rapile (субэпендимальное кровоизлияние, не классифицируют как истинно ВЖК). При дальнейшем повышении давления или изначально очень высоком давлении в этой области может произойти разрыв эпендимы и кровь, таким образом, попадает в полость бокового желудочка с дальнейшим распространением через межжелудочковые отверстия в третий желудочек, водопровод среднего мозга, в четвертый желудочек и большую затылочную цистерну. Данное явление описывается как ВЖК 2-й степени по МКБ-10 или II-III степени по Rapile (в зависимости от того, произошло или нет расширение желудочка в результате излившейся крови). Постепенно в результате развития тугой тампонады бокового желудочка происходит перерастяжение эпендимы, её разрыв и прорыв крови из желудочка в паренхиму (ВЖК 3-й степени по МКБ-10 или IV степени по Rapile) [8,25].

Для кровоснабжения перивентрикулярного белого вещества у новорожденных недоношенных детей характерен так называемый «терминальный тип кровотока». Между венрикулофугальными (от сосудистого сплетения к периферии) и венрикулопетальными (начинающимися на поверхности мозга и спускающимися вглубь мозга) артериями имеется зона, которая особо чувствительна к падению перфузионного давления и снижению мозгового кровотока. Именно в этой зоне происходит повреждение мозгового вещества при ПВЛ. В период от 24 до 28 недель постменструального возраста сосуществуют сосудистые терминальные зоны и зоны водораздела, поскольку длинные пенетрирующие артерии имеют мало ветвей и анастомозов между собой и короткими пенетрирующими артериями. Однако после 32 недель постменструального возраста отмечается постепенное развитие коротких пенетрирующих артерий, анастомозов между короткими и длинными пенетрирующими артериями, тем самым уменьшается риск повреждения перивентрикулярной области и формирования ПВЛ [113,116].

Аntenатальная и постнатальная регуляции мозгового кровообращения у недоношенных новорожденных детей отличаются. Величина перфузионного давления крови в полости черепа определяется разницей между средним артериальным давлением (АД) и внутричерепным давлением (ВЧД). Во время родов отмечается нестабильное, быстрое колебание ВЧД. Для компенсации колебания ВЧД и обеспечения постоянного перфузионного давления также должно обеспечиваться быстрое компенсаторное колебание среднего АД. Ауторегуляция мозгового кровоснабжения – важный механизм сохранения адекватного кровоснабжения в головном мозге во время состояний повышенной метаболической потребности. Отсутствие мышечного слоя в пенетрирующих сосудах способствует нарушению процессов ауторегуляции мозгового кровотока (формируется на последних неделях беременности) [116,139]. В связи с этим, все недоношенные дети являются группой риска по возникновению гипоперфузии зон в головном мозге, которая приводит к ишемизации тканей, инфарктам (ПВЛ), и гиперперфузии зон с развитием геморрагий (ВЖК).

Отношение массы мозга к массе тела у недоношенных новорожденных детей очень значительно и колеблется в пределах от 16 до 20% у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Для обеспечения оптимального уровня церебрального кровотока необходимо поддерживать адекватный сердечный выброс. Заболевания, сопровождающиеся снижением сердечного выброса (гипоксическая кардиопатия, дыхательная недостаточность и др.), часто приводят к нарушению мозговой перфузии [9].

При ПВЛ и ВЖК основной проблемой является плохо обеспеченный мозговой кровоток, приводящий к гипоксии. Наличие респираторных нарушений, состояния гипоксии способствует расширению сосудов в головном мозге и, соответственно, увеличению церебрального кровотока - возникает кровоизлияние. В данном случае ишемическое повреждение будет обусловлено геморрагическим нарушением перивентрикулярной циркуляции или постгеморрагическим шоком. Другой подход предполагает, что стойкая гипоперфузия зон головного мозга вызывает ишемическое повреждение перивентрикулярной области, а

последующее возобновление кровотока при нормальном или повышенном АД приводит к кровоизлиянию. Поэтому нередко в клинической практике оба варианта поражения ЦНС встречаются одновременно [9,10].

Одними из ключевых звеньев в развитии ВЖК, ПВЛ являются нарушения в системе гемостаза, наличие тромбогенных полиморфизмов, которые могут приводить к тромботическим и ишемическим событиям, участие витамина К в процессах коагуляции [6,95,96,107,174].

Воздействие гипоксии приводит к утрате барьерной функции гематоэнцефалического барьера. Вследствие этого воспалительные цитокины могут беспрепятственно проникать из периферического кровообращения в мозг ребенка, активизировать микроглию, повреждать развивающиеся олигодендроциты. При инфекциях обнаруживаются дистрофические изменения стенки сосудов, набухание эндотелиальных клеток и базальной мембраны, образование тромбов. Возможно, эндотоксин бактерий способствует нарушению процессов миелогенеза или воздействует на обменные процессы в белом веществе головного мозга [25,54,117,170,172].

Концентрация кислорода во внеутробной среде оказывает большую нагрузку на организм новорожденного ребенка и может быть токсичной для тканей плода. Уровень продукции АФК, состояние антиоксидантной защиты относительно постоянны у млекопитающих. Отмечено, что образование ферментов АОС в высоких концентрациях происходит только в конце беременности [180,186]. Известно, что окислительный дисбаланс играет фундаментальную роль в повреждении тканей и связан с патогенезом многих заболеваний человека. Термин «кислород-радикальные болезни в неонатологии» был использован O.D. Saugstad (1988). Таким образом, подчеркивается ключевая роль окислительного стресса при большом спектре неонатальных расстройств. Существует концепция, что гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), ВЖК, ПВЛ, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это состояния, которые не являются разными заболеваниями, а представляют собой разные органные проявления одних и тех

же сложных процессов влияния оксидативного стресса и нарушенного метаболизма [41,111,140,146,186].

Окислительный (оксидативный) стресс – это состояние, характеризующееся образованием большего, чем может быть нейтрализовано антиоксидантными механизмами, количества токсичных свободных радикалов [56,128,152,162]. Свободные радикалы имеют один или несколько неспаренных электронов во внешней электронной оболочке. Необходимость установления электронной стабильности приводит к взаимодействию свободного радикала с другой стабильной молекулой. В этом случае отрицательный эффект связан с тем, что, забирая электрон у молекулы, создается новый свободный радикал. Вновь образованные молекулы также являются нестабильными, что приводит к нарушению клеточных компонентов [29,108]. На молекулярном уровне свободные радикалы модифицируют белки и инактивируют ферменты, повреждают дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), клеточный аппарат транскрипции и инициируют цепные реакции перекисного окисления липидов [60]. Было установлено, что АФК и азота также функционируют как важные сигнальные молекулы. Свободные радикалы и оксиданты являются важными компонентами в процессах фагоцитоза и поддержания клеточной мембраны, играют роль в иммунологических механизмах и функционировании сосудов [162].

Свободные радикалы вызывают повреждение клеточных мембран посредством активации перекисного окисления липидов в богатом жирами белом веществе головного мозга, целенаправленно воздействуя на предшественников олигодендроцитов, которые преобладают в критические периоды развития и демонстрируют уязвимость, зависящую от созревания. Нейроны и аксоны не переносят значительного окислительного повреждения и, по-видимому, более устойчивы к этому процессу [125,143,163].

Глутамат-опосредованная токсичность (эксайтотоксичность) включает в себя рецептор-независимые и рецептор-опосредованные механизмы, которые в итоге могут вызывать гибель предшественников олигодендроцитов. Рецептор-независимый механизм приводит к истощению внутриклеточного глутатиона и

генерации свободных радикалов с последующей гибелью клеток. Рецептор-опосредованные механизмы включают АМРА-рецепторы, которые локализируются в теле олигодендроцитов и сверхэкспрессируются в предшественниках олигодендроцитов по сравнению со зрелыми олигодендроцитами, и NMDA-рецепторы, которые сконцентрированы в отростках незрелых и зрелых олигодендроцитов. Сверхактивация этих рецепторов в ответ на ишемию провоцирует приток Ca^{2+} и последующую гибель уязвимых предшественников олигодендроцитов. Источниками высвобождения глутамата при ишемических или воспалительных состояниях являются олигодендроциты, аксоны, астроциты и активированная микроглия [105,131,161,164].

Таким образом, патогенез поражения ЦНС у новорожденных детей – это сложный процесс, в основе которого лежат морфофункциональные предпосылки и многие другие факторы.

1.3 Прогнозирование поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у детей на современном этапе

В исследованиях Lu et al., Oh et al. сообщается, что гистологические и биохимические признаки амниотической инфекции в антенатальном периоде повышают риск паренхиматозных кровоизлияний и ВЖК, особенно в комбинации с постнатальным респираторным дистресс-синдромом новорожденных (РДСН) [163].

Состояния, повышающие ломкость сосудов, например, васкулиты при ВУИ, значительно увеличивают риск их разрыва в пре-, интра-, постнатальном периодах, способствуя возникновению ВЖК у новорожденного ребенка [25].

Обнаружена связь между неонатальным сепсисом и повышенным риском развития ПВЛ, нарушением созревания головного мозга и неблагоприятными исходами со стороны ЦНС. Периодические инфекции, по-видимому, связаны с прогрессирующей ПВЛ. Предполагается, что первая инфекция может постепенно sensibilizировать мозг ко вторичному повреждению [163].

Авторы исследования, проведенного в Нидерландах с марта 2011 по март 2016 гг., не выявили увеличения распространенности цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в популяции детей с кистозной ПВЛ. Авторы сделали вывод, что малый размер выборки исследования и низкая распространенность врожденной ЦМВИ в Нидерландах затруднили оценку возможной связи между этими состояниями [84].

Пренатальное УЗИ с доплером показало себя как эффективный метод для определения аномальной фетоплацентарной циркуляции и нарушений ауторегуляции у плода. Определяя аномальное фетоплацентарное кровообращение, врачи могут выявить недоношенных новорожденных из группы риска по развитию неврологических нарушений, в том числе по формированию ПВЛ. В исследовании Sruthi R. Polavarapu et al. (проспективное когортное исследование, участники – 46 пациентов, срок беременности 24/0 – 29/6 недель) продемонстрировано, что аномальное церебро-плацентарное соотношение и индекс пульсации пупочной артерии при проведении антенатального УЗИ с доплером связаны с развитием постнатальных нарушений церебрального кровотока и неблагоприятными исходами со стороны ЦНС [187].

Сердечно-легочная реанимация повышает риск ВЖК и паренхиматозных кровоизлияний [87,88], в том числе и интубация трахеи [144].

В исследовании California Perinatal Quality Care Collaborative были включены 44 028 детей с массой тела от 401 до 1500 г и сроком гестации от 22 недель 0/7 дней до 29 недель 6/7 дней. Новорожденных детей с тяжелыми степенями ВЖК (III, IV степени) сравнивали с детьми без ВЖК или с I или II степенью ВЖК. В ходе исследования было обнаружено, что антенатальное применение стероидов было единственным фактором, связанным со снижением

частоты ВЖК во всех группах детей с различным ГВ. Интубация трахеи повышала риск ВЖК, хотя имелись отличия в зависимости от ГВ [114].

В исследовании He et al. были включены 615 новорожденных недоношенных детей с ОНМТ при рождении со сроком гестации от 24 до 32 недель. Окончательная система оценки риска развития тяжелых форм ВЖК включала следующие параметры: наличие антенатальной стероидной терапии, срок гестации, вес ребенка, оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты, наличие искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и гипотензии. В зависимости от количества полученных баллов дети были разделены на 3 группы: с низким уровнем риска тяжелого ВЖК (<5 баллов), с умеренным риском (5–8 баллов) и высоким риском (>8 баллов). Среди новорожденных детей с оценкой ниже 5 баллов 1,2% (4/339) в итоге развили тяжелые формы ВЖК. Из тех, кто набрал более 8 баллов, у 42,5% (17/40) обнаружили тяжелые ВЖК. Полученные результаты указывают на то, что среди детей с оценкой более 8 баллов заболеваемость тяжелыми ВЖК была значительно выше [89].

В систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 15 исследований с общим количеством участников 12 851, были проанализированы 14 факторов риска развития ПВЛ. По результатам исследования выявлено, что матери с олигогидрамнионом, недоношенные дети с ацидозом, оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни менее 7 баллов, на 5-й минуте жизни менее 7 баллов, апноэ, РДСН и судорогами были связаны с повышенным риском развития ПВЛ [67].

Lee et al. изучили связь между постнатальным ацидозом и тяжелыми ВЖК для прогнозирования риска развития этой патологии. В исследование были включены 2518 новорожденных детей с ОНМТ с известными значениями рН крови и дефицита оснований (BD) в течение первого часа после рождения и задокументированными тяжелыми ВЖК. У детей с ацидозом частота тяжелых ВЖК была выше. Таким образом, сразу после родов ацидоз, определяемый на основе дефицита оснований в крови, был связан с повышенным риском формирования тяжелых ВЖК. Также были определены семь предикторов, которые оставались значимыми при одновременном введении в многомерную

модель логистической регрессии: срок гестации, масса тела, оценка по Апгар на 5 минуте жизни, пол, использование антенатальных стероидов, многоплодная беременность, ВД в крови. Масса при рождении, мужской пол были факторами, которые были связаны с повышенной вероятностью тяжелых ВЖК. Использование антенатальных стероидов выступало протективным фактором по отношению к возникновению ВЖК. Использование клинической модели совместно со значениями ВД в крови улучшило прогностическую эффективность [148].

Гипернатриемия (>150 ммоль/л), особенно в сочетании с гипергликемией, является независимым фактором риска возникновения паренхиматозного кровоизлияния и ВЖК [85,124].

Williams et al. исследовали связь между факторами коагуляции у недоношенных детей и риском развития ВЖК. Было обнаружено, что повышение международного нормализованного отношения (МНО) было связано с увеличением риска развития тяжелого ВЖК с учетом срока гестации, веса при рождении и пола. Также показатель МНО был связан с тяжелыми ВЖК у детей, которые не получили продуктов крови, но не у тех, кто их получил. Повышение МНО в первые 48 часов жизни может служить для ранней диагностики риска развития тяжелого ВЖК у ребенка [96].

Сообщается о наличии генетических особенностей у детей с тяжелым поражением ЦНС в неонатальном периоде.

Гены – это определенные участки ДНК, которые содержат информацию по созданию определенного белка. Аллели – это формы одного и того же гена с небольшими отличиями в последовательности ДНК оснований. Самый распространенный тип генетических различий известен как полиморфизм единичного нуклеотида или SNP (single nucleotide polymorphism). SNP – это замена нуклеотида в определенном месте в ДНК последовательности, которая может привести к образованию «неправильной» аминокислоты, участвующей в образовании «неисправного» белка. Часть SNP не оказывает никакого эффекта на здоровье человека или его развитие. Однако описаны SNP, которые могут помочь

предсказать ответ человека на терапию определенными лекарственными препаратами, восприимчивость к некоторым токсинами, риск развития заболеваний [45].

Отмечено, что полиморфизм rs8192287 гена СОД 3 является независимым защитным фактором для предупреждения ВЖК, а полиморфизмы генов СОД 1 (GG), СОД 2 (GT), СОД 3 (TGC) снижает вероятность формирования ВЖК [104].

Исследуются особенности системы гемостаза у недоношенных детей [107]. Роль витамин К-зависимой системы коагуляции (генетических особенностей) в формировании ВЖК также активно изучается в настоящее время [124]. Gopel et al. исследовали распространенность и влияние мутаций фактора Лейдена и протромбина G20210A у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Распространенность ВЖК среди детей с наличием или отсутствием протромботических мутаций не отличалась (18,6% против 16,4% соответственно). Однако в группе детей, имевших протромботические мутации, риск развития ВЖК 2 степени и выше был ниже [103].

Сообщается, что полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы 677C> T и низкая оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни вместе повышают риск возникновения ВЖК [103].

Одним из звеньев патогенеза ВЖК является быстрый ангиогенез и хрупкость кровеносных сосудов в зародышевом матриксе. Было продемонстрировано предотвращение развития ВЖК путем подавления ангиогенеза ингибитором к рецептору гена фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) при моделировании ситуации на животных. Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP) – группа цинк-зависимых эндопептидаз, вовлеченных в процесс ремоделирования ткани посредством деградации внеклеточного матрикса. Prasun et al. исследовали у новорожденных недоношенных детей со сроком гестации менее 28 недель SNP гена VEGF – rs699947, rs2010963, rs3025039 и rs1570360; гена MMP2 – rs243685 и rs2285053. В результате было определено, что GG генотип гена VEGF rs1570360 ($p=0,013$) и CC генотип гена VEGF rs699947 ($p=0,036$) были связаны с низким

риском ВЖК среди детей с ГВ менее 28 недель, а, соответственно, GA/AA генотип гена VEGF rs1570360 и AA/AC генотип гена VEGF rs699947 определяли более высокий риск ВЖК у данной категории пациентов [76].

В результате ряда проведенных исследований было обнаружено, что генотипы APOE2 и APOE4 аполипопротеина увеличивают риск кровоизлияний в мозг у взрослых. APOE кодирует белок аполипопротеин E (apolipoprotein E, ApoE). ApoE впервые был изучен в контексте метаболизма холестерина. Он является внутриклеточным белком для транспорта холестерина и жирных кислот, которые играют важную роль в поддержании метаболизма на уровне нейронов. ApoE синтезируется в астроцитах, микроглии и нейронах в условиях стресса. Одной из функций ApoE является содействие процессам восстановления нейронов. У взрослых из трех основных полиморфных форм APOE аллели APOE-ε2 и APOE-ε4 чаще связаны с повышенным риском кровоизлияний в мозг, тогда как аллель APOE-ε3 считается нейтральным. Dzierżko et al. провели сравнение 5075 новорожденных недоношенных детей с генотипом APOE3, 965 с APOE2 и 1912 с APOE4. ВЖК были более распространены среди детей с генотипами APOE2 (20,1%) и APOE4 (19,8%), чем у детей с APOE3 (17,4%). Самый высокий риск ВЖК был у младенцев с двумя полиморфизмами [65].

Провоспалительный цитокин IL-6 может быть нейропатогенным. Его повышенный уровень связан с неблагоприятными неврологическими исходами у детей, рожденных недоношенными. Полиморфные варианты гена IL-6 у недоношенных новорожденных рассматривали в своем исследовании Harding et al. [103].

Baier, в ходе проведенного исследования среди детей с ОНМТ, обнаружил, что IL-1β-511 аллель T ассоциирован с более высоким риском развития ВЖК. Частота встречаемости ПВЛ была повышена у детей с генотипом CT [71].

Трансформирующий фактор роста-β (transforming growth factor beta, TGF-β) обеспечивает нормальный рост кровеносных сосудов в развивающемся головном мозге. В свою очередь интегрин αvβ8 опосредует действие TGF-β. Генетически

модифицированные мыши с нулевым уровнем интегрина $\beta 8$ развивали тяжелые паренхиматозные кровоизлияния [103].

Сообщается, что мутации гена ангиотензиногена (AGT) связаны с развитием сердечно-цереброваскулярных заболеваний. Lanz et al. сделали предположение, что мутация гена AGT может привести к увеличению уровня ангиотензина II. В свою очередь ангиотензин II способствует сокращению, гиперплазии и гипертрофии, отложению липидов в артериолах, что в итоге может привести к ишемии в подкорковых областях и белом веществе головного мозга. Chen et al. при исследовании 96 доношенных и недоношенных новорожденных с ГИЭ отметили, что риск ГИЭ был повышен за счет наличия рецессивной гомозиготной мутации GG rs2067853 (A/G) в гене AGT [79].

Таким образом, полученные данные о способах прогнозирования поражения ЦНС ограничены и противоречивы, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии с курсом ДПО (заведующая – доктор медицинских наук, доцент Е.Б. Павлинова) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор М.А. Ливзан). Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» (БУЗОО «ГКПЦ», г. Омск, главный врач – С.В. Николаев) и бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» (БУЗОО «ОДКБ», главный врач – О.Ю. Горбунов) являлись клиническими базами. Реализация научного исследования осуществлялась в 2019-2022 годах. Этический комитет Омского государственного медицинского университета одобрил проведение настоящего исследования (протокол №112 от 26.09.2019, протокол №122 от 29.09.2020).

2.1 Дизайн клинического исследования

Для реализации поставленной цели и задач проведено исследование, обладающее следующими характеристиками: клиническое наблюдательное (наблюдательное), аналитическое, комбинированное, поскольку оно включало продольный тип исследования и исследование по типу «случай-контроль».

С помощью номограммы Альтмана было определено минимальное количество наблюдений, необходимых для проведения исследования. Стандартизированная разница составила 0,6, мощность 0,80 при расчете объема выборки. Дизайн исследования отображен на рисунке 3.

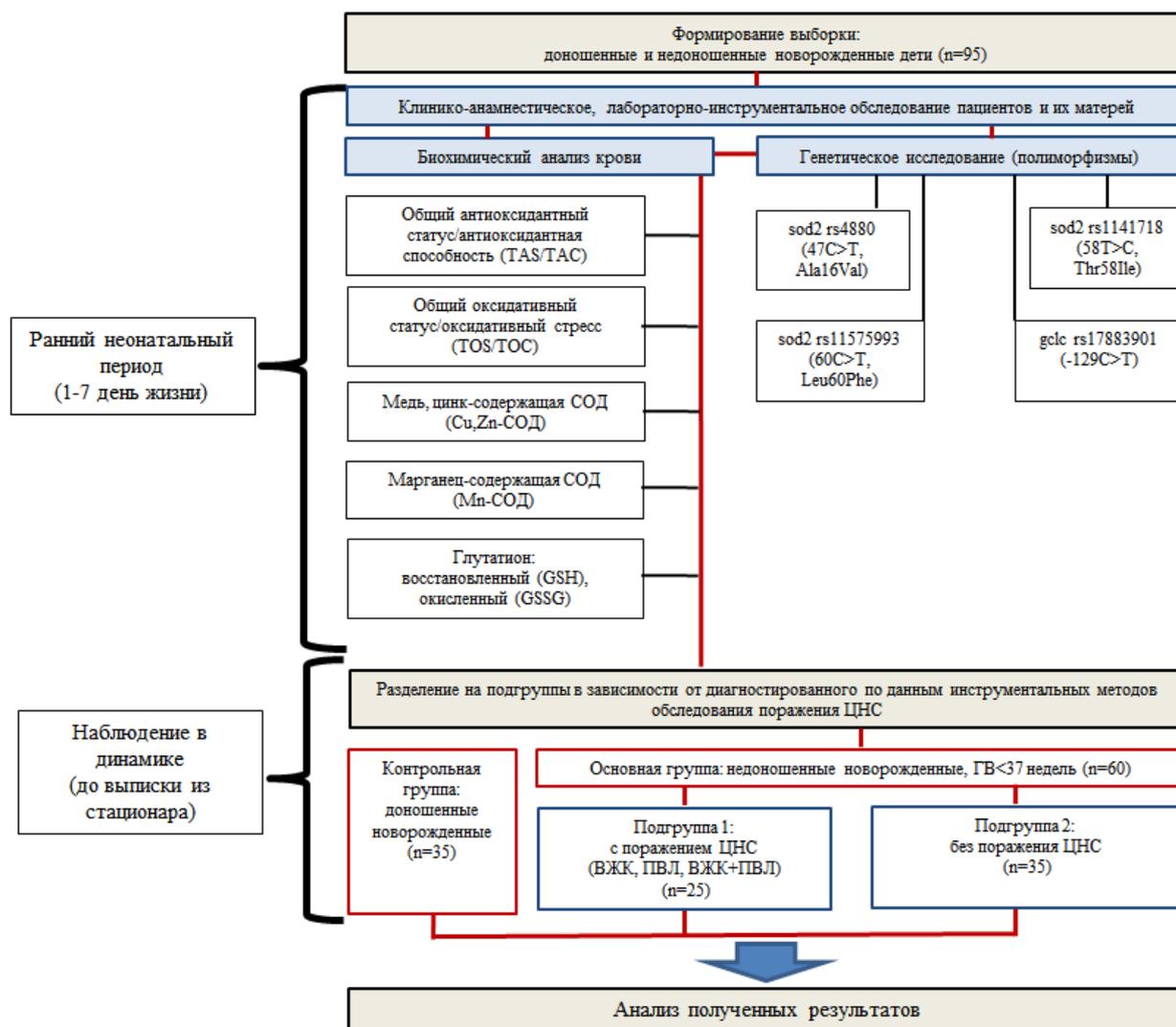


Рисунок 3 - Дизайн клинического исследования.

На начальном этапе исследования проводился набор детей в основную и контрольные группы сплошным методом в период с ноября 2019 года по ноябрь 2020 года.

В исследование включено 95 новорожденных детей. В основную группу вошли 60 недоношенных новорожденных детей. Для включения детей в

указанную группу были применены следующие критерии: а) срок гестации 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.

Для определения поражения ЦНС всем участникам исследования проводилась НСГ на портативных аппаратах для УЗИ Philips CX50, logiq Book XR, на ультразвуковом сканере SonoScape S8 Exp. Некоторым участникам исследования в процессе динамического наблюдения проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на МР-томографе Philips Achieva 1,5 T.

В результате динамического наблюдения за участниками основной группы было сформировано 2 подгруппы. Дети с диагностированными структурными изменениями головного мозга вошли в подгруппу 1. У этой категории пациентов были подтверждены ВЖК различной степени (по классификации МКБ-10), ПВЛ или наличие обоих вариантов поражения ЦНС одновременно. В подгруппу 2 включены недоношенные новорожденные дети с отсутствием структурных изменений головного мозга по данным метода нейровизуализации. В ряде случаев в процессе исследования недоношенных детей внутри подгрупп подразделяли в зависимости от ГВ: недоношенные новорожденные со сроком гестации до 32 недель и 32 недели и более. Деление на данные подгруппы происходило в соответствии с градацией степеней недоношенности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): экстремально недоношенные – до 28 недель; очень недоношенные – от 28 до 32 недель, умеренно недоношенные – от 32 и до 34 недель и поздние недоношенные – от 34 до 37 недель. Таким образом, в подгруппу недоношенных новорожденных с ГВ до 32 недель вошли экстремально недоношенные и очень недоношенные дети, а в группу недоношенных новорожденных с ГВ 32 недели и более – умеренно и поздние

недоношенные. Далее проводилось сравнение показателей попарно в сформированных группах.

В контрольную группу были включены доношенные дети в количестве 35 человек, которые проходили обследование в неонатальном периоде и не имели структурных изменений головного мозга. Группа была сформирована с целью определения значений биохимических показателей антиоксидантной защиты, установления распределения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов генов ферментов АОС при отсутствии структурных изменений головного мозга. Для включения детей в указанную группу были применены следующие критерии: а) срок гестации 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. Критериями исключения являлись: 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.

Включенные в исследование дети находились на лечении в условиях акушерского и педиатрического стационаров БУЗОО «ГКПЦ», являлись пациентами БУЗОО «ОДКБ». 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).

Оценивали данные соматического, гинекологического, акушерского анамнезов матерей, исследовали особенности течения настоящей беременности и родов. Определяли состояние ребенка после рождения: оценка по шкале Апгар, основные патологические состояния при рождении. Клиническая оценка тяжести дыхательных нарушений при рождении проводилась по шкале Сильверман (Silverman): 1-3 балла — легкие дыхательные расстройства, 4-6 баллов —

умеренные дыхательные расстройства, ≥ 7 баллов — тяжелые дыхательные расстройства [24]. Учитывался объем реанимационных мероприятий, проводимых в условиях родильного зала. Оценка клинических показателей состояния ребёнка включала общий осмотр, обследование по системам, оценку неврологического статуса при рождении. Физикальное обследование проводилось по стандартным схемам, которые используются в неонатологии. Оценка степени зрелости проводилась с помощью шкалы Болларда. Для оценки показателей физического развития недоношенных детей в нашей стране возможно использовать кривые Fenton T.R., международные стандарты INTERGROWTH-21. Оценка физического развития новорожденного при рождении проводилась с помощью дифференцированных по полу ребенка кривых Fenton T.R. Антропометрические показатели (масса, длина, окружность головы) считались соответствующими ГВ, если они находились в интервале между 10-м и 90-м перцентилем (P10 - P90). После перевода ребенка из родильного зала в отделения патологии новорожденных или в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отслеживали его состояние в динамике. Проводили анализ лабораторных данных (общий анализ крови (ОАК), анализ кислотно-основного состояния (КОС) крови). Забор капиллярной крови у пациентов для исследования газового состава проводился в первые 30 минут жизни. Оценивали данные инструментальных методов исследования (НСГ, МРТ, эхокардиографическое исследование).

Все участники исследования наблюдались до момента выписки из стационара. Средний срок лечения пациентов в условиях стационара в подгруппе 1 составил 64 дня [35;105], в подгруппе 2 – 28 дней [22;44].

На заключительном этапе проводилось катамнестическое исследование неврологических исходов у 60 недоношенных новорожденных детей основной группы по данным медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (формы № 025/у). В 1 год скорректированного возраста (разница между фактическим возрастом и недостающими до доношенного срока неделями гестации) в условиях консультативно-диагностической поликлиники БУЗОО «ГКПЦ» проводилась оценка

неврологического статуса, нервно-психического развития (НПР) по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой: 30 баллов - оптимальная оценка, 27-29 баллов - вариант возрастной нормы, 23-26 баллов - дети относятся к безусловной группе риска, 13-22 балла - свидетельствует о задержке развития. Оценка ниже 13 баллов указывает на тяжелую задержку развития [22]. Неврологический диагноз у детей был сформулирован по классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни, которая разработана Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины, и МКБ-10.

Лабораторное исследование биохимических показателей АОС, полиморфизмов генов ферментов АОС проводилось сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории и Академического центра лабораторной диагностики Омского государственного медицинского университета.

Окислительный стресс возникает в результате преобладания уровня оксидантов над уровнем антиоксидантов [165,188]. СОД принимают участие в формировании первой линии защиты от повреждений, вызванных свободными радикалами [101,112,171]. Глутатион является наиболее важным низкомолекулярным антиоксидантом, который синтезируется в клетках [66,127]. У всех участников исследования (детям основной и контрольной групп) определяли общий антиоксидантный статус/антиоксидантную способность (набор реагентов «ImAnOx (TAS/TAC) Kit», Immundiagnostik, Германия), общий оксидативный статус/оксидативный стресс (набор реагентов «PerOx (TOS/TOC) Kit», Immundiagnostik, Германия) по образцам плазмы крови. Исследования проводились с помощью биохимических колориметрических методов в микропланшетном формате с детекцией результата на планшетном фотометре «iMark» (BIORAD), США. Определяли содержание в крови медь, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu,Zn-СОД) с применением набора реагентов Human Cu/ZnSOD, Elisa Kit, eBioscience, США и супероксиддисмутазы, содержащей марганец (также известной как митохондриальная, манганин-супероксиддисмутаза, Mn-СОД, SOD2) с помощью набора реагентов Human Superoxide Dismutase 2, ELISA, AbFrontier, Корея. Исследование

глутатиона включало оценку его уровня в восстановленном (GSH) и окисленном (GSSG) состояниях. Применяли набор реагентов Glutation Assay Kit, Cayman Chemical, США. Диапазон определяемых при помощи набора значений аналита составляет 0-16 мкМ GSH (или 0-8 мкМ GSSG). Исследования проводились с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) в микропланшетном формате на планшетном фотометре «iMark» (BIORAD), США. Образцы крови были отобраны из периферической вены в объеме 2 мл в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Забор крови у детей проводился один раз в раннем неонатальном периоде (первые 7 дней жизни) в рамках рутинного взятия крови на очередное исследование. При этом у детей на момент забора крови не было обнаружено структурных изменений головного мозга по данным метода нейровизуализации. Для дальнейшего исследования пробы должны были быть подготовлены определенным образом. После забора крови необходимо было пробирки с цельной кровью центрифугировать в течение 15 минут при 3000 об/мин. После этого плазма аккуратно переносилась в пробирки типа эппендорф. Пробы хранились до момента исследования при температуре около -80°C.

Метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) был использован для определения точечных мутаций. Из лейкоцитарной фракции венозной крови участников исследования были выделены образцы геномной ДНК с использованием реагентов «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» («Литех», г. Москва). Для дальнейшего генетического исследования пробы должны были быть подготовлены определенным образом. 800 мкл цельной крови в 1,5 мл эппендорфах центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут. После этого, не задевая кольцо лейкоцитов и осадка эритроцитов, аккуратно удаляли плазму. На термоциклере «Терцик» (производство компании «ДНК-Технология», г. Москва) с использованием тест-системы «SNP-ЭКСПРЕСС» (производство компании «Литех», г. Москва) проводилась амплификация ДНК.

Полиморфизмы гена *sod2* и гена *gclc* были выбраны исходя из имеющихся данных исследований, указывающих на их вклад в развитие БЛД у недоношенных

детей – одно из заболеваний, которое относится к перечню «кислород-радикальных болезней в неонатологии» (O.D. Saugstad, 1988) [36,43,104,176]. 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. В ходе проведенного исследования были определены:

- полиморфизм гена *sod2* rs4880 (47C>T, Ala16Val), характеризующийся заменой цитозина на тимин во 2 экзоне и изменением трансляции аминокислоты аланин на валин; в итоге вместо необходимой структуры α спирали формируется вторичная структура β -полосы, таким образом, возможно изменение антиоксидантной защиты от АФК за счет снижения эффективности переноса фермента в митохондрии;
- полиморфизм гена *sod2* rs1141718 (58T>C, Thr58Ile), в котором в позиции 58 (3 экзон) тимидин замещен на цитозин, что способствует снижению активности фермента за счет замены аминокислоты изолейцин на треонин;
- полиморфизм гена *sod2* rs11575993 (60C>T, Leu60Phe), при котором происходит замена цитозина в 3 экзоне в позиции 60 на тимин, аминокислота лейцин меняется на фенилаланин и фермент становится термически неустойчивыми, легко инактивируется при действии смешанных сульфидов и S-тиолированной реакции на них в результате изменения взаимодействия субъединицы белка SOD2; таким образом, уровень SOD2 и ее активность уменьшаются;
- полиморфизм гена *gclc* rs17883901 (-129C>T), при котором в позиции 129 происходит точечная замена цитозина на тимин; это приводит к снижению синтеза глутатиона за счет уменьшения экспрессии *gclc*.

Метод электрофореза в горизонтальной камере в 3% агарозном геле был применен для анализа продуктов амплификации. При помощи системы гель-документирования Biovision 1000/26M (производство компании «Vilber Lourmat», Франция) были зарегистрированы полученные результаты под ультрафиолетом, длина волны которого составляла 310 нм.

2.2 Методы статистической обработки результатов

В программе Microsoft Excel 2010 была создана база данных по результатам исследования. Проводилась проверка, сортировка и кодирование (шифровка) полученной информации. Информация об участниках исследования была закодирована: для числовых переменных вводилось само число, для текстовых – числовой код, соответствующий данному признаку, который был определен заранее. При отсутствии данных по исследуемому признаку вместо значения в таблице оставлялось пустое место. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24 и NCSS2021.

В программе Statistica проводилось построение гистограмм, использование критерия Шапиро-Уилки для определения типа распределения полученных данных. Тип распределения всех количественных признаков был отличным от нормального. В исследовании данные представлены следующим образом: Me [QL;QU], Me – медиана (50%), QL – нижний квартиль (25%), QU – верхний квартиль (75%).

В исследовании использовались непараметрические критерии. Для сравнения двух независимых переменных применялся U-критерий Манна-Уитни (М-У), для трех и более независимых переменных – H-критерий Краскела-Уоллиса (К-У). Сравнение двух связанных выборок осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

Для качественных признаков проведен частотный анализ. Для сравнения показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. При представлении результатов исследования указывались абсолютные числа (Абс.) и

доли (%), проводился расчет относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ), границы которого представлялись в виде верхнего и нижнего квартилей.

Коэффициент корреляции Спирмена был использован для оценки связи между признаками. r в пределах от 0 до +0,3 или -0,3 указывал на наличие слабой связи. Связь от +0,31 до +0,7 или от -0,31 до -0,7 расценивалась как средне выраженная. Полученные значения r от +0,71 до +1,0 или от -0,71 до -1,0 свидетельствовали о имеющейся сильной прямой или сильной обратной (отрицательной) связи между исследуемыми признаками. 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.

Различия данных считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. В ряде случаев был использован $p < 0,017$ (скорректированный уровень статистической значимости, поправка Бонферрони), так как были проведены три попарных сравнения.

Модели для прогнозирования вероятности поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде были построены в программе NCSS2021 с применением метода логистического регрессионного анализа. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. ROC-анализ позволил оценить качество созданных моделей. Для этого были построены ROC-кривые, исследовали площади под ними (Area Under Curve, AUC). Заключение о качестве созданной прогностической модели было дано по следующим критериям: при величине AUC в интервале 0,9-1,0 качество считалось отличным, 0,8-0,9 – очень хорошим, 0,7-0,8 – хорошим, 0,6-0,7 – средним, 0,5-0,6 – неудовлетворительным.

Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ И БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1 Данные анамнеза матерей обследованных детей

Основную группу составили 60 недоношенных новорожденных детей. Проведен анализ анамнеза 54 женщин. Если у женщины родился ребенок, у которого при динамическом наблюдении были диагностированы ВЖК или ПВЛ, то мать ребенка была отнесена к группе женщин, дети которых имели структурные изменения головного мозга. Всего таких женщин было 25, у одной женщины родилась двойня, при этом у одного из детей были диагностированы ПВЛ и ВЖК одновременно. 29 женщин имели детей, у которых при регулярном наблюдении не было диагностировано структурных изменений головного мозга. При этом у 5 из них родилась двойня.

Возраст женщин, дети которых имели поражение ЦНС, составил 32 года [26;34], возраст матерей детей без структурных изменений головного мозга был 28,5 лет [21;36,5]. Статистически значимых отличий по данному показателю обнаружено не было (М-У, $p=0,3222$).

У 2 (8,0%) женщин, которые были матерями недоношенных детей с поражением ЦНС, и у 8 (27,59%) женщин, у детей которых не было обнаружено структурных изменений головного мозга, имелись вредные привычки (курение, алкоголизм, наркомания). Статистически значимых отличий по данному показателю обнаружено не было ($p=0,0861$).

Проанализирована структура соматических заболеваний у матерей недоношенных новорожденных детей: оценивали наличие заболеваний ЛОР-органов (хронический отит, хронический тонзиллит, хронический ринит), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит, желчно-каменная болезнь, хронический панкреатит, стеатогепатоз, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, пиелозктазия, мочекаменная болезнь), эндокринной системы (субклинический гипотиреоз, эутиреоз, аутоимунный тиреоидит, сахарный диабет 1 и 2 типов, ожирение), сердечно-сосудистой системы (синдром вегетативной дисфункции, артериальная гипертензия, не связанная с беременностью), наличие железодефицитной анемии, заболеваний органа зрения (миопия, астигматизм, катаракта). Статистически значимых отличий выявлено не было (точный критерий Фишера двусторонний, $p > 0,05$), результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Структура соматических заболеваний у матерей детей основной группы

Показатель	Женщины, родившие недоношенных детей с поражением ЦНС (n=25)		Женщины, родившие недоношенных детей без поражения ЦНС (n=29)		Точный критерий Фишера двусторонний, р
	Абс	%	Абс	%	
Заболевания ЛОР-органов	3	12,0	2	6,9	0,6534
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4	16,0	3	10,34	0,6915
Заболевания мочевыделительной системы	3	12,0	4	13,79	1,0000
Заболевания эндокринной системы	3	12,0	6	20,69	0,4802
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3	12,0	7	24,14	0,3095
Железодефицитная анемия	10	40,0	19	65,52	0,1000
Заболевания органа зрения	8	32,0	4	13,79	0,1883
Примечание – р – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы (p>0,05)					

При оценке гинекологического анамнеза учитывали наличие воспалительных заболеваний половых путей во время беременности (вагинит, аднексит, цервицит, эндометрит), пороков и опухолей половых органов (наличие миомы, двурогой матки), аномалий костного таза (общеравномерносуженный таз, поперечносуженный таз). Статистически значимых отличий между группами выявлено не было (точный критерий Фишера двусторонний, $p > 0,05$), результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Характер гинекологической патологии у матерей детей основной группы

Показатель	Женщины, родившие недоношенных детей с поражением ЦНС (n=25)		Женщины, родившие недоношенных детей без поражения ЦНС (n=29)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
Воспалительные заболевания половых путей во время беременности	7	28,0	6	20,69	0,7506
Пороки, опухоли половых органов	3	12,0	5	17,24	0,7112
Аномалии костного таза	4	16,0	4	13,79	1,0000
Примечание – p – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы ($p > 0,05$)					

У всех женщин оценивали исходы предыдущих беременностей и учитывали особенности течения настоящей беременности: наличие острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), угрозы прерывания беременности в 1 и 2 половине, гестационного сахарного диабета, гестационного пиелонефрита, истмико-цервикальной недостаточности, преэклампсии, хронической фетоплацентарной недостаточности, признаков дистресса плода,

неспецифических ультразвуковых признаков инфекции у плода (кисты сосудистых сплетений, симптом «гольфного мяча», пиелоэктазия у плода, вентрикуломегалия, маловодие/многоводие, кальцинаты в плаценте, гиперэхогенный кишечник, задержка развития плода, взвесь в околоплодных водах), тазового предлежания плода, патологии плаценты (предлежание плаценты, плотное прикрепления плаценты, преждевременное созревание плаценты), преждевременного излития околоплодных вод, были роды вагинальными или оперативными. Статистически значимых отличий между группами женщин выявлено не было (точный критерий Фишера двусторонний, $p > 0,05$). Исследуемые характеристики представлены в таблицах 3,4.

Таблица 3 - Исходы предыдущих беременностей у матерей детей основной группы

Показатель	Женщины, родившие недоношенных детей с поражением ЦНС (n=25)		Женщины, родившие недоношенных детей без поражения ЦНС (n=29)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
Выкидыши	3	12,0	5	17,24	0,7112
Замершие беременности	2	8,0	5	17,24	0,4305
Аборты	4	16,0	8	27,59	0,3466
Мертворождение	0	0,0	0	0,0	1,0000
Примечание – p – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы ($p > 0,05$)					

Таблица 4 - Особенности течения настоящей беременности у матерей детей основной группы

Показатель	Женщины, родившие недоношенных детей с поражением ЦНС (n=25)		Женщины, родившие недоношенных детей без поражения ЦНС (n=29)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
ОРВИ во время беременности	6	24,0	12	41,38	0,2491
Угроза прерывания	10	40,0	7	24,14	0,2502
Гестационный сахарный диабет	7	28,0	6	20,69	0,7506
Гестационный пиелонефрит	1	4,0	3	10,34	0,6149
Истмико-цервикальная недостаточность	5	20,0	5	17,24	1,0000
Преэклампсия	7	28,0	9	31,03	1,0000
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	11	44,0	18	62,07	0,2740
Признаки дистресса плода	4	16,0	11	37,93	0,1265
Неспецифические ультразвуковые признаки инфекции у плода	17	68,0	16	55,17	0,4073
Тазовое предлежание плода	6	24,0	7	24,14	1,0000
Патология плаценты	9	36,0	9	31,03	0,7765
Преждевременное излитие околоплодных вод	8	32	12	41,38	0,5764
Вагинальные роды	11	44,0	13	44,83	1,0000
Оперативные роды	14	56,0	16	55,17	1,0000
Примечание – p – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы (p>0,05)					

Пренатальная профилактика РДСН (антенатальное введение глюкокортикостероидов (ГКС) беременным женщинам) была проведена 10 детям (40%) в подгруппе с поражением ЦНС и 12 детям (34,29%) в подгруппе без поражения ЦНС. По отношению к пациенткам применялись две стандартные схемы: бетаметазон – 12 мг внутримышечно через 24 часа, всего 2 дозы на курс; дексаметазон – 6 мг внутримышечно через 12 часов, всего 4 дозы на курс. Выбор препарата зависел от наличия его в условиях стационара. Значимых отличий между группами не обнаружено (точный критерий Фишера двусторонний, $p=0,7869$).

Корреляционный анализ не выявил связей между структурными изменениями головного мозга в виде ВЖК и ПВЛ у новорожденных недоношенных детей и данными материнского анамнеза.

3.2 Клинико-anamнестическая характеристика обследованных детей

В проведенное исследование вошли 95 недоношенных и доношенных новорождённых детей. В основную группу вошли недоношенные новорожденными дети со сроком гестации менее 37 недель ($n=60$). Группу составили 32 мальчика (53,33%) и 28 девочек (46,67%), 6 двоен. В контрольную группу были включены доношенные новорожденные дети ($n=35$): 20 мальчиков (57,14%) и 15 девочек (42,86%). Между основной группой и контрольной не отмечено гендерных различий (точный критерий Фишера двусторонний, $p=0,8315$).

Отслеживание детей основной группы в динамике позволило сформировать 2 подгруппы. Подгруппа 1 состояла из 25 детей, рожденных раньше срока, у которых было диагностировано поражение ЦНС по данным НСГ. В группу вошли

14 мальчиков (56,0%) и 11 девочек (44,0%). У детей были обнаружены следующие структурные изменения головного мозга. ВЖК различной степени тяжести с одной или обеих сторон установлены у 15 детей (60,0%). Только наличие ПВЛ было отмечено у 5 детей (20,0%). Также 5 детей (20,0%) имели сочетанное поражение головного мозга в виде наличия у ребенка ВЖК и ПВЛ одновременно. Отсутствие поражения ЦНС по данным метода нейровизуализации было зафиксировано у 35 недоношенных детей. Эта категория пациентов составила подгруппу 2. Среди этих детей ни у одного ребенка не было обнаружено структурных изменений головного мозга в ходе регулярного наблюдения за ними до выписки из стационара. В подгруппу вошли: 18 мальчиков (51,43%), 17 девочек (48,57%). Сформированные подгруппы были сопоставимы по гендерным характеристикам (точный критерий Фишера двусторонний, $p=0,7964$). Характеристика гендерного состава детей основной и контрольной групп представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика гендерного состава детей основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=60)				Контрольная группа (n=35)		Уровень значимости различий между основной и контрольной группами, p	Уровень значимости различий между подгруппой 1 и подгруппой 2, p
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		доношенные новорожденные			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Мальчики, человек	14	56,0	18	51,43	20	57,14	0,8315	0,7964
Девочки, человек	11	44,0	17	48,57	15	42,86		
Примечание – p – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы (p>0,05)								

Срок гестации недоношенных новорожденных с поражением ЦНС составил 29 недель [26;33], в подгруппе детей без ВЖК и ПВЛ - 34 недели [31;35]. ГВ доношенных детей был 38 недель [37;39]. Дети со структурными изменениями головного мозга отличались более низким сроком гестации, чем дети без поражения ЦНС (М-У, $p=0,0013$). Характеристика ГВ детей основной группы показана в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика гестационного возраста детей основной группы, Ме [QL;QU]

Показатель	Основная группа (n=60)		Уровень значимости различий между подгруппой 1 и подгруппой 2, р
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	
Гестационный возраст, недели	29 [26;33]	34 [31;35]	0,0013*
Примечания – * Различия между группами статистически значимые ($p<0,05$), сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни			

Анализ антропометрических данных детей обнаружил статистически значимые отличия между подгруппами по массе тела при рождении, окружности головы, окружности грудной клетки, длине тела. Анализируемые данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Показатели антропометрии детей основной группы, Me [QL;QU]

Показатель	Основная группа (n=60)		Уровень значимости различий между подгруппой 1 и подгруппой 2, p
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	
Масса тела при рождении, г	1320 [910;1990]	2169 [1540; 2420]	0,0019*
Окружность головы, см	28 [27;30]	32 [30;33]	0,0001*
Окружность грудной клетки, см	26 [23;28]	29 [27;31]	0,0010*
Длина, см	39 [34,5;43,5]	44 [41;47]	0,0037*
Примечания – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни			

При градации детей в зависимости от массы тела при рождении по классификации ВОЗ (дети с ЭНМТ, с ОНМТ и с низкой массой тела (НМТ) были получены следующие данные, представленные в таблице 8.

Таблица 8 - Распределение детей основной группы в зависимости от массы тела при рождении

Показатель массы тела при рождении	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
ЭНМТ (от 500 до 999 г)	8	32,0	6	17,14	0,2232
ОНМТ (от 1000 до 1499 г)	6	24,0	2	5,72	0,0574
НМТ (от 1500 до 2499 г)	11	44,0	21	60,0	0,2956
Масса тела более 2500 г	0	0,0	6	17,14	0,0731
Примечание – p – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы (p>0,05)					

В подгруппе 1 преобладали пациенты с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, в подгруппе 2 – пациенты с НМТ при рождении и с массой более 2500 г, однако статистически значимых отличий обнаружено не было.

При оценке физического развития недоношенных новорожденных при рождении с помощью дифференцированных по полу ребенка кривых Fenton T.R. статистически значимых отличий обнаружено не было. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты оценки физического развития детей основной группы по кривым Fenton T.R.

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
Малый к сроку гестации	2	8,0	3	8,57	1,0000
Маловесный к сроку гестации	0	0,0	1	2,86	1,0000
Крупный к сроку гестации	1	4,0	2	5,71	1,0000
Примечание – p – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы ($p>0,05$)					

Далее была проведена оценка состояния новорожденных недоношенных детей при рождении. Структура основных патологических состояний при рождении у детей основной группы продемонстрирована в таблице 10.

Таблица 10 - Структура основных патологических состояний при рождении у детей основной группы

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Уровень значимости различий, p
	Абс	%	Абс	%	
Угнетение ЦНС	14	56,0	23	65,71	0,5910
Возбуждение ЦНС	0	0,0	2	5,71	0,5056
Асфиксия	23	92,0	18	51,43	0,0015*
Респираторные нарушения	21	84,0	18	51,43	0,0132*
Примечание – * Различия между группами статистически значимые ($p<0,05$), сравнение с помощью критерия Фишера двусторонний					

У детей со структурными изменениями головного мозга чаще отмечалось наличие состояния асфиксии при рождении (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0015$, ОР 1,79; 95% ДИ 1,27; 2,52), респираторных нарушений при рождении (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0132$, ОР 1,63; 95% ДИ 1,13; 2,35).

Оценка по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 минуту после рождения соответствует средней и умеренной асфиксии при рождении, 0-3 балла – тяжелой асфиксии. По МКБ-10 сумма 7 баллов через 1 минуту после рождения соответствует асфиксии средней и умеренной тяжести. Несмотря на это, нецелесообразно выставлять этот диагноз, поскольку такая оценка не является клинически/прогностически значимой [48]. Структура степени тяжести асфиксии при рождении в подгруппах представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Структура степени тяжести асфиксии при рождении у детей основной группы

Степень тяжести асфиксии (оценка по шкале Апгар через 1 минуту после рождения)	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
Средняя и умеренная (4-7 баллов)	15	60,0	16	45,72	0,3061
Тяжелая (0-3 балла)	8	32,0	2	5,71	0,0120*
Отсутствует асфиксия при рождении (≥ 7 баллов)	2	8,0	17	48,57	0,0015*
Примечание – * Различия между группами статистически значимые ($p<0,05$), сравнение с помощью критерия Фишера двусторонний					

В подгруппе детей со структурными изменениями головного мозга преобладали пациенты с тяжелой степенью асфиксии (32,0%), в отличие от подгруппы 2, где таких детей было меньше (5,71%), что было статистически

значимо (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0120$, ОР 5,6; 95% ДИ 1,3; 24,16). Стоит отметить, что в подгруппе детей без поражения ЦНС у большего числа пациентов (17 детей, 48,57%) отсутствовало исследуемое патологическое состояние, в отличие от подгруппы 1, где таких пациентов было всего 2 (8,0%) (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0015$, ОР 0,16; 95% ДИ 0,4; 0,65). Диагноз «Низкая оценка по шкале Апгар» не был установлен ни одному пациенту.

По Приказу Минздрава России от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» в критерии качества специализированной медицинской помощи детям при расстройствах, связанных с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении (код по МКБ-10: P07) входит оценка тяжести дыхательных нарушений по шкале Silverman при рождении [49]. Таким образом, далее проводился анализ по данному показателю. Полученные данные о степени тяжести дыхательных расстройств в подгруппе 1 и 2 представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Структура тяжести дыхательных расстройств у детей основной группы по шкале Silverman

Степень тяжести дыхательных расстройств	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
1–3 балла — легкие дыхательные расстройства	0	0,0	12	34,29	0,0021*
4–6 баллов — умеренные дыхательные расстройства	11	44,0	6	17,14	0,0404*
≥ 7 баллов — тяжелые дыхательные расстройства	10	40	0	0,0	0,0000*
Отсутствуют дыхательные нарушения	4	16	17	48,57	0,0132*
Примечание – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение с помощью критерия Фишера двусторонний					

В подгруппе 1 у 4 детей из 25 и в подгруппе 2 у 17 детей из 35 оценка по шкале Silverman была равна 0 баллов. У остальных детей имелись дыхательные расстройства при рождении, соответственно оценка по шкале Silverman была больше, чем 0 баллов. В подгруппе 1 присутствовали пациенты только с умеренными и тяжелыми дыхательными расстройствами при рождении, количество этих пациентов было больше, чем в подгруппе 2. Подгруппы статистически значимо отличались по данным параметрам (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). Легкие дыхательные расстройства преобладали у детей в подгруппе 2 (критерий Фишера двусторонний, p=0,0021, ОР 0; 95% ДИ 0; NaN).

Дети с диагностированными ВЖК и ПВЛ имели ниже оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни. Результаты отображены в таблице 13.

Таблица 13 - Сравнительная оценка по шкале Апгар детей основной группы, Ме [QL;QU]

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	Уровень значимости различий, p
На 1-ой минуте жизни	5 [3;5]	6 [4;7]	0,0052*
На 5-ой минуте жизни	6 [5;7]	7 [7;7]	0,0057*
Примечание – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни			

Согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» под редакцией профессора Байбариной Е.Н. в случае продолжения реанимационных мероприятий более 5 минут жизни должна быть проведена третья оценка по шкале Апгар через 10 минут после рождения [48]. В подгруппе 1 таких пациентов было 12 из 25 (48%), в подгруппе 2 – 9 из 35 (25,71%). Группы статистически значимо не отличались по данному показателю (критерий Фишера двусторонний, p=0,1015).

При рождении часть пациентов требовала мероприятий по реанимации и стабилизация состояния. Было обнаружено, что использование эндотрахеальной трубки чаще было необходимо в подгруппе 1 (критерий Фишера двусторонний, p=0,0297, ОР 3,15; 95% ДИ 1,09; 9,09). Характеристика объема реанимационных и стабилизационных мероприятий, проведенных детям основной группы при рождении, показана в таблице 14.

Таблица 14 - Характеристика реанимационных и стабилизационных мероприятий, проведенных детям основной группы при рождении

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Уровень значимости различий, p
	Абс	%	Абс	%	
ИВЛ маской при рождении	12	48,0	16	45,71	1,0000
СРАР при рождении	11	44,0	16	45,71	1,0000
Интубации трахеи при рождении	9	36,0	4	11,43	0,0297*
Непрямой массаж сердца	0	0,0	0	0,0	1,0000
Введение лекарственных препаратов	0	0,0	0	0,0	1,0000
Примечание – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение с помощью критерия Фишера двусторонний					

Установлено, что после перевода из родильного зала респираторная поддержка в большей части случаев была необходима недоношенным новорожденным с поражением ЦНС (инвазивная/неинвазивная респираторная поддержка (режим ИВЛ постоянным положительным давлением - СРАР), кислородная палатка; критерий Фишера двусторонний, p=0,0022, ОР 1,81; 95% ДИ 1,25; 2,62). Потребность в инвазивной ИВЛ у этой категории пациентов встречалась чаще (критерий Фишера двусторонний, p=0,0024, ОР 3,27; 95% ДИ 1,46; 7,32). Статистически значимых различий по частоте проведения неинвазивной респираторной поддержки не обнаружено. Характеристика респираторной поддержки, проведенной детям основной группы, продемонстрирована в таблице 15.

Таблица 15 - Характеристика респираторной поддержки, проведенной детям основной группы

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Уровень значимости различий, p
	Абс	%	Абс	%	
Наличие респираторной поддержки после перевода из родильного зала	22	88,0	17	48,57	0,0022*
Проведение инвазивной респираторной поддержки в ОРИТ	14	56,0	6	17,14	0,0024*
Проведение неинвазивной респираторной поддержки в ОРИТ	13	52,0	11	31,43	0,1204
Примечание – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение с помощью критерия Фишера двусторонний					

Недоношенным новорожденным детям в обеих подгруппах вводились препараты сурфактанта в соответствии с показаниями, приведенными в клинических рекомендациях «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» под редакцией академика РАН Н.Н. Володина [15]. Всем детям вводился препарат Куросурф, стартовая доза 100-200 мг/кг. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Терапия сурфактантом у детей основной группы

Терапия сурфактантом	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
Наличие	19	76,0	9	25,71	0,0002*
Отсутствие	6	24,0	26	74,29	
Примечание – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение с помощью критерия Фишера двусторонний					

Подгруппы отличались между собой по исследованному параметру (критерий Фишера двусторонний, p=0,0002, ОР 2,96; 95% ДИ 1,61; 5,41).

Далее была проанализирована структура заболеваний и патологических состояний, выявленных у детей основной группы в раннем неонатальном периоде. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Структура заболеваний и патологических состояний у детей основной группы в раннем неонатальном периоде

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
РДСН	17	68,0	15	42,86	0,0694
Транзиторное тахипноэ	0	0,0	1	2,86	1,0000
Врожденная пневмония	2	8,0	0	0,0	0,1695
Гемолитическая болезнь новорожденного	1	4,0	1	2,86	1,0000
Неонатальная желтуха (за исключением гемолитической болезни новорожденного)	12	48,0	23	65,71	0,1941
Врожденные пороки сердца (мышечный дефект межжелудочковой перегородки небольших размеров; вторичный дефект межпредсердной перегородки; бicuspidальный аортальный клапан)	4	16,0	2	5,71	0,2234
Врожденные пороки развития (высокая кишечная непроходимость)	2	8,0	0	0,0	0,1695
Анемия	6	24,0	2	5,71	0,0574

Продолжение таблицы 17

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Точный критерий Фишера двусторонний, p
	Абс	%	Абс	%	
Анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии	2	8,0	0	0,0	0,1695
Классическая транзиторная гипогликемия	1	4,0	3	8,57	0,6339
Электролитные нарушения (гипокальциемия, гипокалиемия)	2	8,0	2	5,71	1,0000
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	1	4,0	0	0,0	0,4167
Диабетическая фетопатия	0	0,0	2	5,71	0,5056
Холодовая травма	1	4,0	0	0,0	0,4167
Внутриутробная инфекция	7	28,0	1	2,86	0,0070*
Примечание – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение с помощью критерия Фишера двусторонний					

7 детей в подгруппе 1 (28,0%) и 1 ребенок в подгруппе 2 (2,86%) имели клинико-лабораторные данные, указывающие на ВУИ (критерий Фишера двусторонний, p=0,0070, ОР 9,8; 95% ДИ 1,29; 74,73). Диагноз ВУИ в раннем неонатальном периоде был установлен на основании комплекса клинико-анамнестических данных, лабораторных показателей. К анамнестическим данным относились неспецифические ультразвуковые признаки инфекции у плода (описаны выше), наличие во время беременности у матери урогенитальных инфекций, ОРВИ, воспалительных изменений по результатам

гистоморфологического исследования последов. Клиническими проявлениями ВУИ у детей были врожденная пневмония, ранний неонатальный сепсис, гепатоспленомегалия, неонатальная желтуха, возникшая в первый день жизни и не связанная с гемолитической болезнью новорожденных, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, общая симптоматика в виде развития синдрома угнетения ЦНС, отказа от питания, появление лихорадки. К гематологическим проявлениям относились анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, гипергликемия, нарушение гемостаза. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина. Диагностический поиск с целью лабораторного подтверждения наличия ВУИ у ребенка включал использование метода ПЦР (исследовали кровь, мочу, ликвор), бактериального посева различного отделяемого, исследование антител (IgM, IgG) к возбудителям с определением индекса avidности. У обследованных новорожденных недоношенных детей было подтверждено наличие хламидий, микоплазм, уреаплазм.

Структура неврологических диагнозов, выставленных детям в неонатальном периоде в подгруппе 1, представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Характеристика поражения ЦНС у детей в подгруппе 1

Диагноз	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	
	Абс	%
ВЖК	15	60,0
• ВЖК 1 степени	10	66,7
• ВЖК 2 степени	4	26,6
• ВЖК 3 степени	0	0,0
• Комбинация ВЖК различной степени	1	6,7
ПВЛ	5	20,0
Комбинация ВЖК и ПВЛ	5	20,0
Неонатальные судороги	1	4,0

В подгруппе детей с поражением ЦНС из 15 детей, имевших ПИВК различной степени тяжести, 10 детей имели ВЖК с двух сторон, 5 детей – с одной стороны. Преобладали пациенты с наличием ВЖК 1 степени: 10 детей имели только ВЖК 1 степени с одной или обеих сторон, 2 ребенка - ВЖК 2 степени с обеих сторон, 2 ребенка имели ВЖК 2 степени с одной стороны, у 1 ребенка была комбинация ВЖК 1 степени слева, 3 степени справа. У 5 пациентов с ПВЛ в процессе динамического наблюдения обнаруживались кисты различных размеров в перивентрикулярной области без комбинации с ПИВК. Из 5 пациентов с комбинацией ПВЛ и ПИВК у 1 ребенка была ПВЛ с ВЖК 1 степени слева, у 2 детей – ПВЛ с ВЖК 1 степени с обеих сторон, у 1 ребенка имелась ПВЛ в сочетании с ВЖК 2 степени с обеих сторон, у 1 ребенка обнаружили ПВЛ с ВЖК 1 степени справа и 3 степени слева.

Структура неврологических диагнозов, выставленных детям в неонатальном периоде в подгруппе 2, представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Характеристика поражения ЦНС у детей в подгруппе 2

Диагноз	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	
	Абс	%
Церебральная ишемия	33	94,29
• Синдром угнетения ЦНС	29	87,88
• Синдром возбуждения ЦНС	4	12,12
• Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы	3	9,09
Неонатальные судороги	1	2,86

В подгруппе 2 практически у всех пациентов был установлен диагноз церебральной ишемии.

Корреляционный анализ установил, что показатели срока гестации, массы тела при рождении, низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни были связаны с формированием ВЖК и ПВЛ у пациентов в неонатальном периоде

(корреляция Спирмена, $r=-0,41$, $p<0,05$, $r=-0,38$, $p<0,05$, $r=-0,35$, $p<0,05$ и $r=-0,34$, $p<0,05$ соответственно). Прямые связи установлены с имеющимися респираторными нарушениями (корреляция Спирмена, $r=0,34$, $p<0,05$), наличием асфиксии при рождении (корреляция Спирмена, $r=0,36$, $p<0,05$), проведением инвазивной 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. Прямая корреляционная связь была выявлена между ВЖК и ПВЛ и наличием ВУИ у детей (корреляция Спирмена, $r=0,39$, $p<0,05$).

3.3 Лабораторно-инструментальные показатели обследованных детей

При оценке лабораторных показателей у детей в подгруппах были получены следующие данные.

Всем новорожденным недоношенным детям в первый день жизни выполнялся стандартный ОАК с определением показателей гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита. При сравнении подгруппы 1 и подгруппы 2 по вышеперечисленным параметрам статистически значимых отличий обнаружено не было (М-У, $p>0,05$ для всех показателей). Полученные данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Показатели общего анализа крови у детей основной группы в 1-ый день жизни, Ме [QL;QU]

Показатель	Основная группа (n=60)		Уровень значимости различий, р
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	
Гемоглобин, г/л	192 [172;220,5]	194 [173;207]	0,9508
Эритроциты, 10^{12}	4,9 [4,5;5,6]	5,03 [4,48;5,6]	0,7930
Лейкоциты, 10^9	14,4 [11,8; 25,4]	14,4 [11,3;18,3]	0,3348
Тромбоциты, 10^9	210 [166;246]	212 [180;260]	0,6954
Гематокрит, %	58 [52;65,5]	57 [52;64]	0,7923
Примечание – р – критерий Манна-Уитни, различия между группами не значимы ($p>0,05$)			

При оценке вышеперечисленных показателей ОАК у детей в зависимости от срока гестации (с ГВ менее 32 недель и ГВ 32 недели и более) статистически значимых отличий обнаружено не было (М-У, $p>0,05$ для всех показателей). Полученные данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Показатели общего анализа крови у детей основной группы в 1-ый день жизни 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
Гемоглобин, г/л	190 [174;199]	186 [158;201]	0,9247	198 [170;227]	194 [188;210]	0,8501
Эритроциты, 10^{12}	4,7 [4,4;4,9]	4,68 [4,1;4,9]	0,8253	5,6 [5,0;5,9]	5,14 [4,7;5,6]	0,4918
Лейкоциты, 10^9	14,05 [11,5;28;2]	10 [8,5;19,6]	0,1387	14,3 [13;20,1]	15,1 [13,7;18,1]	0,9863
Тромбоциты, 10^9	225 [180;240]	180 [120;240]	0,2318	203,5 [163;246]	216 [192;265]	0,3241
Гематокрит, %	57,5 [54;61]	52 [50;64]	0,8227	59 [50;69]	57,1 [54;64]	0,5433
Примечание – p – критерий Манна-Уитни, различия между группами не значимы (p>0,05)						

Далее оценивали показатели ОАК, взятого в промежутке со 2-го по 5-ый день жизни, поскольку второе исследование ОАК проводилось детям в лечебных учреждениях в разное время. При сравнении подгруппы 1 и подгруппы 2 были обнаружены статистически значимые различия: показатели гемоглобина, тромбоцитов и гематокрита у недоношенных новорожденных детей со структурными изменениями ЦНС были ниже (М-У, $p < 0,05$). Полученные результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Показатели общего анализа крови у детей основной группы на 2-5-ый день жизни, Me [QL;QU]

Показатель	Основная группа (n=60)		Уровень значимости различий, p
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	
Гемоглобин, г/л	167 [148;198]	185 [174;198]	0,0216*
Эритроциты, 10^{12}	4,58 [3,9;5,27]	5,0 [4,52;5,5]	0,0660
Лейкоциты, 10^9	13,4 [8,1;18,5]	12,9 [10,8;17,4]	0,4454
Тромбоциты, 10^9	175 [150;216]	233 [170;287]	0,0134*
Гематокрит, %	52 [44;57]	55 [52;60]	0,0294*
Примечание – * Различия между группами статистически значимые ($p < 0,05$), сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни			

При оценке показателей ОАК в зависимости от ГВ статистически значимых отличий обнаружено не было (М-У, $p > 0,05$ для всех показателей). Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Показатели общего анализа крови у детей основной группы на 2-5-ый день жизни в зависимости от гестационного возраста, Me [QL;QU]

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС	Уровень значимости различий, p	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС	Уровень значимости различий, p
	ГВ менее 32 недель (n=14)	ГВ менее 32 недель (n=9)		ГВ 32 недели и более (n=11)	ГВ 32 недели и более (n=26)	
Гемоглобин, г/л	148 [146;164]	170 [158;185]	0,0947	198 [170;205]	188 [180;204]	0,8771
Эритроциты, 10^{12}	4,1 [3,9;4,4]	4,5 [3,9;5,2]	0,2557	5,1 [4,6;5,6]	5,2 [4,7;5,6]	0,6313
Лейкоциты, 10^9	9 [5,9;15]	11,7 [8;12,6]	0,7383	13,7 [10,4;18,5]	13,8 [11,3;17,4]	0,8772
Тромбоциты, 10^9	153 [140;210]	150 [140;260]	0,9683	199 [160;244]	245 [178;287]	0,1141
Гематокрит, %	47 [43,5;52,5]	52 [46;56]	0,1619	56 [51;64]	58 [54;60,5]	0,6432
Примечание – p – критерий Манна-Уитни, различия между группами не значимы (p>0,05)						

Далее в обеих подгруппах было проведено сравнение показателей ОАК в динамике. Отмечалось снижение гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита в подгруппе 1 (критерий Вилкоксона, для всех показателей $p < 0,05$), чего не наблюдалось в подгруппе 2, за исключением уровня гемоглобина (критерий Вилкоксона, $p = 0,0101$ для уровня гемоглобина, для остальных показателей $p > 0,05$). Полученные результаты отображены в таблице 24.

Таблица 24 - Динамические изменения показателей ОАК у детей основной группы, Ме [QL;QU]

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)		Уровень значимости и различий, р	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)		Уровень значимости различий, р
	1-й день жизни	2-5-й день жизни		1-й день жизни	2-5-й день жизни	
Гемоглобин, г/л	192 [172;220,5]	167 [148;198]	0,0011*	194 [173;207]	185 [174;198]	0,0101*
Эритроциты, 10^{12}	4,9 [4,5;5,6]	4,58 [3,9;5,27]	0,0321*	5,03 [4,48;5,6]	5,0 [4,52;5,5]	0,3645
Лейкоциты, 10^9	14,4 [11,8; 25,4]	13,4 [8,1;18,5]	0,0016*	14,4 [11,3;18,3]	12,9 [10,8;17,4]	0,7545
Тромбоциты, 10^9	210 [166;246]	175 [150;216]	0,0296*	212 [180;260]	233 [170;287]	0,2990
Гематокрит, %	58 [52;65,5]	52 [44;57]	0,0030*	57 [52;64]	55 [52;60]	0,2059
Примечание – * Различия между группами статистически значимые ($p < 0,05$), сравнение двух связанных (зависимых) выборок с использованием непараметрического критерия Вилкоксона						

6 детям в подгруппе 1 и 2 детям в подгруппе 2 был установлен диагноз анемии в раннем неонатальном периоде, при этом 2 ребенка в подгруппе 1 потребовали проведения гемотрансфузии в связи с тяжелой степенью анемии. Низкие значения гемоглобина у этих пациентов не оказали влияния на медиану показателя гемоглобина в 1-ый и на 2-5-ый день жизни в подгруппах.

При проведении корреляционного анализа для определения взаимосвязи между наличием ВЖК и ПВЛ у новорожденных недоношенных детей и показателями ОАК, взятого в 1-ый и на 2-5-ый день жизни, корреляция не была обнаружена.

В подгруппе детей с поражением ЦНС уровень лактата составил 3,4 ммоль/л [2,2;5,1], в подгруппе детей с отсутствием структурных изменений головного мозга - 2,9 ммоль/л [2,0;3,3]. Статистически значимых отличий между подгруппами по данному показателю обнаружено не было (М-У, $p=0,0853$).

По Приказу Минздрава России от 10.05.2017 N 203н в критерии качества специализированной медицинской помощи детям при расстройствах, связанных с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении (код по МКБ-10: P07) входит оценка КОС крови (рН, РаСО₂, РаО₂, ВЕ) не реже 1 раза в 24 часа (при дыхательной недостаточности) [49]. Также детям при внутриутробной гипоксии, асфиксии при родах должно быть выполнено исследование КОС крови (рН, РаСО₂, РаО₂, ВЕ) не позднее 6 часов от момента рождения или не позднее 5 минут от момента рождения при оценке по шкале Апгар ниже 3 баллов. В проведенном исследовании пациентам в капиллярной крови определяли кислотно-щелочное равновесие крови (рН), парциальное напряжение углекислого газа (РаСО₂) и кислорода (РаО₂), избыток оснований в крови (ВЕb), избыток оснований во внеклеточной жидкости (ВЕесf). В подгруппе 1 всем детям было проведено исследование КОС, в подгруппе 2 18 детям (дети с респираторными нарушениями при рождении). Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Показатели кислотно-основного состояния крови у детей основной группы, Me [QL;QU]

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=18)	Уровень значимости различий между группами, p
pH	7,27 [7,2;7,33]	7,35 [7,3;7,37]	0,0163*
PaCO ₂	53,0 [43,0;62,0]	46,75 [42,3;50,0]	0,0169*
PaO ₂	62,0 [51,9;67]	69,5 [57,8;71,6]	0,0503
BEb	-2,5 [-3,8;-1,5]	-1,55 [-2,7;1,8]	0,1149
BEecf	-2,9 [-4,4;-0,9]	-0,95 [-3,1;1,3]	0,0742
Примечание – * Различия между группами статистически значимые (p<0,05), сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни			

У детей со структурными изменениями головного мозга отмечались более низкие значения показателя pH, при этом величина показателя PaCO₂ была выше, что указывает на наличие респираторного ацидоза у этой категории пациентов.

20 пациентам в подгруппе 1 и 19 пациентам в подгруппе 2 было выполнено эхокардиографическое обследование в раннем неонатальном периоде. Проведена оценка фракции выброса (ФВ) и состояния артериального протока. Данные представлены в таблицах 26,27.

Таблица 26 - Показатель фракции выброса у детей основной группы по данным эхокардиографии, Me [QL;QU]

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=20)	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=19)	Уровень значимости различий, p
ФВ, %	68,0 [65,5;69,5]	67,0 [65;69]	0,4565
Примечание – p – критерий Манна-Уитни, различия между группами не значимы (p>0,05)			

Таблица 27 - Состояние артериального протока у детей основной группы по данным эхокардиографии

Показатель	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=20)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=19)	
	Абс	%	Абс	%
Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток	6	30,0	3	15,79
Гемодинамически незначимый функционирующий артериальный проток	9	45,0	13	68,42
Отсутствует открытый артериальный проток	5	25,0	3	15,79

Статистически значимых отличий по показателю ФВ, наличию гемодинамически значимого функционирующего артериального протока между детьми с поражением и без поражения ЦНС обнаружено не было (критерий Фишера двусторонний, p=0,4506).

3.4 Характеристика антиоксидантной системы новорожденных детей

У всех участников были исследованы показатели, характеризующие состояние АОС. Полученные данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Показатели антиоксидантной защиты у новорожденных детей основной и контрольной групп, Me [QL;QU]

Показатель	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=35)	Уровень значимости различий между подгруппой 1, подгруппой 2 и контрольной группами, p	Уровень значимости различий между подгруппой 1 и подгруппой 2, p	Уровень значимости различий между контрольной группой и подгруппой 2, p
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=25)	недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	доношенные новорожденные			
Cu,Zn-СОД, нг/мл	136 [86;250]	264 [170;432]	235 [176;356]	0,0045*	0,0021**	0,5049
Mn-СОД, нг/мл	48,56 [42,20; 63,36]	50,73 [35,06; 70,48]	59,19 [42,80; 72,51]	0,5559	0,8396	0,3104
GSH, мкмоль	3,88 [2,28;7,26]	14,78 [9,32;17,82]	14,37 [9,30;17,39]	<0,0001*	0,0001**	0,9700
GSSG, мкмоль	1,94 [1,14;3,63]	7,39 [4,66;8,91]	7,19 [4,65;8,70]	<0,0001*	0,0001**	0,9700
TAS/TAC, мкмоль/л	320,65 [253,81;384,09]	391,65 [381,52;393,94]	370,28 [348,34;390,82]	0,0002*	0,0001**	0,0806

Примечания

1 * Различия между группами статистически значимые ($p < 0,05$), сравнение нескольких групп переменных с помощью критерия Краскела-Уоллиса

2 ** Различия между группами статистически значимые, сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни ($p < 0,017$), скорректированный уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферрони)

Группы статистически значимо отличались между собой по исследуемым параметрам за исключением уровня Mn-СОД. Группа новорожденных недоношенных детей с поражением ЦНС имела ниже значения показателей Cu,Zn-СОД, GSH, GSSG, TAS/TAC при их сравнении с детьми в подгруппе 2. Группа контроля и подгруппа 2 между собой не отличались по оцениваемым показателям. Более наглядно данные особенности АОС участников исследования представлены на рисунках 4-8

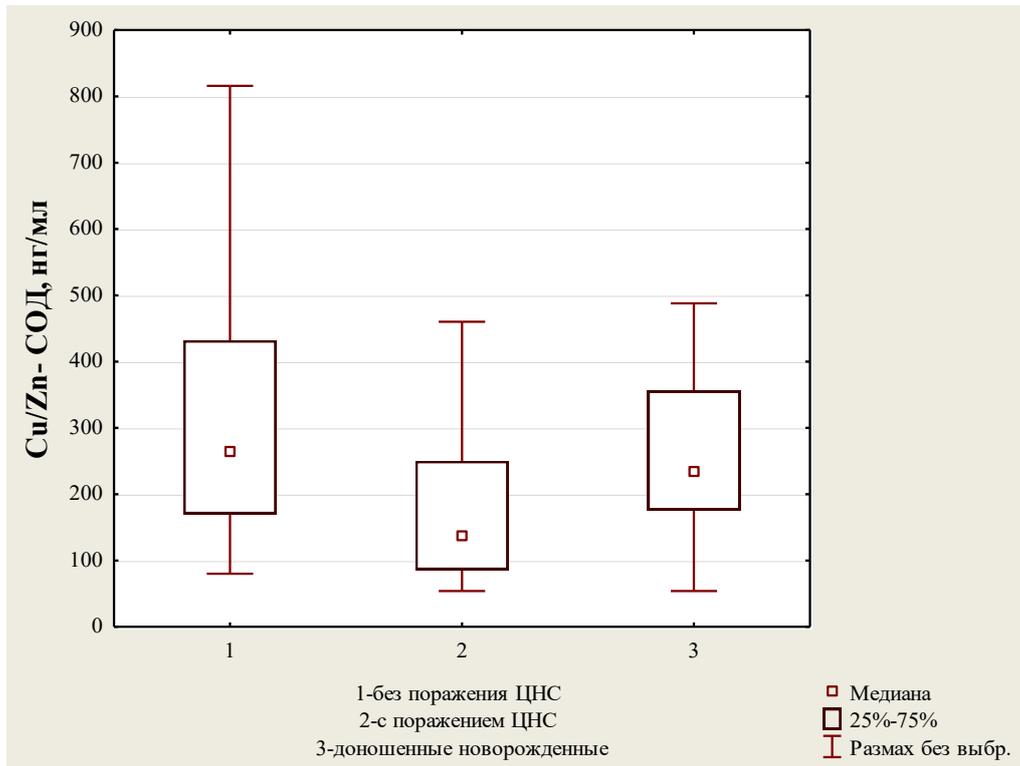


Рисунок 4 - Показатели Cu,Zn-СОД у новорожденных детей основной и контрольной групп.

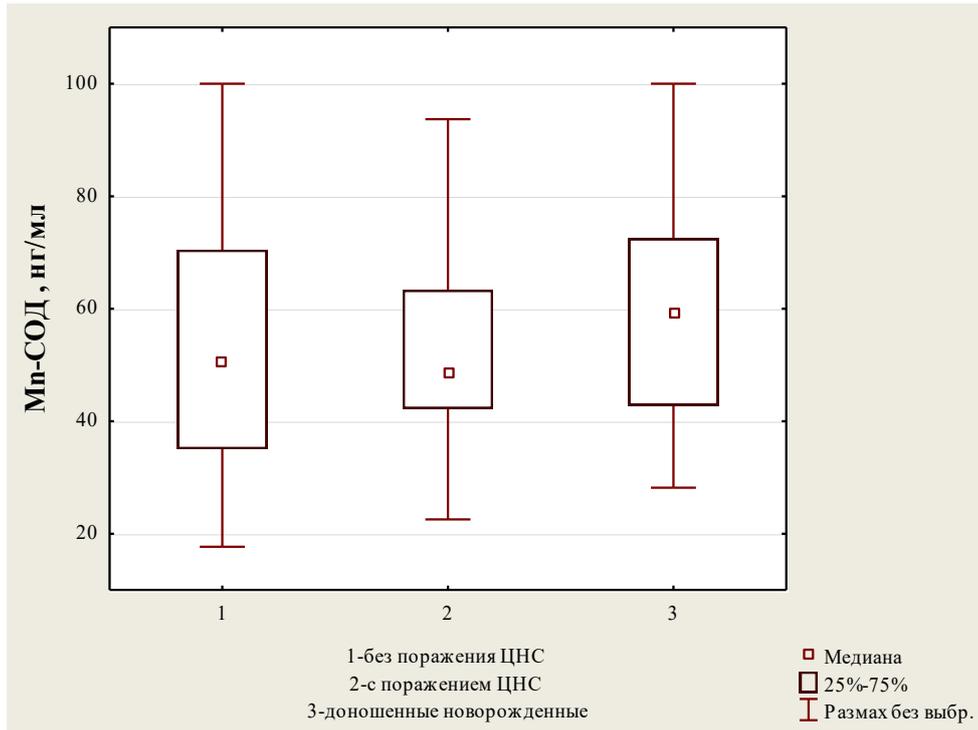


Рисунок 5 - Показатели Mn-SOD у новорожденных детей основной и контрольной групп.

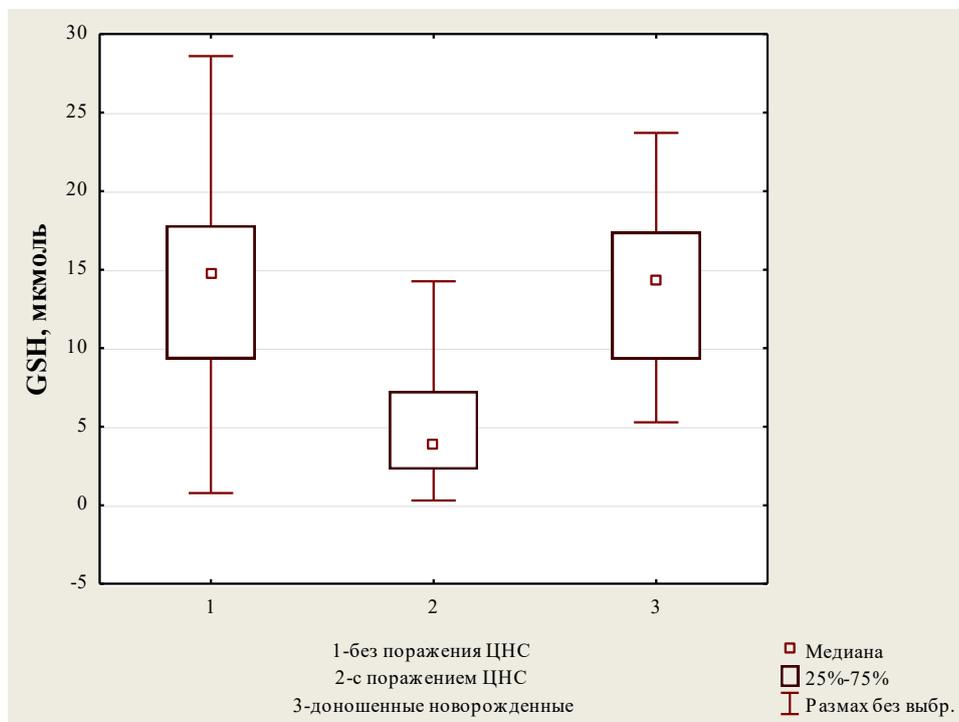


Рисунок 6 - Показатели GSH у новорожденных детей основной и контрольной групп.

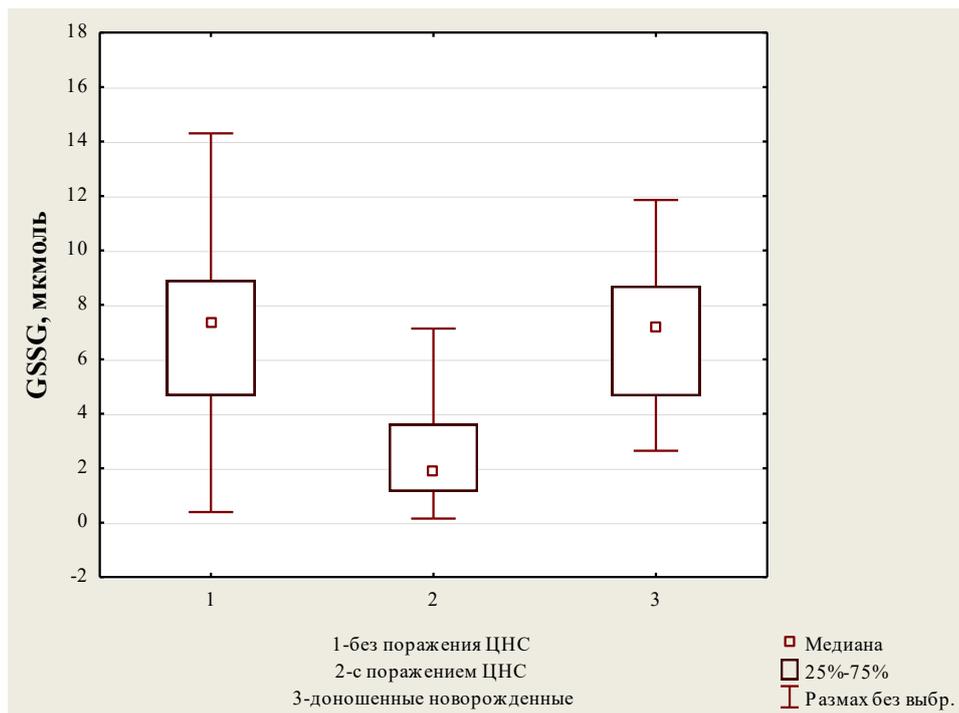


Рисунок 7 - Показатели GSSG у новорожденных детей основной и контрольной групп.

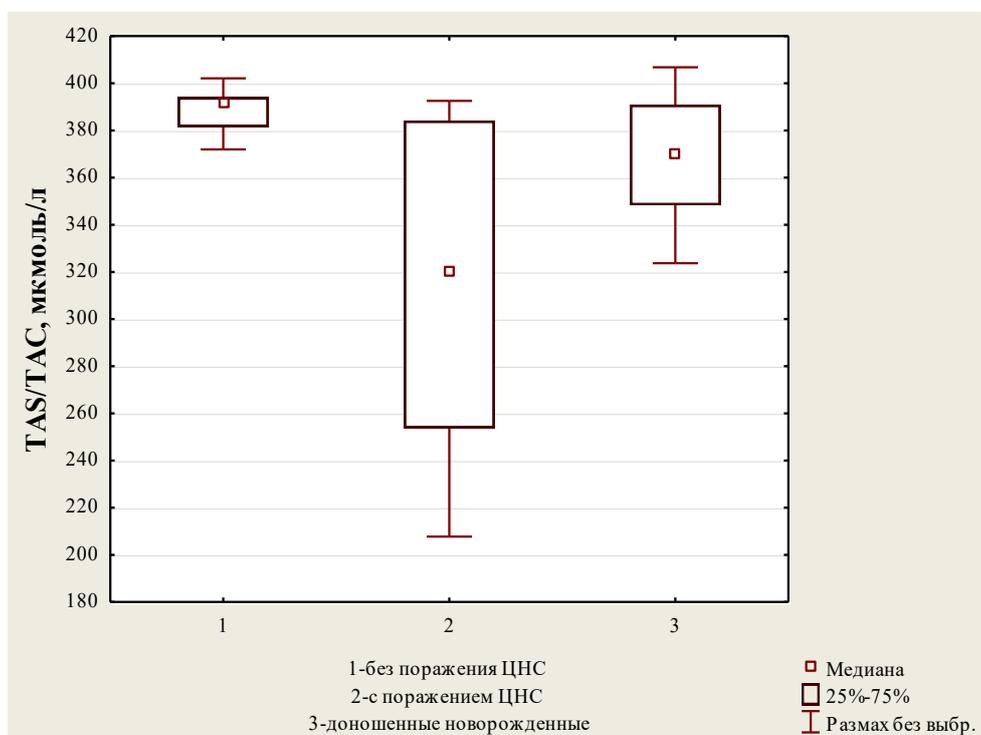


Рисунок 8 - Показатели TAS/TAC у новорожденных детей основной и контрольной групп.

TOS/TOC - показатель, характеризующий окислительный стресс. У части новорожденных детей в обеих подгруппах после проведения лабораторного исследования были получены результаты, указывающие на уровень оксидативного стресса <7 мкмоль/л (низкий оксидативный стресс). Таким образом, в дальнейшем проводилась оценка заключений по уровню окислительного стресса у новорожденных детей (качественный показатель). В подгруппе 1 18 детей (72,0%) имели низкий уровень окислительного стресса, 7 детей (28,0%) - средний или высокий. В подгруппе 2 у всех детей (100,0%) зафиксирован низкий показатель окислительного стресса. 34 доношенных новорожденных ребенка (97,14%) также испытывали низкий уровень окислительного стресса, 1 ребенок (2,86%) – средний. Недоношенные дети с ВЖК и ПВЛ и недоношенные дети без указанных структурных изменений головного мозга отличались по данному параметру: в группе детей с поражением ЦНС окислительный стресс был больше (точный критерий Фишера двусторонний, $p=0,0012$, OP Infinity; 95% ДИ NaN; Infinity). Группа контроля и подгруппа 2 статистически значимо не отличались (точный критерий Фишера двусторонний, $p=1,0000$).

С учетом полученных статистически значимых различий по показателям Cu,Zn-COD, GSH, GSSG, TAS/TAC, недоношенные дети внутри подгрупп были разделены в зависимости от срока гестации. Полученные результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29 - 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						

Дети с ВЖК и ПВЛ и без поражения ЦНС со сроком гестации менее 32 недель не имели различий по исследуемым показателям, которые бы были статистически значимыми (М-У, $p > 0,05$ для всех показателей). Однако у детей со структурными изменениями головного мозга все показатели были ниже. При анализе данных детей с ГВ 32 недели и более отмечены более низкие значения показателей у недоношенных новорожденных с диагностированными ВЖК и ПВЛ (М-У, $p < 0,05$ для всех исследуемых показателей). Более наглядно данные особенности АОС в зависимости от ГВ представлены на рисунках 9-12.

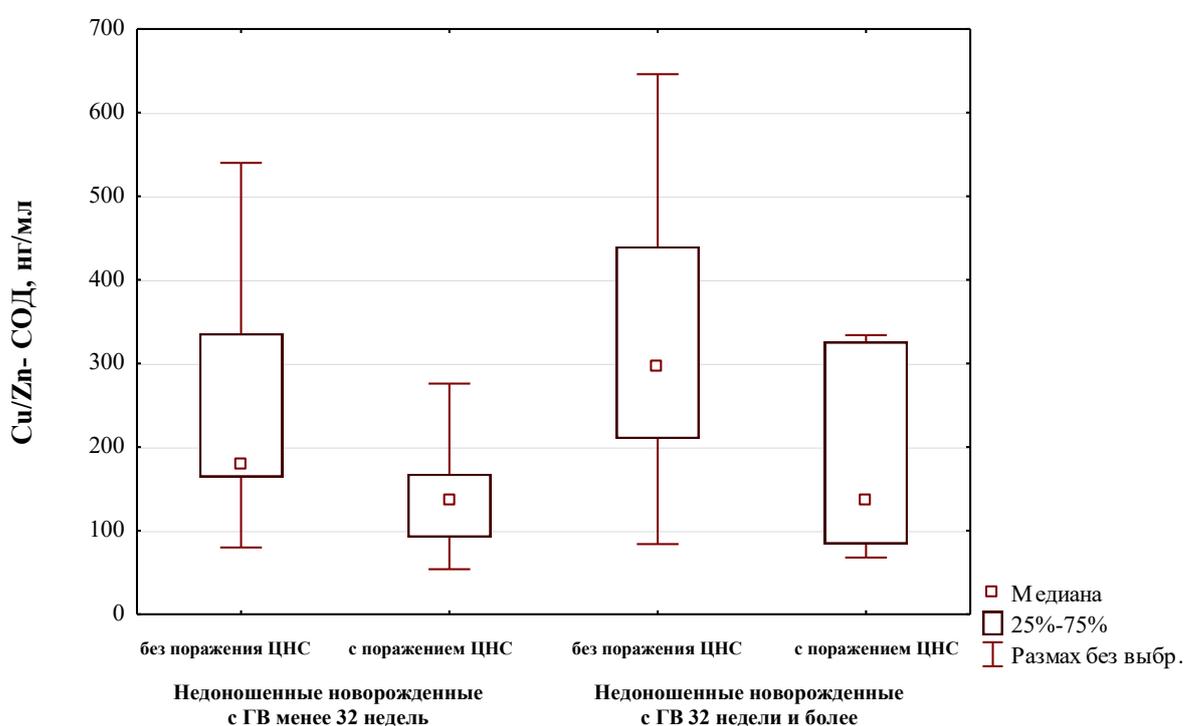


Рисунок 9 - Показатели Cu,Zn-SOD у новорожденных недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста.

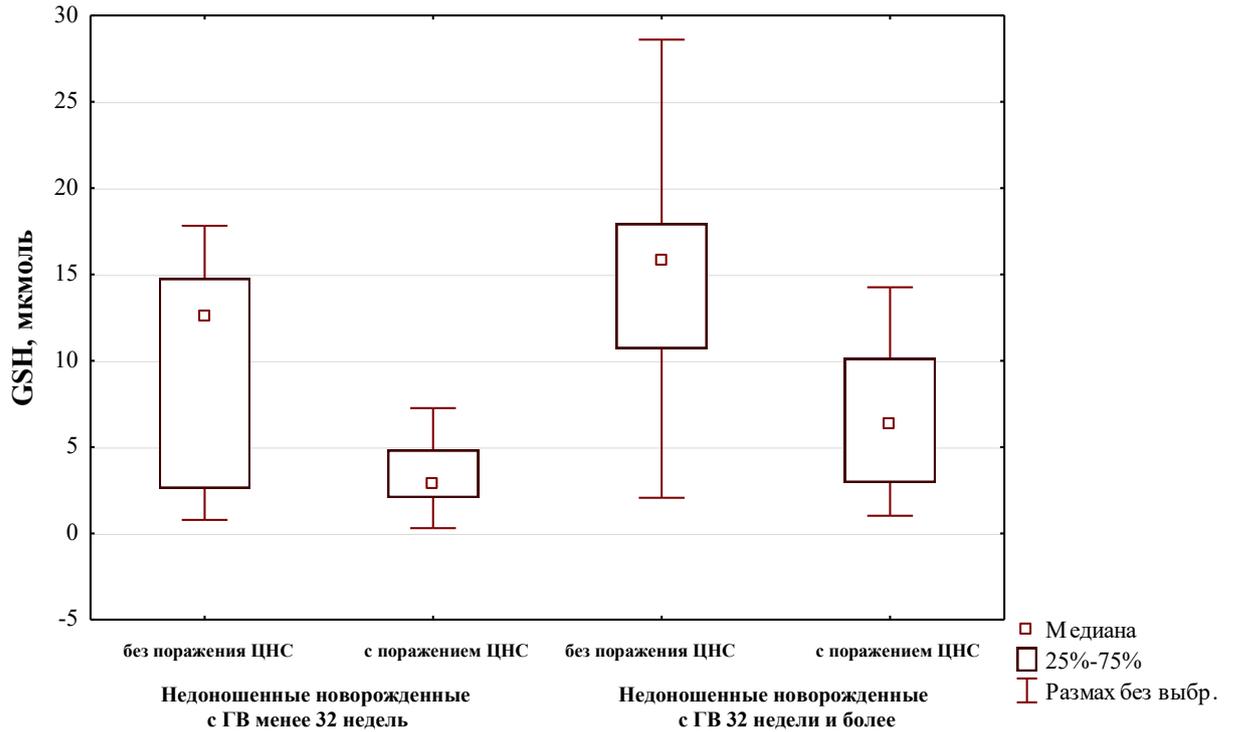


Рисунок 10 - Показатели GSH у новорожденных недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста.

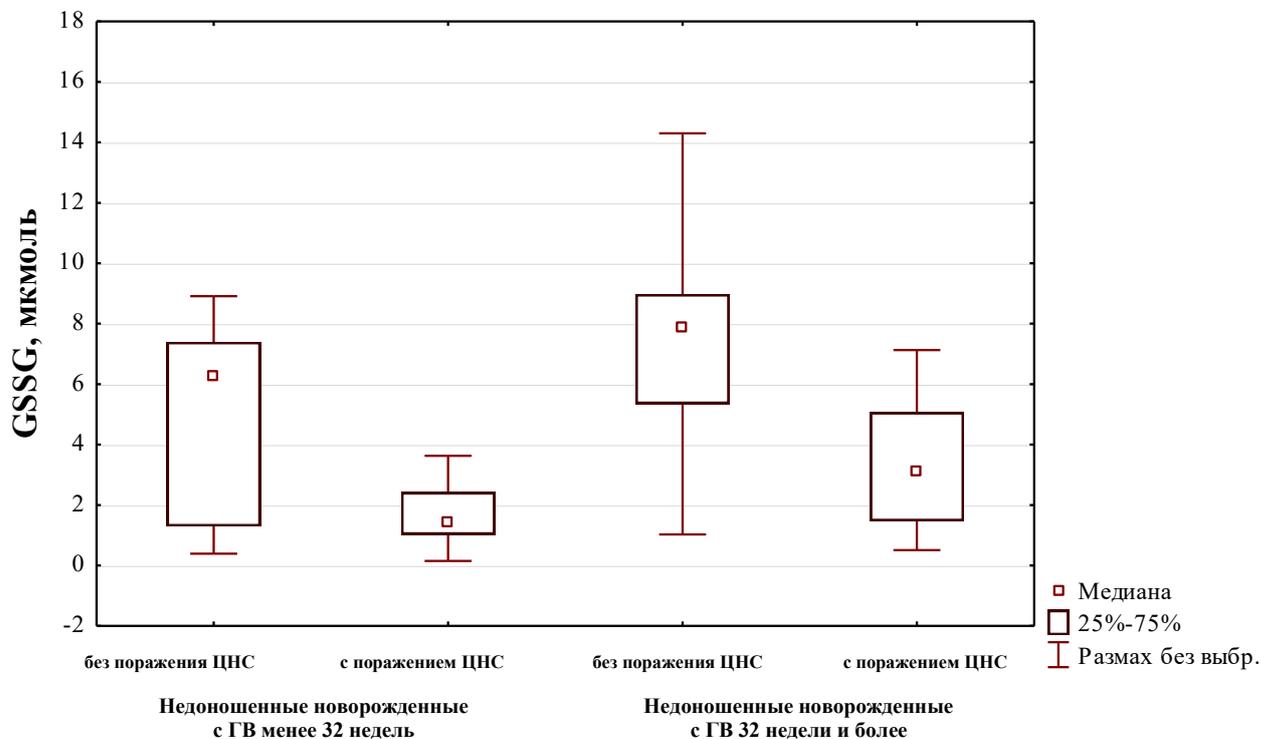


Рисунок 11 - Показатели GSSG у новорожденных недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста.

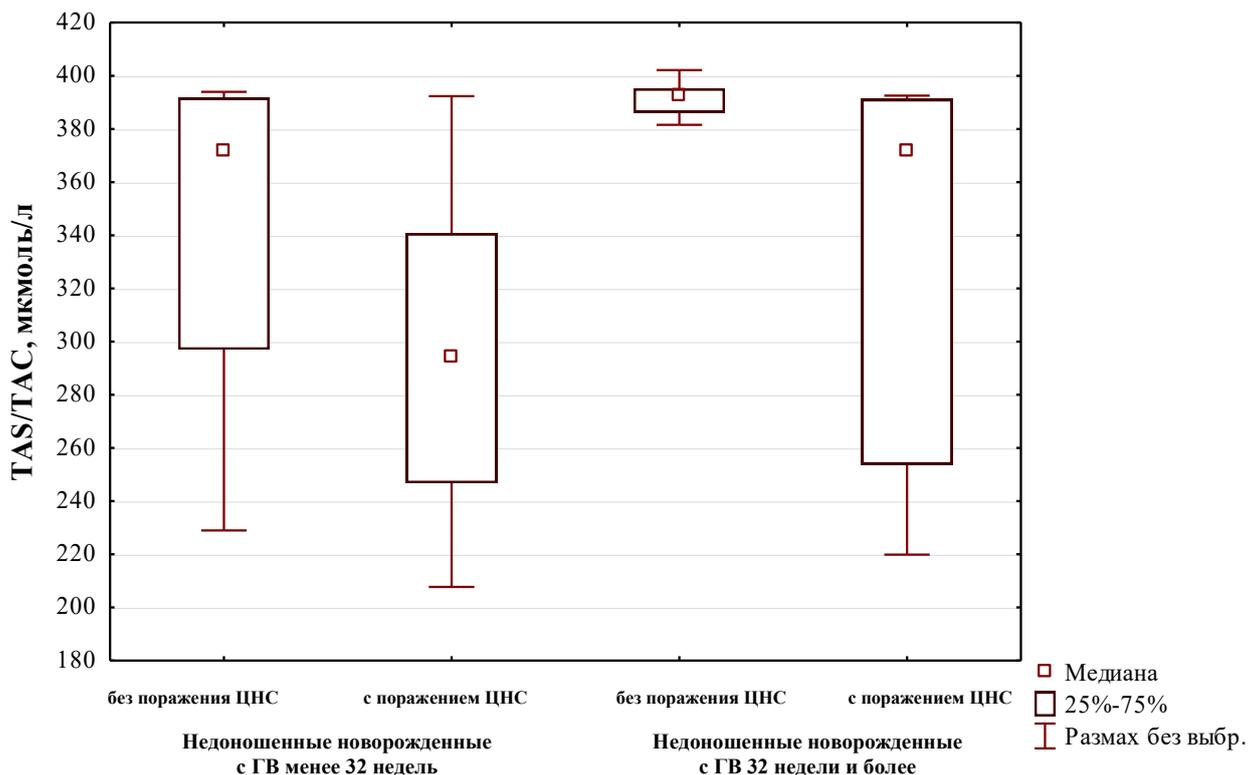


Рисунок 12 - Показатели TAS/TAC у новорожденных недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста.

Установлено, что между возникновением ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей и уровнями GSSG, GSH, Cu,Zn-СОД, показателем общей антиоксидантной способности крови существуют корреляционные отрицательные связи разной силы (корреляция Спирмена, $r=-0,40$, $p<0,05$, $r=-0,44$, $p<0,05$, $r=-0,20$, $p<0,05$, $r=-0,50$, $p<0,05$ соответственно). Для Mn-СОД корреляции не обнаружено. Связь указанных структурных изменений головного мозга с показателем окислительного стресса была прямой, средней силы (корреляция Спирмена, $r=0,40$, $p<0,05$).

3.5 Исследование полиморфных вариантов генов антиоксидантной защиты у новорожденных детей

Участникам основной и контрольной групп, у которых удалось получить материал для проведения генетического исследования, проводили анализ 4 полиморфизмов генов ферментов АОС. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов представлен в таблице 30.

Таблица 30 - Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов в основной и контрольной группах

Генотипы	Основная группа				Контрольная группа		Уровень значимости различий между подгруппой 1 и 2, p	Уровень значимости различий между подгруппой 1 и контрольной группой, p	Уровень значимости различий между подгруппой 2 и контрольной группой, p
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=20)		недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=27)		доношенные новорожденные (n=25)				
	Абс	%	Абс	%	Абс	%			
47C>T (Ala16Val) гена sod2									
Генотип С/С	4	20,0	6	22,2	6	24,0	1	1	1
Генотип С/Т	9	45,0	12	44,4	12	48,0	1	1	1
Генотип Т/Т	7	35,0	9	33,3	7	28,0	1	0,7488	0,7683
Аллель С	17	42,5	24	44,4	24	48,0	1	0,6726	0,8441
Аллель Т	23	57,5	30	55,6	26	52,0	1	0,6726	0,8441
58T>C (Thr58Ile) гена sod2									
Генотип Т/Т	19	95,0	27	100,0	25	100,0	0,4255	0,4444	1
Генотип Т/С	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1	1
Генотип С/С	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0,4255	0,4444	1
Аллель Т	38	95,0	54	100,0	50	100,0	0,1784	0,1948	1
Аллель С	2	5,0	0	0,0	0	0,0	0,1784	0,1948	1

Продолжение таблицы 30

Генотипы	Основная группа				Контрольная группа		Уровень значимости различий между подгруппой 1 и 2, p	Уровень значимости различий между подгруппой 1 и контрольной группой, p	Уровень значимости различий между подгруппой 2 и контрольной группой, p
	недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=20)		недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=27)		доношенные новорожденные (n=25)				
	Абс	%	Абс	%	Абс	%			
60С>Т (Leu60Phe) гена sod2									
Генотип С/С	20	100,0	27	100,0	25	100,0	1	1	1
Генотип С/Т	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1	1
Генотип Т/Т	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1	1
Аллель С	40	100,0	54	100,0	50	100,0	1	1	1
Аллель Т	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1	1
-129С>Т гена gclc									
Генотип С/С	17	85,0	23	85,2	21	84,0	1	1	1
Генотип С/Т	3	15,0	4	14,8	4	16,0	1	1	1
Генотип Т/Т	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1	1
Аллель С	37	92,5	50	92,6	46	92,0	1	1	1
Аллель Т	3	7,5	4	7,4	4	8,0	1	1	1
Примечание – p – точный критерий Фишера двусторонний, различия между группами не значимы (p>0,05)									

Не обнаружено статистически значимых различий по распределению частот генотипов и аллелей между недоношенными детьми в подгруппах 1 и 2, а также между доношенными и недоношенными детьми (точный критерий Фишера двусторонний для всех показателей $p > 0,05$).

3.6 Характеристика неврологических исходов у обследованных детей в 1 год скорректированного возраста

Проведено исследование неврологических исходов у участников основной группы. 2 ребенка в подгруппе детей с поражением ЦНС умерли на амбулаторном этапе наблюдения в возрасте до 1 года жизни. У одного ребенка был диагностирован миокардит неуточненной этиологии. У второго ребенка, имеющего вентрикулоперитонеальный шунт, развился менингит. Структура неврологических диагнозов у детей основной группы в 1 год скорректированного возраста представлена в таблице 31.

Таблица 31 - Характеристика поражения ЦНС у детей основной группы в 1 год скорректированного возраста

Диагноз	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС (подгруппа 1, n=23)		Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС (подгруппа 2, n=35)	
	Абс	%	Абс	%
Перинатальная транзиторная постгипоксически-ишемическая энцефалопатия	0	0,0	35	100,0
Перинатальная транзиторная постгеморрагическая энцефалопатия	9	39,13	0	0,0
Перинатальное стойкое постгипоксически-постгеморрагическое поражение ЦНС	9	39,13	0	0,0
Перинатальное стойкое постгипоксическое поражение ЦНС	5	21,74	0	0,0
Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы	3	13,04	1	2,86
Нарушение моторного развития	14	60,87	13	37,14
Различные формы гидроцефалии	5	21,74	2	5,71
Спастический тетрапарез	1	4,35	0	0,0
Риск формирования эпилепсии раннего возраста	1	4,35	0	0,0

4 детям (17,39%) в подгруппе 1 потребовалось проведение различных оперативных вмешательств для улучшения ликворооттока в связи с наличием у них состояний, характеризующихся нарушением процессов ликвородинамики (вентрикулоперитонеальное шунтирование, эндоскопическая

вентрикулоцистерностомия дна третьего желудочка). В группе детей без поражения ЦНС таких пациентов не было. Подгруппы статистически значимо отличались по данному параметру (коэффициент Фишера двусторонний, $p=0,0209$; OR Infinity; 95% NaN; Infinity).

При оценке НПР 3 ребенка (13,04%) в подгруппе 1 и 1 ребенок (2,86%) в подгруппе 2 набрали от 13 до 22 баллов по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой, что свидетельствовало о задержке развития. Статистически значимой разницы по данному показателю между подгруппами обнаружено не было (коэффициент Фишера двусторонний, $p=0,2904$).

При оценке мышечного тонуса было выявлено, что в подгруппе 1 у 11 детей (47,83%) отмечались какие-либо изменения мышечного тонуса (гипотония, спастичность), в подгруппе 2 таких детей было всего 4 (11,43%). Обнаружены статистически значимые отличия по данному параметру (коэффициент Фишера двусторонний, $p=0,0028$, OR 4,18; 95% ДИ 1,51; 11,56).

У 3 недоношенных новорожденных детей с поражением ЦНС (13,04%) имелось сходящееся косоглазие, в подгруппе детей без поражения ЦНС таких пациентов не было (коэффициент Фишера двусторонний, $p=0,0574$).

Глава 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

4.1 Анализ значимости клинико-anamнестических, лабораторно-инструментальных показателей в качестве предикторов поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей

Поиск предикторов ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей имеет важное значение, поскольку это может повлиять на снижение количества неблагоприятных исходов со стороны ЦНС за счет обеспечения раннего персонализированного терапевтического подхода к пациентам группы риска.

Анализ анамнеза матерей недоношенных новорожденных детей с поражением и без поражения ЦНС не выявил статистически значимых отличий по возрасту, наличию вредных привычек, структуре соматических, гинекологических заболеваний, по исходам предыдущих беременностей и особенностям течения настоящей беременности. Сообщается, что наличие хориоамнионита у женщин является фактором риска развития ВЖК [81]. Преэклампсия/эклампсия может оказывать протективную роль по отношению к возникновению ПВЛ [67]. Раі et al. обнаружили повышенный риск развития ВЖК, связанный с ожирением у матерей до беременности. Авторы сделали вывод, что этот эффект, по-видимому, в значительной степени связан с отношением между ожирением и ранним сроком беременности при родах: ожирение и недостаточный вес являются известными факторами риска преждевременных родов [129]. В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании было показано, что

ВЖК реже встречаются у глубоконедоношенных детей (23–27 недель гестации), родившихся при помощи операции кесарево сечение [166].

Профилактика РДСН ГКС снижает риск возникновения ВЖК, что было подтверждено в ряде научных работ [62,114]. Однако в проведенном исследовании данная закономерность не была обнаружена. Полученные результаты можно объяснить незавершенностью курса ГКС-терапии у женщин, коротким периодом между введением препаратов и рождением ребенка, поскольку максимальный эффект от терапии стероидами развивается спустя 24 часа после начала терапии и продолжается 1 неделю.

Наличие у женщин соматических, гинекологических заболеваний, отягощенный акушерский анамнез и неблагоприятное течение беременности часто приводит к преждевременным родам. На основании проведенных ранее исследований было определено, что частота поражения ЦНС у недоношенных новорожденных детей обратно пропорциональна сроку гестации при рождении, что также было подтверждено и в данном исследовании: масса тела и ГВ при рождении у недоношенных новорожденных с ВЖК и ПВЛ были статистически значимо ниже. Морфологическое и функциональное созревание структур головного мозга происходит постепенно и вплоть до окончания третьего триместра беременности. Параллельно с этим идут процессы нейронной миграции, которая занимает период от конца 2-го месяца гестации и после 5-го месяца гестации, однако пик миграционных процессов приходится на 3-5-й месяц. Различают 2 основных типа нейронной миграции – радиальную (из вентрикулярных и субвентрикулярных зон в область формирования коры и глубоких ядер) и тангенциальную (миграция первоначально расположенных в обонятельной области клеток происходит по поверхности коры головного мозга в глубокие отделы). Ранняя миграция происходит преимущественно в глубокие отделы коры, поздняя – в более поверхностные. У ребенка, рожденного преждевременно, нарушается естественное физиологическое течение вышеназванных процессов, что может привести к структурным изменениям

головного мозга, когнитивному обесцениванию с нарушением качества жизни в дальнейшем [4,5,23,31].

Дети с диагностированными ВЖК и ПВЛ имели ниже оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни. Корреляционный анализ обнаружил связи между указанными структурными изменениями головного мозга и низкой оценкой по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни. В ряде научных работ данный показатель рассматривался как фактор риска развития ВЖК и ПВЛ. Исследователи включали его в разрабатываемые прогностические модели в комплексе с другими параметрами [18,61,67,89].

Респираторные нарушения, степень их тяжести оказывают влияние на вероятность формирования структурных изменений головного мозга. Замедление кровотока, наличие застойных явлений в системе вен (перивентрикулярные зоны боковых желудочков мозга), стазы и агрегация форменных элементов крови характерны для таких состояний как РДСН и пневмонии. Происходит обтурация сладжами капилляров, часть из них заустевает, спадается и подвергается различным дистрофическим изменениям. Сладжи, тромбы значительно затрудняют кровоток в системе микроциркуляции [9,10,20,54,70]. Состояния, ведущие к снижению сердечного выброса (дыхательная недостаточность, гипоксическая кардиопатия и др.), сопровождаются нарушением церебрального кровотока. Ввиду терминального типа кровоснабжения перивентрикулярной области у недоношенных детей эта зона наиболее чувствительна к изменению церебрального кровотока.

В подгруппе 1 статистически значимо чаще встречалась асфиксия при рождении (92,0% против 51,43% в подгруппе 2), преобладали пациенты с тяжелой степенью асфиксии (32,0%). В этой же подгруппе статистически значимо чаще обнаруживались респираторные нарушения при рождении (84,0% против 51,43% в подгруппе 2), присутствовали дети только с умеренными и тяжелыми дыхательными расстройствами при рождении (11 и 10 детей соответственно), легкая степень тяжести дыхательных расстройств отсутствовала. В подгруппе 2 у 48,57% пациентов асфиксия отсутствовала или была средней и умеренной

степени тяжести (45,72%), тяжелая степень была диагностирована только у 5,71% пациентов. В этой же подгруппе у большинства детей встречались легкие дыхательные расстройства (34,29%), что было статистически значимо, тяжелые отсутствовали. Наличие респираторной поддержки после перевода из родильного зала, инвазивная ИВЛ в ОРИТ, интубация трахеи при рождении статистически значимо чаще встречались в подгруппе 1. Также между этими показателями были обнаружены прямые корреляционные связи средней силы; для параметра «наличие интубации трахеи при рождении» связь была прямой слабой.

В исследовании Martin Poryo et al. при проведении многофакторного анализа было обнаружено, что наличие РДСН, пневмоторакса было связано с повышенным риском ВЖК [61]. По данным исследования, проведенного Handley et al. на когорте, включавшей 3371 ребенка с тяжелыми формами ВЖК, интубация в родильном зале повышала риск развития ВЖК, однако имелись отличия в зависимости от ГВ [114]. Длительная механическая вентиляция легких и БЛД являются сильными факторами риска нарушения созревания белого вещества головного мозга, роста головного мозга и нейроразвития [163]. Согласно исследованию Behnaz Basiri et al. риск ВЖК у недоношенных новорожденных увеличивается за счет таких факторов как низкие масса тела, 5-минутная оценка по шкале Апгар, ГВ и необходимость ИВЛ [177]. Улучшение методов вентиляции и более широкое использование неинвазивной вспомогательной вентиляции, такой как постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), использование препаратов сурфактанта уменьшают вероятность возникновения респираторных факторов, способствующих развитию поражения ЦНС [124]. Однако в проведенном исследовании статистически значимых отличий между детьми с поражением и без поражения ЦНС по наличию неинвазивной вентиляции легких не обнаружено.

Недоношенным новорожденным в обеих подгруппах по показаниям была проведена терапия сурфактантом. В подгруппе детей с поражением ЦНС таких пациентов было 19 из 25, в подгруппе без структурных изменений головного мозга – 9 из 35. Обе подгруппы статистически значимо отличались по данному

параметру. Поскольку в подгруппе 1 чаще встречались тяжелые дыхательные расстройства, эта категория пациентов чаще требовала использования сурфактанта. По данным исследования Kribs et al. обнаружено значительное снижение частоты пневмоторакса (4,8% против 12,6%; $p=0,04$) и тяжелых ВЖК (10,3% против 22,1%; $p<0,02$) у недоношенных новорожденных с ГВ менее 27 недель при раннем постнатальном применении сурфактанта с использованием стратегии менее инвазивного введения сурфактанта без инвазивной вентиляции легких [141].

ВУИ встречалась статистически значимо чаще в подгруппе недоношенных детей со структурными изменениями ЦНС. Корреляционная связь между этими явлениями также была обнаружена. Связь между антенатальной инфекцией и ВЖК может быть обоснована развитием значимых иммунологических реакций и активацией воспалительных каскадов. Воспалительные факторы приводят к увеличению потребления кислорода головным мозгом, разрушению мозговых барьеров и активации иммунного ответа. Нестабильный церебральный кровоток при наличии инфекционного процесса также может способствовать развитию ВЖК [63,121,124]. Huang J. et al. в мета-анализе показали, что антенатальная инфекция может увеличить риск развития ВЖК у недоношенных детей [63]. Присутствие провоспалительных цитокинов на высоком уровне у недоношенных новорожденных детей с повреждением белого вещества головного мозга согласуется с результатами, полученными на животных моделях, в которых можно определить связь между воспалением и повреждением головного мозга. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ишемия и инфекция/воспаление взаимосвязаны и могут усиливать друг друга. Системная гипотензия часто наблюдается при сепсисе, изолированная гипоксия-ишемия вызывает активацию микроглии и выброс провоспалительных цитокинов [110,163]. Наличие инфекционного процесса в организме у новорожденных детей может оказывать различное влияние на сосудистую стенку, процессы ауторегуляции церебрального кровотока. Сообщается, что инфекционные агенты приводят к активации

микроглии, воздействуют на предшественников олигодентроцитов [25,54,116,160,172].

ОАК является наиболее простым, рутинным методом исследования для оценки состояния ребенка. Проведен анализ гематологических показателей с целью определения их значимости в качестве предикторов. Уровни гемоглобина, тромбоцитов и гематокрита у недоношенных новорожденных детей со структурными изменениями головного мозга были ниже на 2-5-й день жизни, что было статистически значимо. Однако в 1-й день жизни такой разницы не было обнаружено. При исследовании ОАК в динамике, взятого в 1-ый день жизни и на 2-5-ые сутки жизни, отмечалось динамическое снижение всех показателей ОАК (гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита) в подгруппе 1, чего не наблюдалось в подгруппе 2 за исключением уровня гемоглобина. При проведении корреляционного анализа для определения взаимосвязи между наличием ВЖК и ПВЛ у новорожденных недоношенных детей и данными ОАК, взятого в 1-ый и на 2-5-ый дни жизни, корреляция не обнаружена. Stephanie Dekom et al. обнаружили, что более высокий исходный уровень гематокрита связан со снижением частоты ПИВК. Исходный гематокрит менее 45% был связан с 2-кратным увеличением риска ПИВК. Авторы предположили, что более низкий исходный уровень гематокрита представляет собой более низкий статус внутрисосудистого объема и способствует гипоперфузии головного мозга, предшествующей кровоизлияниям [115]. Гипоперфузия головного мозга неотъемлемо связана с развитием ПВЛ. Аналогичным образом Vanerjee et al. сообщили о связи между более низкими исходными значениями гемоглобина и развитием ПИВК; однако после корректировки на ГВ и массу тела при рождении связь перестала быть статистически значимой [72]. По результатам проведенного систематического обзора и мета-анализа 30 исследований было обнаружено, что в первый день жизни ни количество тромбоцитов, ни объем тромбоцитов значительно не отличались между новорожденными с или без ВЖК. Однако количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ было связано с повышенным риском развития ВЖК [181].

У детей со структурными изменениями головного мозга отмечались более низкие значения показателя рН, при этом величина показателя РаСО₂ была выше (М-У, $p=0,0163$ и $p=0,0169$ соответственно), что указывает на наличие респираторного ацидоза. В подгруппе детей без поражения ЦНС значения показателей рН и РаО₂ крови были ближе к нормальным значениям, а показатель РаСО₂ был незначительно выше нормы, что вероятнее всего оказало протективное действие по отношению к формированию ВЖК и ПВЛ. В исследовании Mazougi et al., проведенном среди 72 новорожденных детей, которым определяли в пуповинной крови рН, НСО₃³⁻ и РСО₂, а также проводили НСГ на 3 и 7 день жизни, было определено, что изменение данных параметров крови не помогает в определении детей группы риска по развитию ВЖК [118].

Статистически значимых отличий по наличию гемодинамически значимого функционирующего артериального протока между детьми с поражением и без поражения ЦНС обнаружено не было. Эхокардиографическое исследование было проведено не всем детям в обеих подгруппах, таким образом, часть пациентов не вошла в статистический анализ, что могло повлиять на результат. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток является известным фактором риска развития ВЖК и ПВЛ по данным различных литературных источников [7,35,119].

Окислительный стресс возникает в результате преобладания уровня оксидантов над уровнем антиоксидантов [165,182,188]. В проведенном исследовании показатель антиоксидантной способности плазмы крови у недоношенных новорожденных с ВЖК и ПВЛ был ниже. Одновременно эти дети испытывали больший окислительный стресс. Таким образом, присутствовал дисбаланс: с одной стороны у данной категории пациентов отмечался низкий уровень факторов защиты, а с другой - преобладание повреждающих факторов.

Среди наиболее важных антиоксидантов, которые могут улучшить долгосрочные эффекты, вызванные окислительным стрессом в клетках, являются СОД. СОД – важный эндогенный антиоксидантный фермент, который действует как компонент системы защиты первой линии от АФК [112,171].

В проведенном исследовании недоношенные дети с ВЖК и ПВЛ имели ниже уровень Cu,Zn-СОД, чем дети без структурных изменений головного мозга. После проведения коррекции данных в зависимости от ГВ (до 32 недель и при сроке гестации 32 недели и более), в группе детей с поражением головного мозга уровень Cu,Zn-СОД также был ниже, чем в группе без поражения ЦНС, однако только у детей с ГВ 32 недели и более зафиксированы статистически значимые различия. Недоношенные дети без структурных изменений головного мозга и группа контроля не отличались по содержанию фермента в крови, что указывает на лучший уровень антиоксидантной защиты у этой категории пациентов. По уровню Mn-СОД в группах статистически значимых отличий между группами и внутри основной группы не обнаружено. Корреляционный анализ выявил слабые отрицательные связи между ВЖК и ПВЛ и уровнем Cu,Zn-СОД, для Mn-СОД корреляции не обнаружено. Сообщается, что недостаток Cu,Zn-СОД способствует усилению вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции и нарушению ангиогенеза [98]. Встречаются сведения о влиянии СОД на процессы ишемии-реперфузии в головном мозге [75,109]. Имеются сведения, что полное удаление Mn-СОД вызывает дилатационную кардиомиопатию и нейродегенерацию, что приводит к ранней постнатальной смерти [64,123]. Mn-СОД и Cu,Zn-СОД описываются исследователями как потенциальные ингибиторы воспаления [193]. В литературных источниках исследуется роль полиморфизмов гена СОД при различных состояниях у человека [135,136,137,150,157,175,179].

L-γ-глутамил-L-цистеинилглицин (L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycine), известный как глутатион, представляет собой антиоксидантную молекулу, повсеместно распространенную в большинстве живых организмов. Глутатион существует в двух основных формах: восстановленный (GSH) и дисульфидный (окисленный, GSSG) [100,127,167]. GSH синтезируется *in vivo* в результате последовательного действия двух АТФ-зависимых ферментов. Первый фермент, глутаматцистеинлигаза (GCL, также известная как глутамилцистеинлигаза, глутамилцистеинсинтетаза) - представляет собой гетеродимер, который в неденатурирующих условиях может диссоциировать на модуляторную или

легкую субъединицу (GCLM) и каталитическую или тяжелую субъединицу (GCLC). Вторым ферментом, необходимым для биосинтеза GSH – это глутатионсинтаза. Критическим моментом в биосинтезе GSH является доступность фермента GCL как ключевого фермента в его синтезе [68,69,91].

У недоношенных детей с ВЖК и ПВЛ уровни GSH и GSSG были ниже. Также у детей с поражением ЦНС независимо от срока гестации значения вышеуказанных показателей были ниже, чем у детей без структурных изменений головного мозга, однако только для группы детей с ГВ 32 недели и более отмечены статистически значимые различия. Не обнаружено статистически значимых отличий между недоношенными без ВЖК и ПВЛ и доношенными детьми по уровню глутатиона в крови, что указывает на достаточный уровень антиоксидантной защиты у этой категории пациентов, которая, возможно, препятствовала реализации поражения ЦНС. При проведении корреляционного анализа была обнаружена отрицательная связь средней силы между вероятностью возникновения поражения ЦНС и уровнем GSH и GSSG: чем ниже уровень GSH и GSSG, тем выше вероятность структурных изменений головного мозга. В литературных источниках описана роль глутатиона при заболеваниях, в патогенезе которых основное значение имеют процессы ишемии-реперфузии, что актуально в контексте поражения ЦНС у недоношенных детей [91,112,127]. Имеются сведения, что только при адекватном удалении O_2^- GSH эффективно взаимодействует с органическими радикалами, поэтому глутатион вместе с СОД формируют своеобразную АОС; иначе происходят реакции образования перекиси водорода и реакционных тиольных радикалов [29].

Был проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs4880 (47C>T, Ala16Val), rs1141718 (58T>C, Thr58Ile), rs11575993 (60C>T, Leu60Phe) гена *sod2* и rs17883901 (-129C>T) гена *gclc* у участников исследования. Не найдено отличий между недоношенными детьми с ВЖК и ПВЛ и без указанных структурных изменений головного мозга, равно как и между доношенными и недоношенными новорожденными детьми. Таким образом, можно предположить, что исследованные генетические

полиморфизмы у пациентов не оказали влияния на показатели соответствующих ферментов в крови.

Возможно, низкие уровни Cu,Zn-COD, GSH и GSSG обусловлены их повышенным потреблением в имеющихся условиях у недоношенных детей. Респираторные нарушения у недоношенных детей, состояние асфиксии, которое они испытывали, привели к необходимости активации антиоксидантной защиты для реализации ее протективной роли. Низкие значения исследованных параметров АОС указывают на снижение 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 (постгеморрагическая гидроцефалия при ВЖК), развитие церебральной атрофии, что может привести к формированию отдаленных неблагоприятных неврологических последствий. Возможно, полученные результаты катамнеза неврологических исходов детей основной группы связаны с тем, что исследование в скорректированном возрасте 1 года жизни - короткий период наблюдения для определения долгосрочных неврологических последствий. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение за детьми с целью идентификации последствий ВЖК и ПВЛ.

4.2 Разработка алгоритма выявления недоношенных детей, имеющих риск поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде

Разработаны две модели для прогнозирования вероятности формирования ВЖК и ПВЛ у детей, рожденных раньше срока, в неонатальном периоде. Основной целью данных моделей является выявление детей группы риска по указанным структурным изменениям головного мозга для наиболее раннего проведения возможных профилактических мероприятий, коррекции лечебной тактики ведения.

Модель 1.

Была построена математическая модель, с помощью которой можно определять вероятность возникновения поражения ЦНС у детей, рожденных раньше срока, в неонатальном периоде на основании комплекса клиничко-анамнестических данных. Для построения модели использовался метод логистического регрессионного анализа в программе NCSS2021. Основными предикторами модели были показатели, у которых модуль коэффициента корреляции Спирмена K по отношению к признаку «наличие поражения ЦНС в неонатальном периоде» был не менее 0,34. В таблице 32 представлены выявленные предикторы модели.

Таблица 32 - Предикторы математической модели 1

Предиктор	Описание	Значение
A ($K=0,44$)	ГВ при рождении	A=1, если менее 32 недель A=0, если 32 недели и более
B ($K=-0,35$)	Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни	Количественный показатель
C ($K=-0,34$)	Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	Количественный показатель
D ($K=0,34$)	Наличие респираторных нарушений при рождении	D=1, если были D=0, если не было
E ($K=0,41$)	Наличие инвазивной ИВЛ в неонатальном периоде	E=1, если проводилась E=0, если не проводилась
F ($K=0,39$)	Наличие клиничко-лабораторных данных, указывающих на ВУИ	F=1, если имеются F=0, если нет

В программе NCSS2021 построено уравнение логистической регрессии. При переменных (предикторах) получены следующие значения коэффициентов (таблица 33).

Таблица 33 - Значения коэффициентов при переменных (предикторах) для модели 1

Коэффициент	Значение	Стандартное отклонение	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	ОШ
Независимый показатель	1,49182	3,77833	-5,91358	8,89721	4,44516
A	0,51913	0,91277	-1,26987	2,30813	1,68057
B	-0,19081	0,49135	-1,15384	0,77221	0,82629
C	-0,21489	0,73214	-1,64985	1,22007	0,80663
D	0,23909	0,83617	-1,39977	1,87795	1,27009
E	1,21939	0,88798	-0,52101	2,95979	3,38512
F	1,25965	1,28885	-1,26645	3,78575	3,52420

Вероятность исхода заболевания рассчитывается следующим образом:

1) Вычисляется сумма векторов показателей x по формуле (1):

$$x = 1,49182 + 0,51913A - 0,19081B - 0,21489C + 0,23909D + 1,21939E + 1,25965F \quad (1)$$

2) Вероятность Y (%) наличия поражения ЦНС в неонатальном периоде вычисляется по формуле (2):

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-x}} * 100\%, \quad (2)$$

где e – основание натурального логарифма,

x – сумма векторов предикторов.

Качество разработанной модели было проверено с помощью ROC-анализа с исследованием площади под ROC-кривой. На рисунке 13 представлена полученная ROC-кривая.

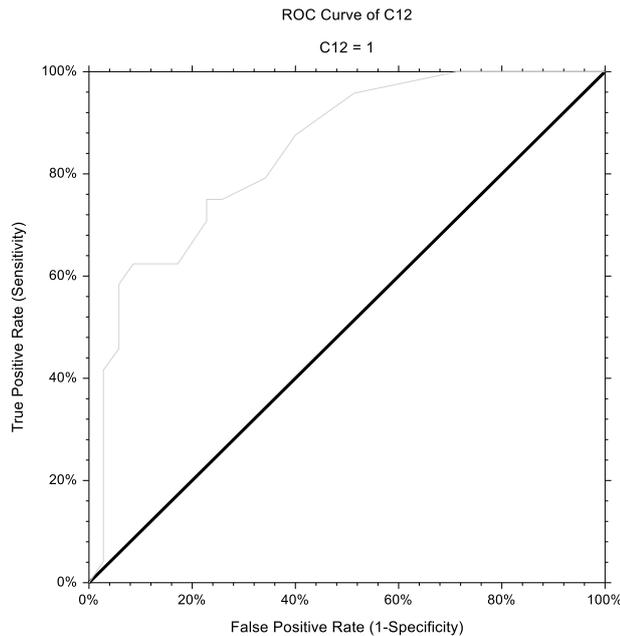


Рисунок 13 - ROC-кривая, отражающая качество полученной модели 1.

Качество данной модели «очень хорошее», так как площадь под ROC-кривой была получена 0,84345.

Недоношенных детей с полученным значением $У \geq 50\%$ следует относить в группу высокого риска формирования ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде.

Модель 2.

Была построена математическая модель, с помощью которой можно определять вероятность возникновения поражения ЦНС у детей, рожденных раньше срока, в неонатальном периоде на основании комплекса клиничко-анамнестических данных и некоторых показателей антиоксидантного статуса (уровень GSH, TAS/TAC). Для построения модели использовался метод логистического регрессионного анализа в программе NCSS2021. Основными предикторами модели были показатели, у которых модуль коэффициента корреляции Спирмена K по отношению к признаку «наличие поражения ЦНС в неонатальном периоде» был не менее 0,34. В таблице 34 представлены выявленные предикторы модели.

Таблица 34 - Предикторы математической модели 2

Предиктор	Описание	Значение
A (K=0,44)	ГВ при рождении	A=1, если менее 32 недель A=0, если 32 недели и более
B (K=-0,35)	Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни	Количественный показатель
C (K=-0,34)	Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	Количественный показатель
D (K=0,34)	Наличие респираторных нарушений при рождении	D=1, если были D=0, если не было
E (K=0,41)	Наличие инвазивной ИВЛ в неонатальном периоде	E=1, если проводилась E=0, если не проводилась
F (K=0,39)	Наличие клинико-лабораторных данных, указывающих на ВУИ	F=1, если имеются F=0, если нет
G (K=-0,44)	GSH, мкмоль	Количественный показатель
H (K=-0,50)	TAS/TAC, мкмоль/л	Количественный показатель

В программе NCSS2021 построено уравнение логистической регрессии. При переменных (предикторах) получены следующие значения коэффициентов (таблица 35).

Таблица 35- Значения коэффициентов при переменных (предикторах) для модели
2

Коэффициент	Значение	Стандартное отклонение	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	ОШ
Независимый показатель	3,67137	4,48822	-5,12538	12,46811	39,30563
A	0,14069	0,97810	-1,77635	2,05773	1,15107
B	-0,17333	0,50401	-1,16117	0,81451	0,84086
C	-0,25131	0,75384	-1,72881	1,22619	0,77778
D	0,20133	0,85614	-1,47668	1,87934	1,22303
E	1,08745	0,92748	-0,73037	2,90527	2,96670
F	0,62933	1,35879	-2,03385	3,29252	1,87636
G	-0,06099	0,05888	-0,17639	0,05440	0,94083
H	-0,00337	0,00890	-0,02081	0,01406	0,99663

Вероятность исхода заболевания рассчитывается следующим образом:

1) Вычисляется сумма векторов показателей x по формуле (3):

$$x = 3,67137 + 0,14069A - 0,17333B - 0,25131C + 0,20133D + 1,08745E + 0,62933F - 0,06099G - 0,00337H \quad (3)$$

2) Вероятность Y (%) наличия поражения ЦНС в неонатальном периоде вычисляется по формуле (4):

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-x}} * 100\%, \quad (4)$$

где e – основание натурального логарифма,

x – сумма векторов предикторов.

Качество разработанной модели было проверено с помощью ROC-анализа с исследованием площади под ROC-кривой. На рисунке 14 представлена полученная ROC-кривая

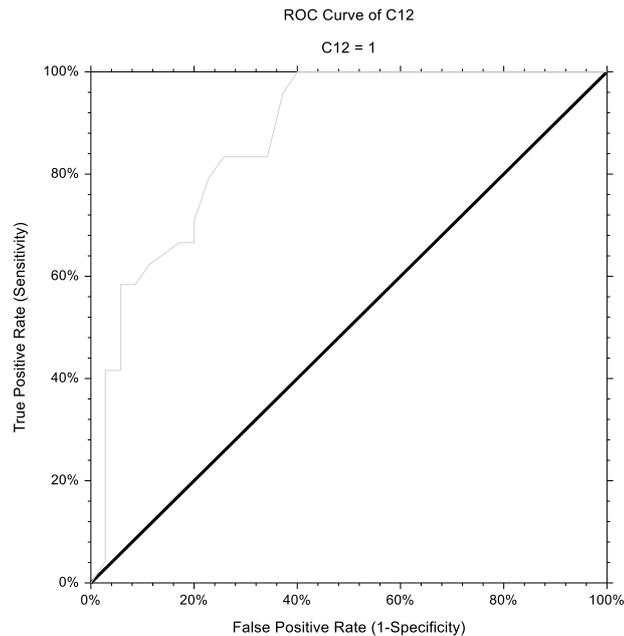


Рисунок 14 - ROC-кривая, отражающая качество полученной модели 2.

Качество данной модели «очень хорошее», так как площадь под ROC-кривой была получена 0,87202.

Недоношенных детей с полученным значением $У \geq 50\%$ следует относить в группу высокого риска формирования ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде.

Созданные модели включают наиболее простые и повсеместно используемые в рутинной клинической практике врача-неонатолога, врача-реаниматолога параметры, определенные в раннем неонатальном периоде: ГВ, оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни, наличие респираторных нарушений при рождении, проведение инвазивной ИВЛ ребенку в неонатальном периоде в ОРИТ, наличие клиничко-лабораторных данных, указывающих на ВУИ. Развернутый вариант модели (модель 2) включает такие параметры как уровень глутатиона в восстановленном состоянии (GSH), показатель общего антиоксидантного статуса/антиоксидантной способности плазмы крови (TAS/TAC).

Для автоматизированного расчета вероятности поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде 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 поражения ЦНС в окошке оранжевого цвета, выраженный в %. Интерфейс разработанных моделей в программе Excel представлен на рисунках 15,16.

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 15 - 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 16 - Интерфейс программы, позволяющей определять вероятность поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде на основании комплекса клинико-anamнестических данных и некоторых показателей антиоксидантного статуса.

Разработанные прогностические модели являются высокоинформативными инструментами, использование которых в практической деятельности врачей позволит своевременно определить подход к пациенту из группы риска по формированию ВЖК и ПВЛ для предотвращения неблагоприятных неврологических исходов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Анамнестические данные матери ребенка

Матери 26 лет, домохозяйка, вредных привычек нет.

Соматический анамнез: без особенностей.

Особенности течения настоящей беременности: гестационный сахарный диабет. Контроль уровня глюкозы во время беременности удовлетворительный (диета). УЗИ в I триместре – симптом «гольфного мяча»; во II, III триместре – однократное обвитие пуповиной вокруг шеи плода. Акушерский анамнез: беременность 3, роды 3 (все дети живы), преждевременные, операция кесарево сечение при сроке гестации 34 недели в головном предлежании.

Гинекологический анамнез: без особенностей.

Профилактика РДСН – не проводилась.

Пациент М., девочка

Дата рождения: 08.02.2020 г. в 14 часов 30 минут.

Вес при рождении 2070 г., длина 44 см, окружность головы 31 см, окружность грудной клетки 29 см.

Первичный осмотр новорожденного в отделении недоношенных новорожденных после перевода из родильного зала.

Состояние средней тяжести, t тела 36,9 °С.

Неврологический статус. Сознание есть. Зрачки: D=S, фотореакция есть. Симптом Грефе, симптом «заходящего солнца», анизокория отсутствуют. Реакция на осмотр – угнетена. Крик тихий. Большой родничок 1,5x1,5 см, на уровне костей черепа, не выбухает, не напряжен. Малый родничок закрыт. Швы сомкнуты. Сосание: да. Глотание: да. Судорог нет. Апноэ нет. Рефлексы новорождённого

вызываются, умеренно снижены. Мышечный тонус умеренно снижен. Парезы, параличи отсутствуют.

Общий осмотр. Кожа розовая, умеренный акроцианоз. На ощупь кожа влажная, тёплая. Тургор нормальный. Конечности тёплые. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно. Глаза чистые. Периферических отёков нет. Дыхание: спонтанное, свободное, эффективное. ЧД 44 в минуту. Участие вспомогательной мускулатуры при дыхании – нет. Западение уступчивых мест грудной клетки – нет. Стон – нет. Ритм дыхания – ритмичное. Аускультативно дыхание проводится равномерно, хрипов нет. Мокроты нет. Система органов кровообращения: тоны сердца ясные, ритмичные, 144 в минуту, шум не выслушивается, пульс на a.radialis ритмичный. Система органов пищеварения: язык влажный. Живот мягкий, не вздут, пальпации доступен, безболезненный, петли не контурируются, перистальтика обычной звучности. Печень +1,5 см из под края реберной дуги. Край эластичный, закругленный. Селезенка не увеличена. Тазобедренные суставы – без особенностей. Анус есть. Стул есть, меконеальный. Половые органы по женскому типу, сформированы правильно. Остаток пуповины – на скобе. Пупочная вена не пальпируется, кожа над ней не изменена. Система органов мочевого выделения: мочеиспускание произвольное, свободное. Моча светло-желтая.

Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Основное патологическое состояние при рождении – угнетение ЦНС. Первичная реанимация: санация дыхательных путей, тактильная стимуляция. ИВЛ, непрямой массаж сердца, катетеризация пупочной вены, введение адреналина, введение физиологического раствора – не применялось. Спонтанное дыхание появилось на 1 минуте жизни. Сурфактант не вводился.

ИФА: глутатион восстановленный (GSH) 16,32 мкмоль; общий антиоксидантный статус/антиоксидантная способность плазмы крови (TAS/TAC) 390,4 мкмоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Недоношенность 34 недели.

В динамике в отделении новорожденных недоношенных детей дыхание спонтанное, сатурация 95-97%, в проведении дополнительной оксигенотерапии не нуждалась. При дальнейшем наблюдении ребенка в условиях стационара и проведении регулярной НСГ у ребенка отсутствовали признаки структурных изменений головного мозга.

При проведении компьютерной обработки полученных результатов вероятность развития поражения ЦНС в неонатальном периоде у данного недоношенного ребенка составила 23,92% по данным модели 1 и 19,18% по данным модели 2. Ниже вероятность была указана по данным модели 2 (расширенная модель с учетом показателей антиоксидантного статуса).

Клинический пример № 2

Анамнестические данные матери ребенка

Матери 34 года, бухгалтер, вредных привычек нет.

Соматический анамнез: хронический гастрит вне обострения, хронический холецистит вне обострения, тромбоцитопения.

Особенности течения настоящей беременности: угроза прерывания в 1 триместре (стационарное лечение). Регулярный прием препаратов во время беременности – дюфастон, утрожестан, элевит. Отмечалось нарушение свертываемости крови во время беременности (гиперкоагуляция). Краевое предлежание плаценты. Отслойка хориона в анамнезе.

Акушерский анамнез: беременность 3, роды 2 (1 аборт в 2017 году, живых детей – 1), роды преждевременные, операция кесарево сечение при сроке гестации 32 недели в головном предлежании.

Гинекологический анамнез: хронический оофорит, хронический эндометрит, тубэктомия двусторонняя, фиброаденома груди. Бесплодие вторичное 3,5 года. Настоящая беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Профилактика РДСН – не проводилась.

Пациент Е., девочка

Дата рождения: 19.04.2020 г. в 10 часов 10 минут.

Вес при рождении 2100 г., длина 43 см, окружность головы 32 см, окружность грудной клетки 28 см.

Первичный осмотр новорожденного в ОРИТ новорожденных после перевода из родильного зала.

Состояние тяжелое, t тела 36,6 °С.

Неврологический статус. Сознание есть. Зрачки: D=S, фотореакция есть. Симптом Грефе, симптом «заходящего солнца», анизокория отсутствуют. Реакция на осмотр – угнетена. Крик отсутствует. Большой родничок 2,0x2,0см, на уровне костей черепа не выбухает, не напряжен. Малый родничок закрыт. Швы – диастаз до 0,1 см по сагиттальному шву. Сосание: нет. Глотание: да. Судорог нет. Апноэ нет. Рефлексы новорождённого слабо вызываются, снижены. Мышечный тонус – гипотония, вялая. Парезы, параличи отсутствуют.

Общий осмотр. Кожа бледно-розовая, акроцианоз, мраморность. На ощупь кожа влажная, быстро охлаждается. Тургор нормальный. Конечности быстро охлаждаются. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Глаза чистые. Периферических отёков нет. Дыхание: респираторные нарушения, «хрюкающее дыхание». ЧД 62-68 в минуту. Участие вспомогательной мускулатуры при дыхании – втяжение межреберных мышц, мечевидного отростка. Стон – да. Ритм дыхания – ритмичное. Аускультативно дыхание ослаблено, диффузно мелкопузырчатые хрипы. Мокроты нет. Система органов кровообращения: тоны сердца ясные, ритмичные, 152-164 в минуту, короткий систолический шум вдоль левого края грудины, пульс на a.radialis ритмичный. Система органов пищеварения: язык влажный. Живот мягкий, не вздут, пальпации доступен, безболезненный, петли не контурируются, перистальтика обычной звучности. Печень +1,5 см из под края реберной дуги. Край эластичный, закругленный. Селезенка не увеличена. Тазобедренные суставы – без особенностей. Анус есть. Стул есть, меконеальный. Половые органы по женскому типу, сформированы правильно. Остаток пуповины – на скобе. Пупочная вена не пальпируется, кожа

над ней не изменена. Система органов мочевого выделения: мочеиспускание произвольное, свободное. Моча светло-желтая.

Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Основное патологическое состояние при рождении – респираторные нарушения. Первичная реанимация: санация дыхательных путей, тактильная стимуляция, ИВЛ через маску, FiO_2 0,21 с постепенным повышением процента кислорода в газовой смеси. Непрямой массаж сердца, катетеризация пупочной вены, введение адреналина, введение физиологического раствора – не применялось. Ввиду неэффективного спонтанного дыхания ребенок был заинтубирован в родильном зале и переведен в ОРИТ новорожденных.

Препараты сурфактанта – Куросурф 200 мг/кг №1.

ИФА: глутатион восстановленный (GSH) 2,94 мкмоль; общий антиоксидантный статус/антиоксидантная способность плазмы крови (TAS/TAC) 281,2 мкмоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: РДСН. Недоношенность 32 недели.

В динамике после перевода в ОРИТ ребенку была начата инвазивная ИВЛ (SIMV) ввиду нарастания симптомов дыхательной недостаточности. По данным НСГ у ребенка при рождении отмечались ультразвуковые признаки отека перивентрикулярных тканей, повышения резистентности сосудов головного мозга. При дальнейшем динамическом проведении НСГ имелись признаки ишемического поражения перивентрикулярных тканей (ПВЛ), повышения резистентности сосудов головного мозга, ВЖК 1 степени с обеих сторон, дилатации желудочковой системы. Таким образом, у ребенка имелась сочетанная форма структурных изменений головного мозга в виде ВЖК и ПВЛ.

При проведении компьютерной обработки полученных результатов вероятность развития поражения ЦНС в неонатальном периоде у недоношенного новорожденного ребенка составила 66,97% по данным модели 1 и 81,13% по данным модели 2. Выше вероятность была указана по данным модели 2 (расширенная модель с учетом показателей антиоксидантного статуса).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение ЦНС является одной из основных причин инвалидности недоношенных детей [12,42,47,50,51,52,99,173]. 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. В ряде научных работ дана оценка значимости инфекционного процесса во время беременности у матери или у ребенка, соматического статуса женщины, течения настоящей беременности, реанимационных мероприятий и стабилизации состояния ребенка после рождения, клинической симптоматики, лабораторно-инструментальных показателей в развитии структурных изменений головного мозга [2,21,32,33,34,40,63,78,96,114,153,156]. Термин «кислород-радикальные болезни в неонатологии» был использован O.D. Saugstad (1988). Таким образом, подчеркивается ключевая роль окислительного стресса при большом спектре неонатальных расстройств [3,30,43,93,120,128,133,146]. Встречаются данные по определению уровня различных ферментов АОС у недоношенных детей без их сопоставления с наличием ВЖК или ПВЛ у пациентов. Оценка их прогностической значимости для вышеуказанных состояний не проводилась.

Достигнуты большие успехи в вопросах выхаживания детей, рожденных раньше срока [1,27,44,54]. В то же время на сегодняшний день не существует единого подхода по терапии неврологических нарушений, возникших у ребенка в неонатальном периоде. Проводятся исследования различных методик или препаратов-кандидатов для обеспечения перинатальной нейропротекции [80,155,169,184,191]. При разработке большое внимание уделяется патогенезу данного состояния [86,97,132,134,138,158,168,189]. Имеется не так много

больших рандомизированных контролируемых исследований. В большей степени это связано с ограничениями по клиническим испытаниям на новорожденных детях. Идентификация детей группы риска (из группы всех недоношенных новорожденных) на раннем этапе (антенатально или в первые часы, дни после рождения) могло бы способствовать индивидуальному подходу по отношению к выявленному ребенку, который в большей степени нуждается в проведении нейропротективных мероприятий, и позволило бы ограничить число детей с неблагоприятными последствиями поражения ЦНС.

Целью данного исследования являлось разработать алгоритм персонализированной диагностики развития тяжелого поражения ЦНС в неонатальном периоде у детей, рожденных недоношенными, для совершенствования медицинской помощи новорожденным.

Для реализации поставленной цели и задач проведено исследование, обладающее следующими характеристиками: клиническое наблюдательное (наблюдательное), аналитическое, комбинированное, поскольку оно включало продольный тип исследования и исследование по типу «случай-контроль». В исследование были включены 60 недоношенных новорожденных детей и 35 доношенных новорожденных детей, вошедших в основную и контрольную группы соответственно. Отслеживание детей основной группы в динамике позволило сформировать 2 подгруппы. 25 недоношенных новорожденных детей составили подгруппу 1 (дети с диагностированным поражением ЦНС по данным НСГ). ВЖК различной степени тяжести с одной или обеих сторон установлены у 15 детей (60,0%). Только наличие ПВЛ было отмечено у 5 детей (20,0%). Также 5 детей (20,0%) имели сочетанное поражение головного мозга в виде наличия у ребенка ВЖК и ПВЛ одновременно. Отсутствие поражения ЦНС по данным метода нейровизуализации было зафиксировано у 35 недоношенных детей. Эта категория пациентов составила подгруппу 2.

В ходе исследования была сформирована база данных, включающая сведения из медицинских карт стационарного больного (форма № 003у), историй развития новорожденного (форма № 097у). Оценивали данные материнского

анамнеза, особенности течения настоящей беременности и родов. Исследовали оценку по шкале Апгар, основные патологические состояния при рождении, степень тяжести дыхательных нарушений по шкале Сильверман. Объем реанимационных и стабилизационных мероприятий, который был проведен в условиях родильного зала, также был учтен. При переводе ребенка из родильного зала в отделения патологии новорожденных или в ОРИТ отслеживали в динамике его состояние. Проводили анализ лабораторных данных (ОАК, КОС) и инструментальных методов исследования (НСГ, МРТ, эхокардиографическое исследование). Все участники исследования наблюдались до момента выписки из стационара. На заключительном этапе оценивали катамнез неврологических исходов 60 недоношенных новорожденных детей основной группы по данным медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (формы № 025/у). В 1 год скорректированного возраста в условиях консультативно-диагностической поликлиники БУЗОО «ГКПЦ» проводилась оценка неврологического статуса, НПП по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

У всех участников исследования определяли содержание в сыворотке крови ферментов Mn-COD, Cu,Zn-COD, GSH, GSSG, показатели общей антиоксидантной способности крови (TAS/TAC), окислительного стресса (TOS/TOC). Также был проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs4880 (47C>T, Ala16Val), rs1141718 (58T>C, Thr58Ile), rs11575993 (60C>T, Leu60Phe) гена *sod2* и rs17883901 (-129C>T) гена *gclc* у участников исследования. Забор крови у детей проводился один раз в раннем неонатальном периоде (первые 7 дней жизни) в рамках рутинного взятия крови на очередное исследование. При этом у детей на момент забора крови не было обнаружено структурных изменений головного мозга по данным метода нейровизуализации.

Для обработки полученных данных применялись методы непараметрической статистики, используемые для анализа количественных и

качественных признаков. Для проведения статистического анализа использовался пакет программ Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24 и NCSS2021.

Проведенный анализ анамнеза, особенностей течения настоящей беременности у матерей недоношенных новорожденных детей со структурными изменениями головного мозга и без них не обнаружил каких-либо статистически значимых различий (точный критерий Фишера двусторонний для всех исследуемых качественных признаков $p > 0,05$). В то же время в ряде научных работ сообщается о значимости заболеваний/состояний женщин в генезе структурных изменений головного мозга [2,21,34,129,187].

Известно, что присутствие совокупности разного рода заболеваний у женщины, отягощенный акушерский анамнез и неблагоприятное течение беременности значительно повышают риск рождения ребенка преждевременно [34,122,151,178,185]. Частота поражения ЦНС напрямую зависит от ГВ ребенка при рождении: чем ниже этот показатель, тем выше вероятность формирования структурных изменений головного мозга. В проведенном исследовании масса тела и ГВ при рождении у недоношенных детей с поражением ЦНС были статистически значимо ниже, чем у недоношенных новорожденных без поражения ЦНС (М-У, $p=0,0013$ и $p=0,0019$ соответственно). Установлена отрицательная связь средней силы между наличием поражения ЦНС и ГВ ребенка (корреляция Спирмена, $r=-0,41$, $p < 0,05$), массой тела при рождении (корреляция Спирмена, $r=-0,38$, $p < 0,05$). Отмечено, что морфофункциональное созревание структур головного мозга продолжается в течение всей беременности. Внеутробное развитие ребенка, рожденного раньше срока, не позволяет протекать данным процессам в естественных, «протективных» внутриутробных условиях.

Выявлено, что оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни были статистически значимо ниже у детей со структурными изменениями головного мозга (М-У, $p=0,0052$ и $p=0,0057$ соответственно). Было подтверждено наличие взаимосвязи между этими показателями и формированием ВЖК и ПВЛ (корреляция Спирмена, $r=-0,35$, $p < 0,05$ и $r=-0,34$, $p < 0,05$ соответственно). Роль низкой оценки по шкале Апгар как фактора риска развития ВЖК и ПВЛ была

установлена в ряде научных работ. Данный показатель включают в прогностические модели в комплексе с другими параметрами [18,61,67,89].

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 [9,10,20,54,70]. Статистически значимо чаще у детей со структурными изменениями головного мозга были диагностированы 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 2 (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 по шкале Silverman (11 и 10 детей соответственно), количество этих пациентов было больше, чем в подгруппе 2 (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 встречались легкие дыхательные расстройства (34,29%), в отличие от детей со структурными изменениями ЦНС (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0021$, ОР 0; 95% ДИ 0; NaN), тяжелые отсутствовали. 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, $r=0,36$, $p<0,05$).

Интубация трахеи при рождении необходима была чаще детям с ВЖК и ПВЛ (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0297$, ОР 3,15; 95% ДИ 1,09; 9,09), что

согласуется с данными Handley et al. [114]. Однако показатель корреляции Спирмена между исследованными параметрами был $r=0,29$, $p<0,05$, что указывает на наличие слабой связи.

После перевода из родильного зала респираторная поддержка в большей части случаев была необходима недоношенным новорожденным с ВЖК и ПВЛ (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0022$, ОР 1,81; 95% ДИ 1,25; 2,62). Потребность в инвазивной ИВЛ в условиях ОРИТ у этой категории пациентов встречалась чаще (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0024$, ОР 3,27; 95% ДИ 1,46; 7,32), что указывает на наличие выраженных респираторных нарушений. Установлены значимые корреляционные связи между наличием структурных изменений головного мозга в неонатальном периоде и проведением этой категории пациентов инвазивной ИВЛ в ОРИТ (корреляция Спирмена, $r=0,41$, $p<0,05$). Схожие результаты были получены в ряде научных работ [163,177].

Недоношенным новорожденным в обеих подгруппах по показаниям была проведена терапия сурфактантом. В подгруппе детей с поражением ЦНС таких пациентов было 19, в подгруппе без структурных изменений головного мозга – 9. Обе подгруппы статистически значимо отличались по данному параметру (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0002$, ОР 2,96; 95% ДИ 1,61; 5,41), что объясняется более тяжелой степенью дыхательных расстройств у этой категории пациентов. В исследовании Kribs et al. отмечено снижение частоты формирования тяжелых ВЖК при применении стратегии менее инвазивного введения сурфактанта без инвазивной вентиляции легких [141].

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. Подгруппы отличались по исследованному параметру (критерий Фишера двусторонний, $p=0,0070$, ОР 9,8; 95% ДИ 1,29; 74,73), прямые корреляционные связи средней силы также были установлены (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. Отмечены изменения в церебральном кровотоке при ВУИ. Инфекционные агенты оказывают влияние на предшественников олигодентроцитов, которыми богат незрелый головной мозг детей, рожденных раньше срока [25,63,110,116,121,124,163].

С целью определения наиболее простых прогностических параметров для развития ВЖК и ПВЛ проведена оценка показателей ОАК у обследованных недоношенных детей. 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 с показателями ОАК, взятых в указанные сроки. В проведенном исследовании указанные параметры не обнаружили себя в качестве прогностических параметров. В имеющихся научных работах представлены противоречивые данные о роли изменений гематологических показателей в формировании ВЖК и ПВЛ [72,77,115,181].

В подгруппе 1 всем детям было проведено исследование КОС, в подгруппе 2 таких детей было 18 (дети с респираторными нарушениями при рождении, в состоянии асфиксии). У детей со структурными изменениями головного мозга отмечались более низкие значения показателя рН, при этом величина показателя $PaCO_2$ была выше (М-У, $p = 0,0163$ и $p = 0,0169$ соответственно), что указывает на наличие респираторного ацидоза. В подгруппе детей без поражения ЦНС значения показателей рН и PaO_2 крови были ближе к нормальным значениям, а показатель $PaCO_2$ был незначительно выше нормы, что вероятнее всего оказало протективное действие по отношению к формированию ВЖК и ПВЛ. В ряде исследований была дана оценка значимости изменений показателей КОС при поражении ЦНС [118,148].

Подчеркивается роль гемодинамически значимого открытого артериального протока в генезе как ВЖК, так и ПВЛ [7,35,119], что обусловлено выраженной флюктуацией мозгового кровотока при данном состоянии [35]. 20 пациентам в подгруппе 1 и 19 пациентам в подгруппе 2 было выполнено эхокардиографическое обследование в раннем неонатальном периоде. Не было обнаружено статистически значимых отличий между подгруппами по данному параметру (критерий Фишера двусторонний, $p=0,4506$). Это можно объяснить неполным охватом вышеупомянутым инструментальным исследованием пациентов, что могло повлиять на результат.

Термином «окислительный стресс» обозначают состояние, при котором имеется дисбаланс между высоким уровнем прооксидантов и низким уровнем антиоксидантной защиты [147,192]. Известно, что СОД образуют фронтальную линию защиты от воздействия свободных радикалов [101,112,171]. Глутатион является наиболее важным низкомолекулярным антиоксидантом, который синтезируется в клетках [66,127]. Роль СОД и глутатиона отмечена при широком спектре заболеваний человека, поскольку они оказывают многочисленные эффекты на различные структуры организма и метаболизм [64,75,91,98,112,127,193].

В ходе исследования были определены показатели АОС у участников исследования. Подгруппа 1, 2 и группа контроля статистически значимо отличались между собой по исследуемым параметрам, за исключением уровня Mn-СОД (К-У, $p<0,05$; для Mn-СОД $p=0,5559$). Вместе с тем контрольная группа и недоношенные дети без ВЖК и ПВЛ значимо не отличались по вышеперечисленным параметрам (М-У, $p>0,017$), а также по уровню окислительного стресса (точный критерий Фишера двусторонний, $p=1,000$). Низкие значения показателей Cu,Zn-СОД, GSH, GSSG, общей антиоксидантной способности крови и более интенсивный окислительный стресс в раннем неонатальном периоде отмечены у детей со структурными изменениями головного мозга, в отличие от детей без поражения ЦНС (М-У, $p=0,0021$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0012$ соответственно). После коррекции

количественных показателей в зависимости от ГВ они оставались низкими в группе детей с ВЖК и ПВЛ, но статистически значимыми были только в группе недоношенных со сроком гестации 32 недели и более (M-U, $p=0,0249$, $p=0,0055$, $p=0,0055$, $p=0,0019$ соответственно). Между наличием ВЖК и ПВЛ у детей и уровнями GSSG, GSH, показателем общей антиоксидантной способности крови обнаружены отрицательные корреляционные связи средней силы (корреляция Спирмена, $r=-0,40$, $p<0,05$, $r=-0,44$, $p<0,05$ и $r=-0,50$, $p<0,05$ соответственно). Корреляционная связь структурных изменений головного мозга с уровнем Cu,Zn-СОД была отрицательной слабой (корреляция Спирмена, $r=-0,20$, $p<0,05$), для Mn-СОД корреляции не обнаружено. Корреляционная связь ВЖК и ПВЛ с показателем окислительного стресса была прямой и средней силы (корреляция Спирмена, $r=0,40$, $p<0,05$).

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

Можно предположить, что существовавшие патологические состояния у детей с ВЖК и ПВЛ в раннем неонатальном периоде (респираторные нарушения, асфиксия) способствовали повышенному расходу исследованных ферментов 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.

В результате проведенного анализа клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик, оценки состояния АОС у недоношенных детей с поражением и без поражения ЦНС был обозначен комплекс наиболее значимых предикторов ВЖК и ПВЛ, отобранных в раннем неонатальном периоде: ГВ, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни, наличие респираторных нарушений при рождении, проведение инвазивной ИВЛ ребенку в неонатальном

периоде 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, позволяющие определять вероятность формирования вышеуказанных структурных изменений головного мозга в неонатальном периоде у недоношенных детей. Модель 1 учитывает совокупность наиболее значимых клинико-anamnestических данных. Модель 2 также включает показатели антиоксидантного статуса (GSH, TAS/TAC). Проведенный ROC-анализ показал, что качество обеих моделей «очень хорошее» (площадь под ROC-кривой 0,84345 для модели 1 и 0,87202 для модели 2). Использование разработанных моделей позволит обеспечить индивидуальный подход применительно к выявленным пациентам, основанный на принципах доказательной медицины, конечной целью которого является профилактика и снижение вероятности формирования различного рода поражений ЦНС у недоношенных детей.

ВЫВОДЫ

1. К клинико-anamнестическим 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 ЦНС ($p=0,0021$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0012$ 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 клинико-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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АОС – антиоксидантная система
- АФК – активные формы кислорода
- БЛД – бронхолегочная дисплазия
- ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ВЧД – внутричерепное давление
- ГВ – гестационный возраст
- ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ГМ – герминальный матрикс
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КОС – кислотно-основное состояние
- К-У – критерий Краскела-Уоллиса
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- М-У – критерий Манна-Уитни
- НМТ – низкая масса тела
- НПР – нервно-психическое развитие
- НСГ – нейросонография
- ОАК – общий анализ крови

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОР – относительный риск

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПИВК – пери- и интравентрикулярные кровоизлияния

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных

СОД – супероксиддисмутаза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

AGT – ангиотензиноген

АpoE – аполипопротеин E

BD – дефицит оснований

CPAP – режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением

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

GCL – глутаматцистеинлигаза

GCLC – каталитическая или тяжелая субъединица GCL

GCLM – модуляторная или легкая субъединица GCL

GSH – глутатион в восстановленном состоянии

GSSG – глутатион в окисленном состоянии

MMP – матриксные металлопротеиназы

Mn-СОД – марганец-содержащая супероксиддисмутаза

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

SOD2 – марганец-содержащая супероксиддисмутаза

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

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β

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

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия новорожденных / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов – СПб. : Н-Л, 2013. – 672 с.
2. Антенатальное прогнозирование последствий перинатальных поражений нервной системы у детей / Т.С. Кривоногова, О.М. Гергет, Е.В. Лошкова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 6. – С. 7-15. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-7-15.
3. Ануриев, А.М. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / А.М. Ануриев, В.И. Горбачев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8, вып. 2. – С. 63-69. DOI 10.17116/jnevro201911908263.
4. Бадалян, Л.О. Детская неврология : учеб, пособие / Л.О. Бадалян. – 6-е изд. - М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 608 с.
5. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев – М. : Триада-Х, 2011. – 640 с.
6. Белоусова, Т.В. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями / Т.В. Белоусова, А.А. Леонова, В.А. Плюшкин // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т.17, № 2. – С. 6-12. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-6-12.
7. Биянов, А.Н. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела: современный взгляд на хирургическое лечение / А.Н. Биянов, А.А. Породииков // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 5. – С. 141-145. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-141-145.
8. Власюк, В.В. Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в международной статистической классификации болезней / В.В.

Власюк // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 246-248. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1736.

9. Власюк, В.В. Комментарии к статье Э. Ф. Юсуповой, Д. Д. Гайнетдиновой «Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы» / В.В. Власюк, О.К. Кирилочев // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 73-74.

10. Власюк, В.В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей / В.В. Власюк – СПб.: «Геликон Плюс», 2009. – 172 с.

11. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей / Е.В. Павлюкова., И.В. Давыдова, С.Б. Лазуренко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 159-167. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872.

12. Волкодав, О.В. Постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных. Анализ результатов лечения / О.В. Волкодав, С.А. Зинченко, В.А. Хачатрян // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 20-29. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-20-29.

13. Володин, Н.Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи : методические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина, С.Г. Горелышева, В.Е. Попова. – М., 2014. – 29 с.

14. Володин, Н.Н. Детские болезни. Учебник / под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной. – М.: Издательство «Династия», 2011. Том 1. Неонатология / [под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной, А.И. Чубаровой] – 2011. – 512 с.

15. Володин, Н.Н. Клинические рекомендации: ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / ред. совет: Н.Н. Володин [и др.]. – 2016. – 48 с.

16. Володин, Н.Н. Методологические проблемы реабилитации недоношенных детей / Л.Л. Панкратьева, Н.Н. Володин // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 14-18. DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-2-14-18.

17. Володин, Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Н. Володина – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
18. 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 [и др.] // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 31-37. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-31-37.
19. Глухов, Б.М. Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований / Б.М. Глухов, Ш.А. Булекбаева, А.К. Байдарбекова // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 21-33. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20.
20. Гузева, В.И. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста / В.И. Гузева, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович [и др.]. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 215 с.
21. Доброхотова, Ю.Э. Профилактика преждевременных родов и новые возможности в снижении перинатальной заболеваемости и смертности. Пути снижения репродуктивных потерь на ранних и поздних сроках беременности / Ю.Э. Доброхотова // Status Praesens. – Москва. – 2013. – С. 12-15.
22. Журба, Л.Т. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Т. Журба, М.М. Мастюкова. – М.: Медицина, 1981. – 271 с.
23. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации / Т.А. Соколовская, В.С. Ступак, Л.И. Меньшикова [и др.] // Экология человека. – 2021. – № 5. – С. 20-27. DOI: 10.33396 / 1728-0869-2021-5-20-27.
24. Иванов, Д.О. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель (проект) / Д.О. Иванов, О.Г. Капустина, Т.К. Мавропуло, А.И. Оболонский, Д. Н. Сурков. – 2016. – 99 с.

25. Иова, А.С. Внутривентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Основы персонализированной медицинской помощи : учебное пособие / под ред. А.С. Иова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2020. – 64 с.
26. Кравченко, Е.Л. Ультразвуковая диагностика перивентрикулярной лейкомаляции как предиктора развития детского церебрального паралича у недоношенных детей / Е.Л. Кравченко, Т.А. Вострикова, И.В. Власова // Политравма. – 2009. – №1. – С. 23-26.
27. Ленюшкина, А.А. Современные аспекты нутритивной поддержки новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде / А.А. Ленюшкина, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Е.В. Трошева // Акушерство и Гинекология. – 2012. – №6. – С. 34-39.
28. Мелашенко, Т.В. Клинико-патологические особенности повреждения белого вещества головного мозга у недоношенных детей / Т.В. Мелашенко, А.В. Поздняков, А.И. Тащилкин // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 5-14.
29. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556с.
30. Механизмы и биохимические маркеры оксидативного стресса при постгипоксической патологии ЦНС у недоношенных новорожденных / А.Г. Соловьева, Н.В. Диденко, Е.Г. Новопольцева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – С. 99, № 1. – С.164-169.
31. Милованова, О.А. Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи / О.А. Милованова, Д.Ю. Амирханова, А.К. Миронова // Медицинский совет. – 2021. – № 1. – С. 20-29. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29.
32. Моргун, А.В. Перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга: клеточно-молекулярные механизмы и маркеры дисфункции гематоэнцефалического барьера (экспериментально-клиническое исследование):

- автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.03.03 / Моргун Андрей Васильевич. – Томск, 2018. – 46 с.
33. Намазова-Баранова, Л.С. Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей / Л.С. Намазова-Баранова. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 184 с.
34. Овчинникова, Т.В. Особенности анамнеза матерей недоношенных новорожденных / Т.В. Овчинникова, Т.Е. Таранушенко, А.Б. Салмина // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 25-30. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-25-30.
35. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Д.С. Крючко, Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 57-65.
36. Павлинова, Е.Б. Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Павлинова Елена Борисовна. – М., 2012. – 47 с.
37. Пальчик, А.Б. Внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных детей. Методические рекомендации / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. – СПб.: СПбГПМУ, 2019. – 52 с.
38. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД-пресс-информ, 2013. – 288 с.
39. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
40. Панченко, А.С. Биохимические маркеры гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных / А.С. Панченко, М.С. Панова // Доктор. Ру. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 12-16. DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-3-12-16.
41. Панченко, А.С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис.

- ... докт. мед. наук: 14.03.03 / Панченко Александра Сергеевна. – Иркутск, 2015. – 48 с.
42. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных по данным Клинического перинатального центра Саратовской области / В.Н. Нечаев, Ю.В. Черненко, А.П. Аверьянов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 639-645.
43. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов как фактор риска развития радикально-индуцированных повреждений у недоношенных новорожденных [Электронный ресурс] / О.А. Савченко, Е.Б. Павлинова, А.Г. Мингаирова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 152.
44. Потапова, М.В. Этапность оказания медицинской помощи недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела в условиях городской детской больницы / М.В. Потапова, А.И. Сафина, А.А. Малова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С.95-97.
45. Притчард, Д.Дж. Наглядная медицинская генетика / Д.Дж. Притчард, Б.Р. Корф; пер. с англ. под ред. Е.С. Ворониной. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 304 с.
46. Пронин, И.Н. Перивентрикулярная лейкомаляция у новорожденных / И.Н. Пронин, М.Б. Втюрина, В.Н. Корниенко // Медицинская визуализация. – 2005. – № 2. – С. 82-89.
47. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева [и др.]. // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С.101-106.
48. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо под редакцией профессора Байбариной Е.Н. / А.Г. Антонов [и др.] – 2020. – 55 с.

49. Российская Федерация. Приказы. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740). – 2017. – 178 с.
50. Сафина, А.И. Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции / А.И. Сафина, Е.В. Волянюк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 227-231. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231.
51. Сахарова, Е.С. Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 3. – С. 108-112.
52. Семенков, О.Г. Основные причины и прогностические критерии неблагоприятных исходов у новорожденных, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния / О.Г. Семенков, А.С. Иова, И.А. Шоломов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. –Т. 6, № 3. – С. 658-663.
53. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Е.В. Лоскутова, И.А. Воронцова, Х.М. Вахитов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 5. – С. 135-138. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-135-138.
54. Софронова, Л.Н. Недоношенный ребенок. Справочник / Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 312 с.
55. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований / Ю.К. Быков, Е.А. Филиппова, К.В. Ватолин [и др.]. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. - № 3. – С. 28-38.
56. Фадеева, Н.И. Оксидантно-антиоксидантный статус недоношенных новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы / Российский вестник перинатологии и педиатрии // Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнева – 2010. – № 3. – С.26-30.

57. Шабалов, Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2-х томах. Том 1. / Н.П. Шабалов. – 6-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 704 с.
58. Шабалов, Н.П. Физиологические аспекты и стандарты выхаживания недоношенных детей : учеб.-метод. пособие / под ред. Н.П. Шабалова. – СПб, 2013. – 120 с.
59. Юсупова, Э.Ф. Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы / Э.Ф. Юсупова, Д.Д. Гайнетдинова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 68-72.
60. Allen, R.G. Oxidative stress and superoxide dismutase in development, aging and gene regulation / R.G. Allen // *Age (Omaha)*. – 1998. – Vol. 21, № 2. – P. 47-76. DOI:10.1007/s11357-998-0007-7.
61. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants / M. Poryo, J.C. Boeckh, L. Gortner [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2018. – Vol. 116. – P. 1-8. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010.
62. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, J. Brown, N. Medley [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Iss. 3., Art.№ CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
63. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis / J. Huang, J. Meng, I. Choonara [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 31:e16665. DOI: 10.1097/MD.00000000000016665.
64. Antioxidants improve the phenotypes of dilated cardiomyopathy and muscle fatigue in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice / H. Koyama, H. Nojiri, S. Kawakami [et al.] // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 1383-1393. DOI:10.3390/molecules18021383.
65. Apolipoprotein E gene polymorphisms and intraventricular haemorrhage in infants born preterm: a large prospective multicentre cohort study / M. Dzierko, S. Schulz, M. Preuss [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2019. – Vol. 61, № 3. – P.337-342. DOI: 10.1111/dmcn.13987.

66. Aquilano, K. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant / K. Aquilano, S. Baldelli, M.R. Ciriolo // *Front. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5:196. – P. 1-13. DOI:10.3389/fphar.2014.00196.
67. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis / J. Huang, L. Zhang, B. Kang [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 9:e0184993. DOI: 10.1371/journal.pone.0184993.
68. Association of GCLM -588C/T and GCLC -129T/C promoter polymorphisms of genes coding the subunits of glutamate cysteine ligase with ischemic heart disease development in Kazakhstan population / L. Skvortsova, A. Perfelyeva, E. Khussainova [et al.] // *Dis. Markers.* – 2017. – Vol. 2017:4209257. DOI:10.1155/2017/4209257.
69. Association of polymorphism in glutamatecysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction / S. Koide, K. Kugiyama, S. Sugiyama, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 539-545.
70. Back, S.A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms / S.A. Back // *Acta. Neuropathol.* – 2017. – Vol. 134, № 3. – P. 331-349. DOI:10.1007/s00401-017-1718-6.
71. Baier, R.J. Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant / R.J. Baier // *Front. Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 1371-1387. DOI: 10.2741/1890.
72. Banerjee, J. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants / J. Banerjee, F.K. Asamoah, D. Singhvi // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13:16. DOI: 10.1186/s12916-014-0247-6.
73. Bauer, C.M. Alterations in the structural and functional connectivity of the visuomotor network of children with periventricular leukomalacia / C.M. Bauer, C. Papadelis // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2019. – Vol. 31. – P. 48-56. DOI:10.1016/j.spen.2019.05.009.
74. Blumenthal, I. Periventricular leucomalacia: a review / I. Blumenthal // *Eur. J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 163, № 8. – P. 435-442. DOI: 10.1007/s00431-004-1477-y.

75. Brain injury after perinatal hypoxia-ischemia is exacerbated in copper/zinc superoxide dismutase transgenic mice / J.S. Ditelberg, R.A. Sheldon, C.J. Epstein [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 39, № 2. – P. 204-208. DOI: 10.1203/00006450-199602000-00003.
76. Can functional polymorphisms in VEGF and MMP predict intraventricular hemorrhage in extremely preterm newborns? / P. Prasun, R. Madan, S. Puthuraya [et al.] // *Dev. Neurosci.* – 2018. – Vol. 40, № 4. – P. 337-343. DOI: 10.1159/000493788.
77. Can platelet mass index be a parameter to predict intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight newborns? / L. Korkmaz, O. Bastug, A. Ozdemir [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 36, № 11. – P. 1188-1197. DOI:10.1055/s-0038-1676535.
78. Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants / A.S. Soraisham, N. Singhal, D.D. McMillan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, № 4. – P. 372.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.11.034.
79. Chen, H.M. The correlation between AGT gene polymorphism and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) / H.M. Chen, L.X. Gao, J. Wang // *J. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 2194-2199. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17266.
80. Chollat, C. Fetal neuroprotection by magnesium sulfate: from translational research to clinical application / C. Chollat, L. Sentilhes, S. Marret // *Front. Neurol.* – 2018. – Vol. 9:247. – P. 1-7. DOI:10.3389/fneur.2018.00247.
81. Chorioamnionitis is a risk factor for intraventricular hemorrhage in preterm infants: a systematic review and meta-analysis / E. Villamor-Martinez, M. Fumagalli, O. Mohammed Rahim [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9:1253. DOI: 10.3389/fphys.2018.01253.
82. Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain / L. Bennet, S. Dhillon, C.A. Lear [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 125. – P. 45-55. DOI:10.1016/j.jri.2017.11.003.
83. Confidence in the prediction of neurodevelopmental outcome by cranial ultrasound and MRI in preterm infants / P. Nongena, A. Ederies, D.V. Azzopardi [et al.]

// Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 388-390. DOI: 10.1136/adc.2009.168997.

84. Congenital cytomegalovirus infection and the occurrence of cystic periventricular leukomalacia / P.N.D. Elders, J. In 't Veld, J. Termote [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2018. – Vol. 79. – P. 59-60. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.016.

85. Dalton, J. Assessment of association between rapid fluctuations in serum sodium and intraventricular hemorrhage in hypernatremic preterm infants / J. Dalton, R.E. Dechert, S. Sarkar // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 32, № 8. – P. 795-802. DOI:10.1055/s-0034-1396691.

86. Davis, A.S. Perinatal neuroprotection for extremely preterm infants / A.S. Davis, V.K. Berger, V.Y. Chock // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. 290-296. DOI:10.1055/s-0035-1571148.

87. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network / A. Humberg, C. Hartel, P. Paul [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 212. – P.144-149. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.03.032.

88. Delivery room resuscitation and adverse outcomes among very low birth weight preterm infants / S. Arnon, T. Dolfín, B. Reichman [et al.] // *J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 1010-1016. DOI:10.1038/jp.2017.99.

89. Development and validation of a novel scoring system to predict severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants / L. He, W. Zhou, X. Zhao [et al.] // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 41, № 8. – P. 671-677. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.04.013.

90. Development of postural control in infancy in cerebral palsy and cystic periventricular leukomalacia / A.G. Boxum, L.J. Dijkstra, S. la Bastide-van Gemert [et al.] // *Res. Dev. Disabil.* – 2018. – Vol. 78. – P. 66-77. DOI:10.1016/j.ridd.2018.05.005.

91. Dietary γ -glutamylcysteine: its impact on glutathione status and potential health outcomes / P. Pressman, W.J. Bridge, M.H. Zarka [et al.] // *J. Diet. Suppl.* – 2020. – P. 1-11. DOI:10.1080/19390211.2020.1856266.

92. Differences in subependymal vein anatomy may predispose preterm infants to GMH-IVH / D. Tortora, M. Severino, M. Malova [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2018. – Vol. 103, № 1. – P. 59-65. DOI:10.1136/archdischild-2017-312710.
93. Douglas-Escobar, M. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician / M. Douglas-Escobar, M.D. Weiss // JAMA Pediatr. – 2015. – Vol. 169, № 4. – P. 397-403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
94. Early prediction of periventricular leukomalacia using quantitative texture analysis of serial cranial ultrasound scans in very preterm infants / H.N. Jung, S.I. Suh, A. Park [et al.] // Ultrasound Med. Biol. – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 2658-2665. DOI:10.1016/j. ultrasmedbio.2019.06.413.
95. Elevated interleukin-6 concentration and alterations of the coagulation system are associated with the development of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants / C. Poralla, H.J. Hertfelder, J. Oldenburg [et al.] // Neonatology. – 2012. – Vol. 102, № 4. – P. 270-275. DOI:10.1159/000341266.
96. Elevated international normalized ratio (INR) is associated with an increased risk of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants / A. Glover Williams, D. Odd, S. Bates [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2019. – Vol. 41, № 5. – P. 355-360. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001509.
97. Emergent prophylactic, reparative and restorative brain interventions for infants born preterm with cerebral palsy / M. Finch-Edmondson, C. Morgan, R.W. Hunt [et al.] // Front. Physiol. – 2019. – Vol. 10, № 15. – P. 1-26. doi:10.3389/fphys.2019.00015.
98. Essential role of copper-zinc superoxide dismutase for ischemia-induced neovascularization via modulation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells / J. Groleau, S. Dussault, P. Haddad [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010. – Vol. 30, № 11. – P. 2173-2181. DOI:10.1161/ATVBAHA.110.212530.
99. Executive and memory function in adolescents born very preterm / T.M. Luu, L. Ment, W. Allan [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. 639-646. DOI: 10.1542/peds.2010-1421.

100. Forman, H.J. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis / H.J. Forman, H. Zhang, A. Rinna // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – Vol. 30, №1-2. – P. 1-12. DOI:10.1016/j.mam.2008.08.006.
101. Fukai, T. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases / T. Fukai, M. Ushio-Fukai // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 1583-1606. DOI:10.1089/ars.2011.3999.
102. Gano, D. White matter injury in premature newborns / D. Gano // *Neonatal. Netw.* – 2016. – Vol. 35, № 2. – P. 73-77. DOI:10.1891/0730-0832.35.2.73.
103. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates / L.R. Ment, U. Aden, A. Lin [et al.] // *Pediatric research.* – 2014. – Vol. 75, № 1-2. – P. 241-250. DOI:10.1038/pr.2013.195.
104. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants / C. Poggi, B. Giusti, A. Vestri [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 131-134. DOI: 10.3109/14767058.2012.714976.
105. Glutamate transport and preterm brain injury / S. Pregnolato, E. Chakkarapani, A.R. Isles [et al.] // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10:417. – P. 1-19. DOI:10.3389/fphys.2019.00417.
106. Granger, D.N. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept / D.N. Granger, P.R. Kvietys // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 524-551. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020.
107. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? / A. Hochart, A. Nuytten, A. Pierache [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 45, № 113. – P. 1-6. DOI: 10.1186/s13052-019-0709-8.
108. Hubbi, M.E. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors / M.E. Hubbi // *American Journal of Physiology Cell.* – 2015. – Vol. 309, № 12. – P. 775-782. DOI:10.1152/ajpcell.00279.2015.
109. Human copper-zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to reperfusion injury after focal cerebral ischemia / G. Yang, P.H. Chan, J. Chen [et al.] // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25, № 1. – P. 165-170. DOI:10.1161/01.str.25.1.165.

110. Hypotension within 1 week of life associated with poor short- and long-term outcomes in very low birth weight infants / T.H. Kim, C.J. Moon, I.K. Sung [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2018. – Vol. 28, № 8. – P. 1037-1041. DOI:10.1017/S1047951118000732.
111. Identifying risk factors shared by bronchopulmonary dysplasia, severe retinopathy, and cystic periventricular leukomalacia in very preterm infants for targeted intervention / L.W. Wang, Y.C. Lin, S.T. Wang [et al.] // *Neonatology.* – 2018. – Vol. 114, № 1. – P. 17-24. DOI:10.1159/000487505.
112. Ighodaro, O.M. First line defence antioxidants superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid / O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye // *Alexandria J. Med.* – 2018. – Vol. 54, № 4. – P. 287-293. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
113. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: a systematic review and meta-analysis / J.W. Gotardo, N.F.V. Volkmer, G.P. Stangler [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, №10:e0223427. DOI: 10.1371/journal.pone.0223427.
114. Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population based cohort / S.C. Handley, M. Passarella, H.C. Lee [et al.] // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 200. – P. 24-29.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.020.
115. Initial hematocrit values after birth and peri/intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants / S. Dekom, A. Vachhani, K. Patel [et al.] // *J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 38, № 11. – P. 1471-1475. DOI:10.1038/s41372-018-0224-6.
116. Intracranial hemorrhage in neonates: a review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes / A.P. Tan, P. Svrckova, F. Cowan [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 690-717. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.04.008.
117. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns / M.J. Stark, N.A. Hodyl, V.K.K. Belegar [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 137-142. DOI:10.1136/archdischild-2014-306945.

118. Investigation of the relationship between umbilical cord pH and intraventricular hemorrhage of infants delivered preterm / A. Mazouri, M. Massahi, N. Khalesi [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2019. – Vol. 65, № 5. – P. 647-656. DOI: 10.1590/1806-9282.65.5.647.
119. Khanafer-Larocque, I. Intraventricular hemorrhage: risk factors and association with patent ductus arteriosus treatment in extremely preterm neonates / I. Khanafer-Larocque, A. Soraisham, A. Stritzke // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7:408. – P. 1-9. DOI:10.3389/fped.2019.00408.
120. Laptook, A.R. Birth asphyxia and hypoxic-ischemic brain injury in the preterm infant / A.R. Laptook // *Clin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 529-545. DOI:10.1016/j.clp.2016.04.010.
121. Lawrence, S.M. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease / S.M. Lawrence, J.L. Wynn // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79, № 5:e12803. DOI:10.1111/aji.12803.
122. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study / M. Chevallier, T. Debillon, V. Pierrat [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol.216, № 5:518.e1-518.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.002.
123. Lebovitz, R.M. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice / R.M. Lebovitz, H. Zhang, H. Vogel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93, № 18. – P. 9782-9787. DOI:10.1073/pnas.93.18.9782.
124. 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. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4.
125. Leviton, A. Neuronal damage accompanies white matter damage / A. Leviton, P. Gressens // *Trends Neurosci.* – 2007. – Vol. 30, № 9. – P. 473-478. DOI: 10.1016/j.tins.2007.05.009.

126. Lim, J. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: perinatal and delivery room factors / J. Lim, E. Hagen // *Neoreviews*. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 452-463. DOI:10.1542/neo.20-8-e452.
127. Lushchak, V.I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions / V.I. Lushchak // *J. Amino Acids*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-26. DOI:10.1155/2012/736837.
128. Marseglia, L. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti // *Oxid. Med. Cel. Longev.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-8. DOI: 10.1155/2014/358375.
129. Maternal body mass index and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants / V.V. Pai, S.L. Carmichael, P. Kan [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 83, № 6. – P. 1146-1151. DOI: 10.1038/pr.2018.47.
130. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion / S.A. Back, X. Gan, Y. Li [et al.] // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18, № 16. – P. 6241-6253. DOI:10.1523/JNEUROSCI.18-16-06241.1998.
131. Matute, C. Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance / C. Matute, M. Domercq, M.V. Sanchez-Gomez // *Glia*. – 2006. – Vol. 53, № 2. – P. 212-224. DOI:10.1002/glia.20275.
132. McNally, M.A. Pharmacologic prevention and treatment of neonatal brain injury / M.A. McNally, J.S. Soul // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, № 2. – P. 311-325. DOI:10.1016/j.clp.2019.02.006.
133. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / X. Qin, J. Cheng, Y. Zhong [et al.] // *Front. Mol. Neurosci.* – 2019. – Vol. 12, Article 88. DOI:10.3389 /fnmol.2019.00088.
134. Mesenchymal stem cells for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: phase I dose-escalation clinical trial / S.Y. Ahn, Y.S. Chang, S.I. Sung [et al.] // *Stem. Cells. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 847-856. DOI:10.1002/sctm.17-0219.

135. Miao, L. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in diseases / L. Miao, D.K. St Clair // *Free. Rad. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 47, № 4. – P. 344-356. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018.
136. MnSOD Ala16Val polymorphism in cognitive dysfunction in patients with epilepsy: A relationship with oxidative and inflammatory markers / J. Arend, A. Kegler, A.L.F. Caprara [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 112:107346. DOI:10.1016/j.yebeh.2020.107346.
137. Mondola, P. The Cu, Zn superoxide dismutase: not only a dismutase enzyme / P. Mondola, S. Damiano, A. Sasso // *Front. Physiol.* – 2016. – Vol.7:594. DOI: 10.3389/fphys.2016.00594.
138. Myelination induction by a histamine H3 receptor antagonist in a mouse model of preterm white matter injury / C.M. Rangon, A.L. Schang, J. Van Steenwinckel [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2018. – Vol. 74. – P. 265-276. DOI:10.1016/j.bbi.2018.09.017.
139. Neonatal cerebrovascular autoregulation / C.J. Rhee, C.S. da Costa, T. Austin [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 84, № 5. – P. 602-610. DOI:10.1038/s41390-018-0141-6.
140. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury / Q. Wang, H. Lv, L. Lu [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, № 21. – P. 3685-3692. DOI:10.1080/14767058.2018.1468881.
141. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial / A. Kribs, C. Roll, W. Gopel [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169, № 8. – P. 723-730. DOI:10.1001/jamapediatrics.2015.0504.
142. Novak, C.M. Perinatal brain injury: mechanisms, prevention, and outcomes / C.M. Novak, M. Ozen, I. Burd // *Clin. Perinatol.* – 2018. – Vol. 45, № 2. – P. 357-375. DOI:10.1016/j.clp.2018.01.015.
143. Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury / E. van Tilborg, C.G.M. de Theije, M. van Hal [et al.] // *Glia.* – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 221-238. DOI:10.1002/glia.23256.

144. Outcomes of extremely preterm infants after delivery room cardiopulmonary resuscitation in a population-based cohort / S.C. Handley, Y. Sun, M.H. Wyckoff [et al.] // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 379-383. DOI:10.1038/jp.2014.222.
145. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: oxidative stress and disease in the newborn period / M. Perez, M.E. Robbins, C. Revhaug [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 142. – P. 61-72. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
146. Ozsurekci, Y. Oxidative stress related diseases in newborns / Y. Ozsurekci, K. Aykac // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 2016:2768365. DOI: 10.1155/2016/2768365.
147. Peluso, I. Plasma total antioxidant capacity and peroxidation biomarkers in psoriasis / I. Peluso, A. Cavaliere, M. Palmery // *J. Biomed. Sci.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 1-13. DOI:10.1186/s12929-016-0268-x.
148. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis / J. Lee, M. Hong, S.K. Yum [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 2215-2222. DOI: 10.1007/s00381-018-3868-9.
149. Pisani, F. Monitoring of newborns at high risk for brain injury / F. Pisani, C. Spagnoli // *Ital. J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 1-7. DOI:10.1186/s13052-016-0261-8.
150. Pourvali, K. Role of superoxide dismutase 2 gene Ala16Val polymorphism and total antioxidant capacity in diabetes and its complications / K. Pourvali, M. Abbasi, A. Mottaghi // *Avicenna J. Med. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 48-56.
151. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study / L. Gagliardi, F. Rusconi, M. Da Fre [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2013. – Vol. 73, № 6. – P. 794-801. DOI:10.1038/pr.2013.52.
152. Preliminary case control study to establish the correlation between novel peroxidation biomarkers in cord serum and the severity of hypoxic ischemic encephalopathy / C. Chafer-Pericas, M. Cernada, L. Rahkonen [et al.] // *Free Rad. Biol. and Med.* – 2016. – Vol. 97. – P. 244-249. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.006.

153. Preterm birth: inflammation, fetal injury and treatment strategies / A.K. Boyle, S.F. Rinaldi, J.E. Norman [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – P. 62-66. DOI:10.1016/j.jri.2016.11.008.
154. Purisch, S.E. Epidemiology of preterm birth / S.E. Purisch, C. Gyamfi-Bannerman // *Semin. Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, № 7. – P. 387-391. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.009.
155. Razak, A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis / A. Razak, A. Hussain // *J. Perinat. Med.* – 2019. – Vol. 47, № 4. – P. 478-489. DOI:10.1515/jpm-2018-0360.
156. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? / Z.A. Vesoulis, N.E. Ters, A. Foster [et al.] // *J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 453-458. DOI:10.1038/jp.2016.5.
157. Role of SOD2 Ala16Val polymorphism in primary brain tumors / A. Tas, Y. Sılıg, H. Pinarbasi [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 189-194. DOI: 10.3892/br.2019.1192.
158. Romantsik, O. Stem cell-based interventions for the prevention and treatment of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in preterm infants / O. Romantsik, M. Bruschetini, A. Moreira // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 9, № 9:CD013201. DOI:10.1002/14651858.CD013201.pub2.
159. Romero-Guzman, G.J. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review / G.J. Romero-Guzman, F. Lopez-Munoz // *Rev. Neurol.* – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 57-62.
160. Routine use of an antenatal infection screen-and-treat program to prevent preterm birth: long-term experience at a tertiary referral center / A. Farr, H. Kiss, M. Hagmann [et al.] // *Birth.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 173-180. DOI:10.1111/birt.12154.
161. Salter, M.G. NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury / M.G. Salter, R. Fern // *Nature.* – 2005. – Vol. 438, № 7071. – P. 1167-1171. DOI:10.1038/nature04301.

162. Sanchez-Rodriguez, M.A. Oxidative stress indexes for diagnosis of health or disease in humans / M.A. Sanchez-Rodriguez, V.M. Mendoza-Nunez // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019:4128152. DOI:10.1155/2019/4128152.
163. Schneider, J. Preterm brain injury: white matter injury / J. Schneider, S.P. Miller // *Handb. Clin. Neurol.* – 2019. – Vol. 162. – P. 155-172. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2.
164. Shenoda, B. The role of Na⁺/Ca²⁺exchanger subtypes in neuronal ischemic injury / B. Shenoda // *Translational Stroke Research.* – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 181-190. DOI: 10.1007/s12975-015-0395-9.
165. Sies, H. Oxidative stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // *Annu. Rev. Biochem.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715-748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
166. Significant intraventricular hemorrhage is more likely in very preterm infants born by vaginal delivery: a multi-centre retrospective cohort study / I. Gamaleldin, D. Harding, D. Siassakos D [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 477-482. DOI: 10.1080/14767058.2017.1383980.
167. Silvagno, F. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19 / F. Silvagno, A. Vernone, G.P. Pescarmona // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 7: 624. DOI:10.3390/antiox9070624.
168. Silveira, R.C. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy / R.C. Silveira, R.S. Procianoy // *J. Pediatr. (Rio J).* – 2015. – Vol. 91, № 1. – P. 78-83. DOI:10.1016/j.jpmed.2015.07.004.
169. Singhi, S. Recent advances in perinatal neuroprotection / S. Singhi, M. Johnston // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8:F1000 Faculty Rev-2031. DOI:10.12688/f1000research.20722.1.
170. Stolp, H.B. Factors involved in inflammation-induced developmental white matter damage / H.B. Stolp, C.J. Ek, P.A. Johansson // *Neurosci. Lett.* – 2009. – Vol. 451, № 3. – P. 232-236. DOI:10.1016/j.neulet.2009.01.021.
171. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling / Y. Wang, R. Branicky, A. Noe [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2018. – Vol. 217, № 6. – P. 1915-1928. DOI:10.1083/jcb.201708007.

172. Systemic inflammation, intraventricular hemorrhage, and white matter injury / A. Leviton, E. N. Allred, O. Dammann [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 1637-1645. DOI: 10.1177/0883073812463068.
173. The clinical characteristics and neurodevelopmental outcome of preterm infants with persistent periventricular echogenicity / M.H. Bae, H.J. Jang, N.R. Lee [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* – 2018. – Vol. 59, № 6. – P. 606-610. DOI:10.1016/j.pedneo.2018.02.006.
174. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation / C. Poralla, C. Traut, H.J. Hertfelder [et al.] // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 869-873. DOI:10.1038/jp.2011.182.
175. The effect of GPx-1 rs1050450 and MnSOD rs4880 polymorphisms on PE susceptibility: a case-control study / B. Teimoori, M. Moradi-Shahrebabak, M. Razavi [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2019. – Vol. 46, № 6. – P. 6099-6104. DOI: 10.1007/s11033-019-05045-6.
176. The free radical diseases of prematurity: from cellular mechanisms to bedside / S. Perrone, A. Santacroce, M. Longini [et al.] // *Oxid. Med. Cel. Long.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-15. DOI:10.1155/2018/7483062.
177. The frequency of intraventricular hemorrhage and its risk factors in premature neonates in a Hospital's NICU / B. Basiri, M.K. Sabzehei, S.M. Shokouhi [et al.] // *Iran J. Child. Neurol.* – 2021. – Vol.15, №3. – P. 109-118. DOI: 10.22037/ijcn.v15i3.21592.
178. The global epidemiology of preterm birth / J.P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A.B. Moller [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 52, № 7. – P. 3-12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
179. The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors / G. Bresciani, I.B. M. Cruz, J.A. de Paz [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2013. – Vol. 47, № 10. – P. 781-792. DOI: 10.3109/10715762.2013.836275.
180. The quality of the antioxidant defence system in term and preterm twin neonates / R. Lazar, H. Orvos, R. Szollosi [et al.] // *Redox. Rep.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 103-108. DOI:10.1179/1351000214Y.0000000111.

181. The role of platelets in premature neonates with intraventricular hemorrhage: a systematic review and meta-analysis / A.K. Grevsen, C.V.B. Hviid, A.K. Hansen [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2020. – Vol. 46, № 3. – P.366-378. DOI: 10.1055/s-0039-3402687.
182. The value of serum total oxidant to the antioxidant ratio as a biomarker of knee osteoarthritis / A. Bagherifard, A. Amini Kadijani, H. Yahyazadeh [et al.] // *Clin. Nutr. ESPEN.* – 2020. – Vol. 38. – P. 118-123. DOI:10.1016/j.clnesp.2020.05.019.
183. Thebaud, B. Stem cells for extreme prematurity / B. Thebaud // *Am. J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 36, № 2. – P. 68-73. DOI:10.1055/s-0039-1691774.
184. Tipple, T.E. Oxygen toxicity in the neonate: thinking beyond the balance / T.E. Tipple, N. Ambalavanan // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, № 3. – P. 435-447. DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.001.
185. Torchin, H. Epidemiology and risk factors of preterm birth / H. Torchin, P.Y. Ancel // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 1213-1230. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013.
186. Torres-Cuevas, I. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period / I. Torres-Cuevas, A. Parra-Llorca, A. Sanchez-Illana // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 674-681. DOI: 10.1016/j.redox.2017.03.011.
187. Utility of prenatal Doppler ultrasound to predict neonatal impaired cerebral autoregulation / S.R. Polavarapu, G.D. Fitzgerald, S. Contag [et al.] // *J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 474-481. DOI: 10.1038/s41372-018-0050-x.
188. van Westering-Kroon, E. Male disadvantage in oxidative stress-associated complications of prematurity: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / E. van Westering-Kroon, M.J. Huizing, E. Villamor-Martinez // *Antioxidants.* – 2021. Vol.10, № 1490. – P. 1-14. DOI:10.3390/antiox10091490.
189. Volpe, J.J. Dysmaturation of premature brain: importance, cellular mechanisms, and potential interventions / J.J. Volpe // *Pediatr. Neurol.* – 2019. – Vol. 95. – P. 42-66. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016.
190. Volpe, J.J. *Neurology of the newborn* / J.J. Volpe. – 5-ed. – Philadelphia: Sanders ELSEVIER, 2008. – 1094 p.

191. Wilkinson, D. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus / D. Wilkinson, E. Shepherd, E. M. Wallace // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 3, № 3:CD010527. DOI:10.1002/14651858. CD010527.pub2.
192. Yan, L.J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress / L.J Yan. // J. Diabetes Res. – 2014. – Vol. 2014:137919. DOI:10.1155/2014/137919.
193. Younus, H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase / H. Younus // Int. J. Health Sci. (Qassim). – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 88-93.