

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АБДУРАГИМОВА МАРИНА ХУДАВЕРДИЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ
И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бережанская Софья Борисовна

Ростов-на-Дону – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Актуальность и основные механизмы гипоксически-ишемических поражений головного мозга плода.....	19
1.2. Диагностические и прогностические маркеры гипоксически-ишемического поражения головного мозга у плода и новорожденного...	26
1.2.1. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в процессах васкуло- и ангиогенеза.....	27
1.2.2. Плейотропные эффекты эритропоэтина.....	31
1.2.3. Значимость нейротрофического фактора мозга в развитии плода и плаценты.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Структура и дизайн исследования.....	40
2.2. Этическая экспертиза.....	43
2.3. Методы исследования.....	43
2.4. Методы статистического анализа.....	52
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	54
3.1. Состояние здоровья, течение беременности и родов у матерей обследованных групп детей.....	54
3.2. Клиническая характеристика периода новорожденности обследованных детей.....	58
3.3. Особенности нейросонограммы у новорожденных и детей первого года жизни в зависимости от тяжести гипоксически-ишемического по-	

ражения головного мозга.....	65
3.4. Состояние детей обследованных групп на первом году жизни.....	69
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ АНАТЕНАТАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО.....	73
4.1. Кровоток в системе «мать-плацента-плод» на разных сроках гестации у матерей обследованного контингента детей.....	74
4.2. Результаты патологоанатомического исследования плацент обследованных групп детей.....	83
4.3. Лонгитудинальное исследование церебрального кровотока у обследованного контингента детей.....	86
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАРУШЕНИЙ АНГИО- И НЕЙРОГЕНЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	95
5.1. Уровень эритропоэтина в крови новорожденных и динамика его содержания в неонатальном периоде.....	95
5.2. Динамика содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в крови новорожденных.....	101
5.3. Концентрация нейротрофического фактора мозга в крови новорожденных и динамика его содержания в неонатальном периоде.....	105
5.4. Роль комплексного участия эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста и нейротрофического фактора мозга в механизмах церебральных нарушений и оптимизации их прогноза и диагностики.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	115
ВЫВОДЫ.....	130

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема гипоксически-ишемического поражения (ГИП) центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных не теряет своей актуальности, поскольку ежегодно эта патология затрагивает около одного миллиона младенцев по всему миру, ассоциируясь с длительными когнитивными, нейросенсорными и двигательными дефектами [46, 170].

Согласно статистике Министерства здравоохранения России, в период с 2000 года отмечается более чем двукратный рост энцефалопатии новорожденных, при этом перинатальная гипоксия является доминирующим фактором формирования патологии [5, 34].

Большинство этиологических факторов гипоксически-ишемического поражения в перинатальном периоде объединены общностью патофизиологических механизмов, причем отдельные звенья процесса составляют некроз, апоптоз, глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс, всегда сопровождающиеся воспалением, нарушением ангио- и нейрогенеза [52, 59, 63].

На протяжении нескольких десятков лет проведено большое число клинических и экспериментальных исследований, обсуждающих вопросы, касающиеся истоков и этапности этих нарушений [41, 47, 159].

Однозначно в этиопатогенезе гипоксически-ишемических церебральных нарушений признаны антенатальные события, начиная с измененной иммунно-эндокринной адаптации матери на беременность, инвазии трофобласта и начальных этапов формирования плаценты, признанной временным, но незаменимым для продолжения гестации органом и, пожалуй, вообще, самым значимым органом в жизни человека [178].

Интерес к плаценте повышался по мере накапливающихся знаний, открывающих новые проблемы и требующих новых более сложных ответов и решений. Последнее обусловлено полифункциональностью плаценты и развитием на фоне гипоксии изменений с выделением гемодинамических нарушений, приводящих к мальперфузия сосудов матери и плода, нейроиммунных взаимодействий и неинфекционного воспаления, недостаточности защитных функций плаценты и ряда других, создающих для плода условия пролонгированного стресса, хронической гипоксии, недостаточного питания и газообмена, что замедляет рост самой плаценты и развитие плода.

Большинство исследователей указывают, что основным фактором хронической антенатальной гипоксии плода является плацентарная недостаточность, обусловленная изменениями в плодовой и/или материнской частях плаценты [21, 74, 195]. Эти патоморфологические паттерны отражаются на показателях гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса, которые на начальных этапах нивелируются за счет активации компенсаторных механизмов защиты.

В то же время, возникающие вслед за ними и/или параллельно нарушения иных функциональных возможностей плаценты усугубляют степень выраженности плацентарной недостаточности и снижают возможности защиты и компенсации последствий негативных факторов, к которым особую чувствительность проявляет головной мозг [156].

На сегодняшний день существует концепция, первоначально предложенная Найджелом Панетом [157], которая предполагает критическую роль нейропротективных факторов, происходящих из плаценты, при ГИП ЦНС. В числе этих факторов обращено особое внимание на значимость эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейротрофического фактора мозга (BDNF). EPO в последние годы привлекает особое внимание в связи с открытием его неэритропоэтических свойств.

Проведено большое число экспериментальных работ, определивших роль ЕРО для нормального роста и развития плода [57, 104, 109]. ЕРО признан плюрипотентным гликопротеином, который в головном мозге препятствует действиям гипоксии-ишемии, окислительного стресса и развивающимся на их фоне воспалению, апоптозу, проявляя нейротропные и нейропротекторные свойства, участие в ангио-, нейро- и олигодендрогенезе [89, 107, 117].

Полифункциональность ЕРО включает положительный эффект на процессы ангиогенеза, что объясняет широко обсуждаемую взаимосвязь между ЕРО и VEGF в результатах экспериментальных исследований, выражающих неоднозначные мнения.

С одной стороны, указывается на первоочередное стимулирующее влияние ЕРО на процессы ангиогенеза и экспрессии VEGF в ишемизированных тканях, спинномозговой жидкости и крови животных.

С другой стороны, противоположную динамику первоочередной значимости VEGF и взаимосвязи его с ЕРО, направленной на повышение уровня последнего, что в совокупности улучшает процессы васкуляризации и нейропротективных эффектов указанных цитокинов [115, 193].

Таким образом, функции VEGF не исчерпываются его ангиогенными свойствами, поскольку параллельно с ними, он оказывает нейротрофическое и нейропротекторное действие на глиальные и нейрональные клетки в периферической и центральной нервной системах, и, согласно экспериментальным данным, участвует в нескольких стадиях развития нервной системы, включая миграцию, дифференцировку, синаптогенез и миелинизацию в анте- и постнатальном периодах [122, 192].

Избыточная экспрессия VEGF усиливает нейрогенез в субвентрикулярной зоне и способствует миграции нейрональных клеток-предшественников в сторону ишемической области.

В то же время, как ангиогенный фактор, VEGF участвует в стимуляции пролиферации, миграции и выживании эндотелиальных клеток, а также в увеличении проницаемости сосудов при активации матриксной металлопротеиназы 9 (ММП9), тем самым определяя этапность и длительность открытия гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), особенно, в участках с активным нейрогенезом [75, 176].

В числе белков, необходимых для адекватного формирования и роста головного мозга с ранних этапов эмбриогенеза, дифференцировки, восстановления и выживания нервных клеток особая роль отводится BDNF.

В последние десять-пятнадцать лет установлено, что его эффекты не исчерпываются нейротрофическими функциями. Он способствует выживанию эндотелиальных клеток и принимает участие в сложном динамическом процессе, каковым является развитие сосудистого русла, в связи с чем на BDNF стали указывать как на новый медиатор ангиогенеза [96, 105, 137].

Кроме того, необходимо обратить внимание на синергитическую роль BDNF и VEGF в регуляции ангиогенеза, необходимого в период имплантации трофобласта и развития плаценты. Из-за этой роли, дефицит BDNF и VEGF нарушают рост плаценты, что, в свою очередь, вызовет нарушения роста плода или задержку внутриутробного развития (ЗВУР) [87].

Приведенные данные позволяют предположить, что один и тот же фактор роста может воздействовать на разные клетки, способствующие регенерации тканей. В плане вышеуказанных нейроваскулярных факторов вызывает интерес вероятность их комплексного влияния на процессы, способствующие нейро-, ангиогенезу, привлечению циркулирующих клеток и, тем самым, потенциально индуцировать регенерацию ишемизированной ткани мозговых структур.

Таким образом, предполагаемое исследование целесообразно, поскольку может выявить некоторые звенья патогенеза, оптимизировать диагностические возможности и привести к новым стратегиям в терапии ГИП ЦНС.

Степень разработанности темы исследования

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, остается не только медицинской, но и социально значимой проблемой. Это объясняется тем, что церебральная патология определяет структуру младенческой смертности и неонатальной заболеваемости, не говоря о ряде нерешенных вопросов в этиопатогенезе, прогнозе инвалидизирующих последствий, оптимальных подходов к прогнозированию, диагностике и терапии.

Не вызывает сомнений влияние антенатальных факторов на прогноз гипоксически-ишемических состояний плода и формирований на этом фоне церебральной патологии различной степени тяжести. Однако изучение антенатальных предикторов данной патологии, как правило, ограничивается обсуждением возрастных критериев, заболеваемостью матери, патологией беременности и родов, неблагоприятными экологическими и наследственными факторами [3, 34, 65].

Проведенная научная работа предполагает глубокое лонгитудинальное исследование на одном контингенте детей, включая в него ретроспективное изучение морфофункционального состояния плаценты и плода с акцентом на фетоплацентарные сосудистые нарушения и защитные нейропротективные механизмы в динамике, начиная с 12-13 недель гестации. Такой подход позволит определить четкие антенатальные предикторы прогноза церебральной патологии и степени ее тяжести.

Проблема использования нейроваскулярных факторов в качестве диагностических и прогностических критериев не является абсолютно новой. Подходы к ней могут быть разными. Представляет интерес изучение полифункциональности отдельных, на первый взгляд разноплановых, цереброваскулярных цитокинов, как EPO, BDNF, VEGF и их комплексное протективное

и ангиогенное влияние и роль в развитии и возможной реабилитации церебральных нарушений у детей.

Цель исследования

Оптимизировать диагностический и прогностический алгоритм церебральных нарушений гипоксически-ишемического генеза у новорожденных и детей первого года жизни на основании изучения нейроваскулярных биохимических маркеров.

Задачи исследования

1. Определить антенатальные предикторы, опосредующие снижение резистентности и адаптивности сосудистой системы мозга плода и новорожденного.
2. Выявить морфологические паттерны стадий плацентарной недостаточности в соответствии с тяжестью церебральных нарушений.
3. Сопоставить клинический и неврологический статус в период неонатальной адаптации с антенатальными факторами риска и характером неврологических нарушений в возрасте одного года.
4. Выявить зависимость тяжести пролонгированных церебральных нарушений на первом году жизни от уровня нейроваскулярных факторов при рождении и в динамике неонатального периода.
5. Определить межгрупповые отличия и корреляционную зависимость уровней эритропоэтина и нейротрофического фактора мозга в крови артерии и вены пуповины.
6. Определить наличие и характер синергетических связей между изучаемыми нейроваскулярными маркерами в зависимости от тяжести церебральной патологии.

7. Разработать алгоритм диагностики и прогноза церебральной патологии у детей из группы высокого перинатального риска.

Научная новизна исследования

В результате репрезентативного комплексного исследования системы «мать-плацента-плод» с акцентом на фетоплацентарные сосудистые нарушения и защитные нейропротективные механизмы в динамике гестации, клинической оценки общего состояния и церебральных нарушений с учетом инструментальных и биохимических методов исследования, выявлены достоверные корреляционные связи между антенатальными предикторами и параметрами нейроваскулярных биомаркеров в крови пуповины, что свидетельствует об их внутриутробном происхождении за счет, преимущественно, повышения плацентарной продукции в условиях стресса и гипоксии для сохранения совокупного ангиогенного и нейропротективного влияния на плод, коррелирующего с характером и объемом церебральной патологии.

На основании сопоставления показателей ретроспективного анализа результатов доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов в 36 недель гестации с характером и объемом церебральной патологии в неонатальном периоде разработаны критерии антенатального прогнозирования церебральных нарушений у плода и новорожденного.

Впервые проведено лонгитудинальное исследование церебрального кровотока плода с 20-21 недели гестации и в динамике первого года жизни у детей с церебральной патологией гипоксически-ишемического генеза, и определены особенности, коррелирующие с нарушениями кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

Впервые проведенное сопоставление концентрации нейротрофического фактора мозга и эритропоэтина в артерии и вене пуповины выявило их статистически значимые различия за счет повышения указанных параметров в

вене, что свидетельствует об активизации защитной функции плаценты в условиях гипоксии.

Впервые на основании сопоставления уровней цереброваскулярных маркеров (эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов, нейротрофического фактора мозга) в крови артерии и вены пуповины предложены критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска.

На основании определения и сопоставления концентрации эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины предложены критерии диагностики и реабилитационных возможностей церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска.

Впервые показано, что при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы содержание в крови нейроваскулярных биомаркеров при рождении и в динамике неонатального периода позволяет формировать программы персонализированной терапии и прогнозировать вероятность обратимости церебральных нарушений в восстановительном периоде.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определены референсные значения эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов, нейротрофического фактора мозга и их колебания в раннем неонатальном периоде в зависимости от тяжести церебрального поражения, что позволяет повысить качество диагностики и прогноза последствий перинатального поражения центральной нервной системы у обследованного контингента детей.

Доказана диагностическая значимость нейроваскулярных факторов как маркеров нарушений ангиогенеза и метаболизма нервной ткани, что даст возможность оптимизировать диагностику и коррекцию последствий перина-

тального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы в остром периоде и в динамике первого года жизни.

Установлено, что уровень и динамика, изучаемых биомаркеров в неонатальном периоде, в зависимости не только от тяжести поражения центральной нервной системы, но и ее характера, с акцентом на выявление структурных изменений, позволяют строить прогноз формирования моторных и психо-неврологических нарушений, что определяет тактику наблюдения и терапию на первом году жизни.

На основании антенатальных предикторов и клинических, инструментальных, нейроваскулярных маркеров и их взаимосвязей создан алгоритм для прогнозирования и диагностики степени тяжести церебральных нарушений в неонатальном периоде, что повысит своевременность и эффективность реабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа является научным исследованием, которое решает проблему оптимальной диагностики и прогнозирования перинатальных гипоксически-ишемических нарушений центральной нервной системы с целью возможной профилактики, повышения эффективности терапии и реабилитации.

Объект исследования: 184 доношенных новорожденных, родившихся в родильном доме и находившихся на обследовании и лечении в отделениях патологии новорожденных и педиатрических отделениях №1 и №2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в 2018-2021 гг.

При обследовании детей использовался комплекс клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования. Математическая обработка результатов научного исследования осуществлялась с использовани-

ем современных компьютерных программ прикладного статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Статистически значимые различия ультразвуковых паттернов нарушения маточно-плацентарной гемодинамики в III триместре гестации, показатели кардиотокографии перед родами и в родах, патоморфологические изменения, характерные для суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности, свидетельствовали в пользу хронической ишемии и гипоксического стресса плаценты, определяющих развитие защитных механизмов плаценты и плода за счет повышения содержания нейроваскулярных факторов, что подтверждалось их высоким уровнем в крови артерии и вены пуповины новорожденных с проявлениями тяжелого и среднетяжелого церебрального дефицита по сравнению с таковым в группе контроля.

2. Высокий уровень изучаемых нейроспецифических антигенов в крови артерии и вены пуповины определяется антенатальным повышением в условиях гипоксии-ишемии их синтеза в нервных клетках головного мозга плода и плаценте, а также открытием ГЭБ, коррелируя с тяжестью поражения. В то же время значительное снижение указанных параметров, определяемое при рождении и в раннем неонатальном периоде на фоне крайне тяжелого церебрального поражения, обусловлено гипопродукцией их в нейронах головного мозга и связано с падением защитных функций, что является неблагоприятным прогностическим признаком выраженных структурных поражений и вероятности инвалидизирующих последствий.

3. Мониторинг, основанный на сочетанном изучении нейроспецифических антигенов (EPO, VEGF, BDNF), выявил их потенцирующие возможности повышения ангиогенных и нейропротективных свойств, что определяет не только тяжесть и прогноз церебрального дефицита, но и открывает

возможности для динамического контроля за состоянием ребенка и эффектом от проводимой терапии, а также в перспективе разработку новых терапевтических стратегий.

4. Снижение уровня VEGF при рождении и в динамике неонатального периода на фоне тяжелого церебрального дефицита свидетельствует о формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений процессов ремоделирования церебральных сосудов в перинатальном периоде в условиях гипоксического стресса, сохраняющихся в последующем и определяющих тяжесть церебральной патологии.

5. Комплексное изучение критериев плацентарного происхождения гипоксически-ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного позволит формировать подход к прецизионной медицине с использованием индивидуальных методов молекулярной диагностики, что будет способствовать улучшению прогноза пренатального программирования неврологической патологии в остром и отдаленном периоде.

6. Четко показано, что каждый из изучаемых биохимических маркеров является важным фактом роста, участвующим в процессах ангиогенеза, нейропротективного нейрогенеза, привлечения циркулирующих прогениторных клеток, тем самым потенциально индуцируя регенерацию ишемизированной ткани головного мозга, способствуя предотвращению структурных изменений и инвалидизирующих последствий у изучаемого контингента детей.

Степень достоверности исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным числом обследованных новорождённых с последующим проспективным их наблюдением на протяжении первого года жизни. Совокупность проспективного метода наблюдения и ретроспективного анализа по обменным картам

беременных, историям болезней в период пребывания в отделении патологии беременных, историям родов позволили провести углубленный анализ этиопатогенетических факторов формирования патологии центральной нервной системы у детей из группы высокого перинатального риска. Для реализации исследования в рамках поставленной цели и задач использовали принципы и методы доказательной медицины, высокоинформативные актуальные и современные методы обследования, адекватные математические способы анализа и обработки данных. Полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и закономерно вытекают из результатов исследования.

Практическое использование полученных результатов

Результаты научного исследования внедрены в практику работы отделения новорожденных родильного дома, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, педиатрического отделения №1 клиники Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии и кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором произведен анализ значительного количества источников отечественной и зарубежной литературы для написания литературного обзора и обоснования в нем актуальности и цели проведенной диссертационной работы, а также использования полученных данных для интеграции и углубленного сопоставления собственных результатов и данных литературных источников.

Отбор обследуемого контингента детей для проспективного наблюде-

ния проведен непосредственно диссертантом, в процессе которого самостоятельно производился забор артериальной и венозной пуповинной крови для исследования уровня EPO, VEGF, BDNF, с последующим анализом результатов полученных биохимических исследований, протоколов обследований, ведением электронной базы данных и статистической обработкой полученных результатов.

Автором последовательно описаны все разделы диссертационного исследования, внедрены в практическую деятельность практические рекомендации.

Публикации и апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных работ (Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2017, 2021; Сибирское медицинское обозрение, 2021, 2022; Кубанский научный медицинский вестник, 2022; Медицинский вестник Юга России, 2022).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Перинатальные поражения ЦНС у новорожденных и их последствий у детей раннего возраста: актуальные проблемы диагностики и лечения», посвященной 90-летию ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, 2020); онлайн-конгрессе «The 8th Congress of the European Academy of Paediatrics» (EAPS) 2020 (Испания, 2020); VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021); научно-практической конференции «Перинатальные поражения ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста. Алгоритмы диагностики. Современные терапевтические стратегии» (Ростов-на-Дону, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2022).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, 2022).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.21.
– «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1, 3, 8.

ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность и основные механизмы гипоксически-ишемических поражений головного мозга плода

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга новорожденного на сегодняшний день остается сложной и важной проблемой в акушерстве, перинатологии, неонатологии, детской неврологии и педиатрии, поскольку составляет более 60% всех неврологических заболеваний в детском возрасте [18, 32, 46, 71, 102].

По данным зарубежных авторов [102, 170] события, обусловленные гипоксически-ишемической церебральной патологией встречаются с частотой 3,94–5,12 на 1000 живорожденных, составляя в структуре неонатальной смертности 24%, являясь второй после недоношенности, и третьей по значимости причиной смерти среди детей в возрасте до 5 лет.

Последствия данной патологии ассоциируются с длительными двигательными, когнитивными, нейросенсорными дефектами, нарушениями памяти и затрагивают от 5000 до 20 000 новорожденных в год в Европе (1–4 на 1000 живорождений в странах с высоким уровнем дохода) и около 1 000 000 младенцев в год по всему миру.

Важно отметить, что у 30% детей с поражением головного мозга гипоксически-ишемического генеза развивается грубая задержка психомоторного развития. С такой же частотой регистрируется легкая дисфункция мозга, которая не приводит к инвалидизации, но в значительной мере определяет биологическую и социальную дезадаптацию ребенка [84].

В этиопатогенезе ГИП ЦНС выделяют широкий спектр основных процессов, среди которых только 6% являются следстви-

ем асфиксии при рождении, 14% имеют генетическую природу. В остальные 80% случаев входят материнские патологические процессы, которые непосредственно повреждают или влияют на снабжение плода питательными веществами, экзогенные тератогены (включая микроорганизмы), преждевременные роды до завершения созревания ЦНС и дисфункция плаценты, а генетический фон плода только определяет устойчивость ЦНС к сопротивлению возникающим на их фоне травмам.

Во всех ситуациях плацента является незаменимым спасательным кругом между матерью и плодом, без которого беременность не может продолжаться [138, 156].

В силу этого, несмотря на относительно короткое время, которое плацента удерживается в организме женщины, ее следует считать самым важным органом при беременности, адекватное функционирование которого имеет решающее значение для благополучия плода, а существенные изменения ее структуры связаны с будущим развитием хронических заболеваний у потомства [162, 180].

Основные функции плаценты включают: материнско-фетальный обмен, эндокринную активность, барьерную и защитную активность и программирование плода [79, 180].

В единой функциональной системе «мать-плацента-плод» с самых ранних этапов гестации плацента обеспечивает формирование иммунной толерантности между матерью и плодами к атакам со стороны иммунной системы матери [123, 124].

Плацента является местом, в котором происходит большинство иммуномодулирующих действий. Связь между материнскими иммунными клетками и фетальными трофобластами является двунаправленной, и они в основном опосредованы прямым контактом и высвобождением множества аутокринных, паракринных и эндокринных сигналов, включая цитокины, факторы роста, молекулы адгезии и иммуноглобулины [131].

Посредством этих механизмов плацентарные трофобласты управляют действиями резидентных децидуальных клеток, влияя также на привлечение циркулирующих лейкоцитов к маточно-плодовому интерфейсу [180, 186].

Возникающие на фоне иммунного конфликта между матерью и «плодом» дефекты плацентации клеток трофобласта нарушают ремоделирование спиральных артерий и формирование кровотока в материнской и плодовой части плаценты.

Учитывая важность выполняемых плацентой функций, включающих защитную, метаболическую, транспортную, гормональную, газообменную, она должна обладать достаточным функциональным резервом для обеспечения возрастающих потребностей плода [28, 150].

Следовательно, патологические процессы, нарушающие формирование плаценты, имеют большое влияние на общую функцию кровообращения плода и, в частности, кровотока в ЦНС. Точно так же возникающие проблемы с кровообращением у плода могут привести к повреждению плаценты и еще больше усугубить дисфункцию органов плода [151, 156].

Амстердамский консенсусный документ 2016 года четко определил основные категории поражений плаценты и их диагностические характеристики, связанные с ГИП ЦНС, в числе которых в качестве неинфекционных поражений выступают материнские и плодные сосудисто-стромальные поражения плаценты, для определения которых используются термины: сосудистая мальперфузия у матери и сосудистая мальперфузия у плода [120].

Эти патологические процессы формируются при различных осложнениях беременности, начиная с момента имплантации бластоцисты в стенку эндометрия [196]. В течение первых 4-7 дней беременности в результате адгезии, с последующей инвазией клеток трофобласта, происходит имплантация бластоцисты, что в итоге приводит к формированию плаценты, соединяющей мать и плод. Клетки трофобласта дифференцируются на ворсинчатые и инвазивные вневорсинчатые трофобласты, которые проникают в децидуаль-

ную оболочку и миометрий, замещая эндотелий материнских артерий и клеток гладких мышц, стимулирую их апоптоз и, в конечном итоге, способствуя ремоделированию маточных сосудов [9].

Этот процесс при здоровой беременности пролонгируется до 20-й недели, приводя к снижению вазомоторного тонуса, чем определяется постоянное расширение артерий и обеспечивается усиленный кровоток к плаценте и растущему плоду [132, 188]. Нарушения инвазии трофобласта и ремоделирования сосудов связаны с различными по тяжести состояниями матери и, прежде всего, с пренатальным стрессом, обусловленным иммунно-эндокринной адаптацией матери, играющей немаловажную роль в развитии преэклампсии, задержки внутриутробного развития и преждевременных родов за счет череды событий, приводящих к неадекватному ремоделированию спиральных артерий матки [126, 196].

В течение первого триместра беременности (в первые 10 недель) в условиях физиологической гипоксии цитотрофобласт проникает в децидуализированный эндометрий и завершает процесс имплантации эмбриона до начала материнского артериального кровотока в межворсинчатое пространство плаценты.

Гипоксия оказывает большое влияние на дифференцировку клеток трофобласта [103], их миграцию и инвазию [80, 125], являясь важным сигналом, направляющим развитие плаценты, для осуществления которого необходимы также молекулярные механизмы, управляющие клеточной адаптацией к низкому напряжению кислорода [196].

Начиная с ремоделирования сосудов и формирования плацентарного кровотока, гипоксия способствует нарушениям метаболизма, транспорта питательных веществ, снижению веса. Гипоксия плаценты и хронически повышенный уровень индуцируемого гипоксией фактора (HIF) -1 α и его нижележащая микроРНК-мишень 210 играют важную роль в дисфункции плаценты и в патогенезе преэклампсии.

Исследования, как на людях, так и на животных, показали, что плацента претерпевает множественные морфологические и аберрантные глобальные изменения экспрессии генов в ответ на длительную гипоксию [68].

Нарушение ремоделирования спиральных артерий матки может приводить к аберрантному кровотоку в межворсинчатое пространство, что выявляется по патологическим показателям доплеровской резистентности и считается независимым фактором риска осложнений беременности [150].

На сегодняшний день исследование гемодинамики является неотъемлемой частью оценки состояния фетоплацентарной системы [134, 153]. Изменения доплерометрических показателей маточно-плацентарного и плодового кровотока предшествуют развитию выраженных гемодинамических нарушений и клинической манифестации, являясь ранними маркерами патологического процесса.

В то же время, стандартная доплерография ограничена в возможности детализировать состояние плаценты, полагаясь на косвенные маркеры перфузии и грубые аномалии развития [190].

В связи с вышеуказанным, в современном акушерстве экспериментально и клинически определяется возможность использования передовых методов магнитно-резонансной томографии (MP-релаксометрия, диффузно-взвешенная визуализация, динамическая МРТ с контрастным усилением, протонная MP-спектроскопия и другие) и фотоакустической визуализации, способных фиксировать динамические изменения плацентарной перфузии и оксигенации, сводя к минимуму артефакты движения и улучшая качество сигнала. Эти методы ante- и интранатального мониторинга имеют потенциальную ценность для быстрого выявления риска развития гипоксии и ишемии плода и способности точно обнаружить плацентарную болезнь до начала плацентарной недостаточности как свидетельства дистресса матери или плода [149, 152].

Одновременно существует ряд проблем и ограничений для использования методов МРТ и фотоакустической визуализации, в частности вопросы безопасности, высокой стоимости, совершенствования методов постобработки данных, которые существенно ограничивают использование этих технологий у беременных женщин [83, 149]. Указанное решает вопрос в пользу доплерометрических методов исследования функциональной системы «мать-плацента-плод», особенно до 26-й недели беременности, когда кардиотокографическое исследование плода неинформативно [30, 101].

В то же время, имеющиеся в настоящее время трехмерная (3D) и 3D-энергетическая доплерография позволяют зафиксировать полное плацентарное ложе только до 16-ти недель, что ограничивает возможности исследования глобального кровотока в третьем триместре. Кроме того, при цветном доплеровском исследовании спиральных артерий плацентарного ложа следует учитывать возможные различия в кровотоке между спиральными артериями в центральной, парацентральной и периферической зонах плаценты, что крайне важно для выявления этиопатогенеза артериопатии [97, 144].

Во время беременности гипоксия, будучи одним из ведущих стрессов для живого организма, оказывает неблагоприятное воздействие на развитие плода, что может грозить осложнениями со стороны жизненно-важных органов в постнатальном периоде. Гипоксия плода возникает и нарастает вследствие прогрессирующего ухудшения функционирования плаценты, сопровождающегося снижением переноса кислорода и питательных веществ через плаценту, что приводит к декомпенсированной гипоксии и ацидозу и, следовательно, зависит от стадии плацентарной недостаточности [16, 35, 56].

Таким образом, анатомические и физиологические изменения, происходящие в плацентарном ложе на ранних сроках гестации, создают условия для успешной беременности и, если они не оптимальны, могут влиять на функцию плаценты и рост плода на протяжении всей беременности.

Учитывая критическую роль плаценты в определении исхода беременности, следует отметить, что существует большой плацентарный резерв для сохранения функции перед лицом проблем, связанных с благополучием плода. Эта концепция, первоначально предложенная Найджелом Панетом, предполагает, что недоношенные дети из-за преждевременных родов лишены крайне важных нейропротекторных факторов плацентарного происхождения, которые в противном случае принесли бы им пользу, если бы они оставались в утробе матери до срока [157]. Это предположение можно расширить, включив в него вторичные изменения функции плаценты в связи с патологическими процессами, снижающими уровень защиты на более поздних сроках гестации. Однако этот резерв часто существенно снижается или перекрывается поражениями плаценты, и эти процессы сами могут быть основными медиаторами перинатального повреждения головного мозга [156].

Вышеуказанное позволяет предположить, что могут быть дополнительные биохимические нарушения, в том числе, обусловленные секретруемыми плацентой защитными факторами, не связанными напрямую с воспалением или нарушением функции кровообращения, которые способствуют перинатальному повреждению головного мозга.

Более того, в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности может нарушаться генетическая программа развития всех функциональных систем организма плода, что затрудняет постнатальную адаптацию и программирует риск неблагоприятных последствий. Значительные структурно-функциональные изменения на клеточном уровне способствуют возникновению глубоких нарушений гомеостаза мозга, продукции и метаболизма нейромедиаторов, нейромодуляторов и нейрогормонов. В связи с этим особое внимание исследователей привлечено к изучению протективных нейро- и ангиогенных факторов, диагностической и прогностической значимости биохимических маркеров нейронального повреждения у плодов

и новорожденных [23, 27, 64, 98], что в значительной степени определило цель и задачи настоящего исследования.

1.2. Диагностические и прогностические маркеры гипоксически-ишемического поражения головного мозга у плода и новорожденного

В настоящее время диагноз гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных основан на клинических проявлениях, методах функциональной диагностики и нейровизуализации. Магнитно-резонансная томография, как метод с высокой диагностической эффективностью, обладает малой чувствительностью к гипоксическому повреждению в первые сутки жизни, а также требует перевода новорожденного из отделения в кабинет для визуализации, что может быть трудным и травматичным при определенных обстоятельствах. Нейросонография (НСГ) решает эти задачи, и, будучи безопасным и доступным методом, получила свое широкое распространение, особенно в России [12, 55]. Биохимическая оценка тяжести асфиксии при родах проводилась с использованием газов пуповинной артериальной крови при рождении, хотя этот тест плохо прогнозирует тяжесть повреждения и позволяет судить только о гипоксии.

Используемые в практической деятельности методы диагностики ГИП ЦНС имеют значимые ограничения, в первую очередь, в виде прогнозирования в первые дни жизни долгосрочных результатов развития нервной системы. Вовлечение многих органов в патологический процесс (сердце, печень, почки и гематологическая система) приводит к выделению в кровь специфических для органов биомаркеров, которые будут играть роль в оценке тяжести травмы и отдаленных результатов [181]. Количественное измерение биомаркеров, способных выявлять субклинические поражения на стадии, когда рутинный мониторинг мозга или визуализация не дают должных результатов, было бы значительным достижением в диагностике и лечении новорож-

денных с подозрением на ГИП головного мозга. Биомаркеры могут использоваться для проведения скрининга новорожденных на предмет повреждения головного мозга с высокой чувствительностью и специфичностью, контролировать прогрессирование травмы и реакцию на терапию с помощью серийных измерений в связи с их коротким периодом полувыведения и коррелировать со степенью поражения головного мозга, позднее обнаруженного при УЗИ или МРТ. Более того, уровни цитокинов и хемокинов могут зависеть от фазы повреждения и выздоровления, меняя уровни в течение относительно короткого времени после гипоксии-ишемии [172, 182].

В настоящее время четко не определены биомаркеры и их количественные параметры для выявления тяжести церебрального дефицита и прогнозирования его последствий [42, 94].

Особое внимание в этом вопросе привлекают EPO, VEGF и BDNF в связи с их секрецией в плаценте при нормально протекающей беременности для адекватного ангио- и нейрогенеза в организме плода, и имеющих важное значение для защиты плода от неблагоприятных факторов, препятствуя повреждающему действию гипоксии-ишемии.

1.2.1. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в процессах васкуло- и ангиогенеза

В 1983 году D.R. Senger et al. впервые описали белок, так называемый фактор проницаемости сосудов (VPF), секретируемый опухолевыми клетками морской свинки и предположительно являющийся медиатором повышенной проницаемости сосудов опухоли и развития асцита [189]. В 1989 году N. Ferrara и W.J. Henzel независимо друг от друга выделили и описали VEGF, выявив ограниченную специфичность этой молекулы к клеткам-мишеням. Впоследствии выяснилось, что VPF и VEGF представляют одну и ту же молекулу [165].

VEGF является многофункциональным фактором с мощными проангиогенными свойствами, который в эмбриональном периоде способствует образованию новых сосудов за счет дифференцировки эндотелиальных клеток из гемангиобластов (васкулогенез), имплантации и усилению развития эмбриона, улучшая рецептивность эндометрия и облегчая взаимодействие между развивающимся эмбрионом и эндометрием. Эмбриональный васкулогенез выявлен в экспериментах с гетерозиготными мышами, нокаутными по гену VEGF-A, (мыши VEGF-A+/-), которые погибли на 10-й или 11-й день беременности, вследствие недостаточного развития сосудистой системы [77, 192].

В постнатальном периоде VEGF участвует в ангиогенезе на основе ранее существовавших сосудов (неоангиогенезе), при различных физиологических процессах (менструальный цикл, беременность, заживление и восстановление ран и т. д.), а также играет важную роль в патологическом ангиогенезе, индуцируя развитие и прогрессирование некоторых патологических состояний, таких как рост опухоли и метастазы, дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия, воспалительные ишемические процессы, гестоз и другие [86, 161].

У человека семейство VEGF состоит из нескольких членов: VEGF-A (имеет разные изоформы), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (вирусный VEGF), VEGF-F (VEGF змеиного яда), плацентарный фактор роста (PlGF), и недавно обнаруженный сосудистый эндотелиальный фактор роста эндокринных желез (EG-VEGF).

VEGF-A экспрессируется в большинстве систем человеческого организма. Например, в сердечно-сосудистой системе основными сайтами экспрессии являются перициты, эндотелиальные клетки и ангиобласты, в ЦНС продуцируется нейронами и астроцитами, нейральными стволовыми клетками. В условиях гипоксии и воспаления VEGF-A также может продуцировать-

ся клетками крови, включая моноциты, активированные Т-клетки, нейтрофилы, дендритные клетки и тромбоциты [177, 183, 192, 194].

VEGF-A (также называемый VEGF) проявляет свои эффекты в основном за счет связывания с тирозинкиназными рецепторами: fms-подобной тирозинкиназой 1 (Flt-1, также называемой VEGFR-1), рецептором домена вставки киназы (KDR, также называемой VEGFR-2) и VEGFR-3 (Fms-подобная тирозинкиназа 4 (Flt-4)). VEGFR-2, обладающий сильнейшей проангиогенной активностью, в основном экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и может связываться с VEGF [192]. По сравнению с VEGFR-1, VEGFR-2 обладает более высокой тирозинкиназной активностью, но более низким сродством к VEGF. VEGFR1 с одной стороны, играет отрицательную роль в ангиогенезе у эмбриона, скорее всего, за счет захвата VEGF-A, а с другой – положительную роль во взрослом возрасте в зависимости от тирозинкиназы. Помимо экспрессии в эндотелиальных клетках, VEGFR-1 также экспрессируется в клетках макрофагального происхождения [161].

Для эффективного васкуло- и ангиогенеза и адекватного развития плаценты решающее значение имеет баланс между VEGF и его рецепторами. VEGF опосредует критическую роль в сигнальных путях в эндотелиальных клетках, воздействуя на VEGFR-1 и VEGFR-2 [130]. Поскольку VEGFR-1, экспрессируемый в цитотрофобласте, обладает низкой киназной активностью по сравнению с VEGFR-2, при связывании sFlt-1 (сплайсированный вариант VEGFR-1, лишенный трансмембранного и внутриклеточного домена) с проангиогенным VEGF и плацентарным фактором роста (PlGF), уменьшается их биодоступность [173]. Этот механизм играет важную роль в физиологическом барьере между ангиогенезом плода и матери при стимуляции VEGF-A. При патологических состояниях, таких как преэклампсия (ПЭ), белок sFlt-1 аномально сверхэкспрессируется в трофобластах и, таким образом, обнаруживается в высоких концентрациях в сыворотке пациентов с преэклампсией, вызывая гипертензию, протеинурию и почечную дисфункцию у матери и

задержку роста плода [77]. Дисфункция эндотелия при ПЭ связана с неглубокой инвазией и аномальной плацентацией, которые приводят к гипоксии, при этом антиангиогенные факторы, такие как sFlt-1, высвобождаются из плаценты и нейтрализуют передачу сигналов, опосредованную VEGF и PlGF. Хотя механизмы, усиливающие ангиогенез и ремоделирование сосудов в маточно - плацентарной единице, до конца не изучены, ключевую роль в молекулярных процессах дефектов плацентации играет ангиогенный путь, опосредованный семейством VEGF [81].

В свою очередь, VEGFR-2 является основным медиатором миграции, пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток и его активация приводит к увеличению как митогенной клеточной передачи сигналов, так и миграционной активности эндотелиальных клеток [82].

Помимо специфического влияния на ангиогенез, VEGF оказывает нейротрофическое и нейропротекторное действие на глиальные и нейрональные клетки в центральной и периферической нервной системах. Экспериментальные данные указывают на то, что VEGF участвует в нескольких стадиях развития нервной системы, включая миграцию, дифференцировку, синаптогенез и миелинизацию. В многочисленных исследованиях последних лет были описаны свойства VEGF-A, -B, -C, способствующие выживанию нейронов при патологиях ЦНС, таких как инсульт, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз [168].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что VEGF усиливает сомато- и дендритогенез в неонатальных и зрелых нейронах ЦНС, и приводит к наведению конусов роста аксонов в процессе эмбрионального развития периферической нервной системы. МикроРНК VEGF участвуют в пластичности нейронов, изменяя паттерны экспрессии соответствующих рецепторов [184].

VEGF также улучшает поддержание гематоэнцефалического барьера. В совокупности, ангиогенные эффекты VEGF способствуют созданию опти-

мальной микроокружающей среды для нервных стволовых клеток, способствующей регенерации нейронов, тем самым демонстрируя важную роль VEGF в восстановлении мозга. Экспериментальные исследования показывают, что экспрессия VEGF увеличивается в мозге после неонатального инсульта *in vivo*. Интересно, что повышенная экспрессия VEGF после неонатальной церебральной ишемии связана с пролиферацией и дифференцировкой нервных стволовых клеток [14, 15, 37]. Кроме того, было показано, что ингибирование VEGFR-2 после неонатального инсульта ухудшало повреждение, увеличивало гибель клеток и уменьшало пролиферацию эндотелиальных клеток у 10-дневных крыс, что указывает на роль передачи сигналов VEGF в восстановлении гипоксически-ишемического повреждения мозга [195].

Таким образом, при гипоксии VEGF оказывает прямое защитное действие на нервную систему до образования новых кровеносных сосудов и может помочь продлить жизнь клеток, уменьшить повреждение нейронов и способствовать восстановлению нейронов и пролиферации нервных стволовых клеток. Более того, недавние экспериментальные исследования подтвердили способность нервных стволовых клеток экспрессировать VEGF [177, 196].

VEGF – главный индуктор ангиогенеза, плеiotропный фактор с нейротрофическими и нейтропротекторными эффектами. Однако, в настоящее время известно о целом ряде цитокинов с вышеуказанными свойствами. Среди них, ведущую роль занимает эритропоэтин.

1.2.2. Плеiotропные эффекты эритропоэтина

Эритропоэтин (ЕРО) известен уже более ста лет как гемопоэтический фактор (гормон эритропоэза), компенсирующий гипоксию различного генеза за счет увеличения продукции эритроцитов в костном мозге [1, 50, 99, 145].

Эритропоэтин, в первую очередь, отвечает за регуляцию образования эритроцитов у взрослых, новорожденных и плода. Во время беременности уровни ЕРО в материнской сыворотке увеличиваются линейно с 16 до 65 мЕд/мл, чтобы удовлетворить потребности кроветворения. В эмбриональном периоде ЕРО в основном продуцируется в печени плода, экспрессия его в почках наблюдается после 17-й недели гестации. После рождения при нормоксии синтез ЕРО локализован преимущественно в перитубулярных и тубулярных клетках почек [73, 76, 121].

При определенных ситуациях, в частности при гипоксии, ЕРО может синтезироваться клетками практически всех органов, например, гепатоцитами, клетками Купфера, клетками эндометрия, эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами, инсулин-продуцирующими и другими клетками. В ЦНС ЕРО синтезируется в клетках гиппокампа, внутренней капсулы, среднего мозга, коры больших полушарий путем экспрессии генов ЕРО и его рецептора (ЕРОСР), высокоаффинная изоформа ЕРОСР экспрессируется проэритроцитами во время созревания эритроцитов) в астроцитах, глиальных клетках, нейронах и эндотелиальных клетках головного мозга [175].

В последние годы особое внимание привлечено к ЕРО по причине открытия его важных негематологических эффектов, которые опосредованы обнаружением рецепторов к ЕРО на клетках разных органов всех систем организма [142]. ЕРО является регулятором количественного состава и функциональной активности клеток, активности плазменных протеолитических систем, процессов свободнорадикального окисления, рассматривается как фактор роста [57]. Особое влияние ЕРО на формирование головного мозга, особенно на этапе эмбриогенеза, и последующих стадиях гестации в условиях гипоксического стресса. Доказано, что при экспериментальных черепно-мозговых травмах ЕРО препятствует атрофии нервной ткани, а в более старшие возрастные периоды оказывает влияние на психологический статус и состояние вегетативной нервной системы [57, 93, 146].

Взаимодействие EPO с β cR, EphB4, CRLF3 рецепторами на нейронах, глиоцитах, астроцитах, эндотелиоцитах церебральных сосудов и активация Jak2-тирозинкиназы приводят к запуску различных внутриклеточных путей: транскрипционного фактора STAT-5, фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PI-3K/PKB), гликоген-синтазы киназы-3 β (GSK-3 β), митогенактивируемой киназы (MAPK/ERK), протеинкиназы С, что способствует реализации его плеiotропных эффектов. На их фоне повышаются антиапоптогенная, противовоспалительная и антиоксидантная функции с последующей активацией нейро- и неоангиогенеза [14, 47, 146].

Известно, что EPO не накапливается в тканях и не проникает через плаценту от матери к плоду, а стационарная концентрация EPO в плазме плода отражает равные, противоположные скорости синтеза и элиминации EPO. Существует мнение, что во время гипоксии плода доминирующая продукция EPO переключается на плаценту и там начинается его активный синтез с целью защиты мозга, сердца и других жизненно важных органов от пагубных последствий тяжелой гипоксии [106, 175].

Экспериментальные исследования [54, 111] показали, что в моделях ишемического повреждения головного мозга у грызунов экспрессия мРНК EPO-R увеличивается в непосредственной близости от поражений в ассоциированных нервных клетках, эндотелиальных клетках, реактивных астроцитах, микроглии и моноцитах. Фокальная ишемия головного мозга и нарушение целостности ГЭБ приводят к активации компенсаторных механизмов, которые отражаются в повышении экспрессии VEGF при иммуногистохимическом исследовании очага поражения на 3, 7, 14, 30-е сутки наблюдения [128].

В условиях применения EPO через 3, 24, 48 часов после индукции ишемии коры головного мозга у крыс экспрессия VEGF в нем не изменяется, что возможно обусловлено активацией неоангиогенеза другими механизмами, в числе которых существенную роль может играть пролиферативный эф-

фект ЕРО в отношении ангиобластов в совокупности с его эритропоэтическими функциями, увеличивающими эритропоэз и кислородную емкость крови. Последнее улучшает кислородообеспечение нейронов, одновременно ограничивая лейкоцитарную экспансию очага повреждения [48, 57].

L. Wang et al. обнаружили, что рекомбинантный ЕРО (rhЕРО) индуцирует секрецию VEGF в нейральных клетках-предшественниках посредством повышения экспрессии VEGFR-2 в церебральных эндотелиальных клетках, что в итоге активирует ангиогенез. Продемонстрировано, что через 24 часа после экспериментального инсульта у крыс введение rhЕРО улучшало функциональное восстановление, усиливало ангиогенез и нейрогенез, что положительно коррелировало с высокими уровнями BDNF и VEGF. Вероятно, что ЕРО обеспечивает благоприятную среду для пластичности нейронов во время восстановления после инсульта [187]. В связи с этим Y. Li et al. подтвердили, что внутрибрюшинное введение rhЕРО после очаговой ишемии снижает гибель эндотелиальных клеток, усиливает ангиогенез и явно восстанавливает локальный мозговой кровоток. Причем, повышенная экспрессия рецепторов ангиопоэтина, ЕРО и VEGF в сосудистых эндотелиальных клетках пенумбры имеет определенное значение в неоваскулярной защите и ангиогенезе в пораженном очаге. Кроме того, продемонстрировали те же механизмы rhЕРО-индуцированной защиты ГЭБ, за счет снижения его проницаемости и уменьшения отека мозга после травмы в острой фазе. В отличие от активированного белка VEGF, его рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2 значительно снижались после введения rhЕРО на третий день после травмы, что в сочетании с накоплением эндотелиальных клеток и сохранением целостности микроциркуляторного русла обеспечивает восстановление ГЭБ [107, 118].

Экспериментально подтверждено, что однократная высокая доза экзогенного ЕРО, введенная в течение короткого промежутка времени после черепно-мозговой травмы, напрямую увеличивает экспрессию VEGF, BDNF, обеспечивая адекватный ангио-, нейро- и синаптогенез после повреждения, и

опосредованно снижает концентрацию нейрон-специфической энолазы в спинномозговой жидкости (косвенные механизмы, лежащие в основе эффективности ЕРО). Более того, при подкожном введении ЕРО поддерживает ауторегуляцию мозгового кровотока [110, 179].

Таким образом, ЕРО является плюрипотентным гликопротеином, который в головном мозге препятствует действиям гипоксии-ишемии, окислительного стресса и развивающимся на их фоне воспалению, апоптозу, проявляя нейротропные и нейропротекторные свойства, участие в ангио-, нейро- и олигодендрогенезе.

Важность ЕРО очевидна из присуждения в 2019 году «Нобелевской премии по физиологии и медицине» трем ученым-врачам, Уильяму Келину-младшему (США), Питеру Рэтклиффу (Великобритания) и Греггу Семенце (США), которые охарактеризовали функциональную связь между гипоксией и активацией транскрипции гена эритропоэтина, выделив три ключевых молекулярных элемента процесса передачи сигналов [25].

1.2.3. Значимость нейротрофического фактора мозга в развитии плода и плаценты

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является членом семейства факторов роста нейротрофинов наряду с фактором роста нервов (NGF), нейротрофинами-3 (NT-3), NT4/5 и NT-6. BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в виде белка-предшественника с молекулярной массой 32–35 кДа (pro BDNF), который перемещается через аппарат Гольджи и транс-Гольджи-сеть. В присутствии связанного с липидным рафтом рецептора сортировки карбоксипептидазы E pro-BDNF сортируется везикулами и затем транспортируется в зависимую от активности секрецию постсинаптическими дендритами. Концевой домен pro-BDNF расщепляется особым фер-

ментом протеинконвертазой с образованием 13 кДа биологически активного зрелого BDNF (mBDNF) [91, 95].

BDNF осуществляет свои функции через два типа рецепторов: низкоаффинный 75 кДа LNGFR (низкоаффинный рецептор фактора роста нервов) и высокоаффинный 145 кДа TrkB (тропомиозиновый рецептор киназа-В). Эти рецепторы после связывания с BDNF играют важную роль, а именно участвуют в росте, дифференцировке и выживании, обратной транспортировке в нейронах, индукции миграции шванновских клеток, синаптогенезе и лимфопоэзе [88, 113].

BDNF стимулирует и контролирует рост новых нейронов из стволовых клеток (нейрогенез). И белок BDNF, и мРНК были идентифицированы в большинстве областей головного мозга, включая обонятельную луковицу, кору, гиппокамп, базальные отделы переднего мозга, мезэнцефалон, гипоталамус, ствол мозга и спинной мозг. Другие источники BDNF включают легкие, сердце, селезенку, желудочно-кишечный тракт и печень. Кроме того, было обнаружено, что BDNF экспрессируется в фибробластах, гладкомышечных клетках сосудов и строме тимуса [91].

В раннем постнатальном периоде зрелые нейроны, не включенные в состав нейронных сетей, подвержены повышенному апоптозу и гибели. Одной из главных функций BDNF является поддержание жизнеспособности и структурно-функциональной организации нейронов до завершения формирования нейронных сетей под действием афферентных стимулов [92, 119].

BDNF играет важную роль как в пренатальном, так и в постнатальном развитии мозга, оказывая нейропротекторное действие. BDNF поддерживает дифференцировку нейрональных клеток и влияет на синаптические свойства в периферической и центральной нервной системах во время раннего развития [163].

Во время беременности большая часть BDNF поступает либо от матери, либо от плаценты и регулирует развитие плода и плаценты, способствуя

выживанию, пролиферации, миграции и дифференцировке цитотрофобластов. Преодолевая маточно-плацентарный барьер, BDNF достигает головного мозга плода, где оказывает свое нейропротекторное действие, продолжающееся и постнатально [147, 160].

Развитие мозга плода начинается уже на третьей неделе беременности с дифференцировки нейронных клеток – предшественников. BDNF широко экспрессируется в ЦНС и влияет на рост нейронов, морфологию, синаптическую и структурную пластичность нейронов [160].

Важно отметить, что BDNF также способен регулировать ангиогенез, особенно в эмбриональном периоде, в связи, с чем нейротрофины часто называют «ангионевринами». Ангиогенез может быть индуцирован напрямую или косвенно через фактор роста эндотелия сосудов [163, 178].

Помимо нейропротекторного действия, BDNF играет важную роль в энергетическом гомеостазе. Введение BDNF периферически или интрацеребровентрикулярно подавляет потребление энергии и снижает массу тела. Нейротрофины способствуют ангиогенезу и контролируют выживание взрослых эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов. Сообщалось, что BDNF способствует терапевтической неоваскуляризации через рецептор TrkB, тогда как низкоаффинный рецептор p75 NTR не только индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток и гладкой мускулатуры сосудов, но и нарушает ангиогенез. Экспериментальные исследования, проведенные на мышинной модели с нокаутом BDNF, показали, что NT-3 и BDNF участвуют в формировании сердечной и миокардиальной сосудистой сети. Рецепторы TrkB, экспрессируемые на эндотелиальных клетках, активируют два основных сигнальных пути, ERK/MAPK и PI3-киназу/AKT, чтобы способствовать выживанию эндотелиальных клеток. Кроме того, AKT активирует эндотелиальную синтазу оксида азота, что способствует расслаблению сосудов; это может объяснить его защитное действие на сердечно-сосудистую систему [90].

Мнения об использовании BDNF как маркера повреждения ЦНС единичны и противоречивы [40, 42].

Известно, что при гипоксии, концентрации BDNF быстро увеличиваются у новорожденных крыс, что приводит к снижению апоптоза и увеличению выживаемости нейронов через тирозинкиназный рецептор B [185]. Другие исследования *in vitro* показали, что BDNF усиливал рост нейритов неонатальных корковых нейронов в присутствии астроцитов [143]. Сниженная экспрессия BDNF ассоциируется с неадекватным ростом плаценты и ее плода, ухудшает рабочую память, уменьшает объем мозжечка и гиппокампа и снижает когнитивные способности в последующем [147].

Роль BDNF как цитопротекторной молекулы может объяснить, почему он вовлечен в неврологические расстройства, тем не менее, его точная роль в развитии мозга, физиологии и патологии неврологических расстройств до сих пор не ясна. Исследования, в которых подробно изучаются сосудистые и метаболические эффекты BDNF и других нейротрофинов на нейронную пластичность и выживаемость, могут иметь решающее значение для понимания физиологии BDNF.

Нейротрофические факторы оказывают локальное и системное действие на организм, влияя на взаимодействие нервной и висцеральных систем. В силу этого, они способны проходить через ГЭБ и определяться в кровотоке в любом возрасте. Прогностические и диагностические возможности могут значительно расширяться благодаря исследованию уровней нейротрофических факторов и других белков нервной системы [59].

Таким образом, проблема диагностики и прогнозирования церебральных нарушений у детей, перенесших гипоксию-ишемию в анте- и интранатальном периоде остается весьма актуальной. Появляется все больше свидетельств того, что новорожденные с легкой степенью ГИП ЦНС имеют существенный риск травмы головного мозга и неблагоприятных исходов для нервного развития [102, 135]. Учитывая необходимость лечения этой когорты

детей, срочно необходимы исследования для определения точных диагностических критериев степени поражения головного мозга.

Исследования биомаркеров головного мозга новорожденных далеки от завершения и требуют дальнейшей детализации зависимости церебральной патологии от их уровня в остром периоде ишемической травмы и в динамике реабилитационного периода. В этом аспекте панель из нескольких воспалительных и нейронных биомаркеров, измеренных в разных точках времени, вероятно, может явиться диагностически значимым и наиболее точным способом выявления и оценки тяжести, времени и характера травмы.

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы об особой значимости биомаркеров и их рецепторов в ангио- и нейрогенезе позволяет считать целесообразным представление их роли в постнатальном периоде в условиях физиологического процесса и, особенно, в условиях гипоксии. В этом аспекте можно рассматривать, как одну из ведущих проблем, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга плода, трансформирующегося в церебральную патологию у новорожденного. В этой цепочке выделение диагностических маркеров поражения ЦНС в постнатальном периоде и прогнозирование их роли в развитии последствий перенесенной гипоксии имеют большую медицинскую и социальную значимость, что определяет интерес к представленному исследованию и его основную цель.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура и дизайн исследования

На базе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России: в родильном доме, в отделении патологии новорожденных и педиатрических отделениях №1 и №2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (директор – д.м.н., профессор Лебеденко А.А.) проведено двухэтапное исследование, включавшее проспективное сравнительное открытое исследование (случай-контроль) 184 доношенных новорожденных и ретроспективный анализ документации матерей обследованных детей (рис. 1).

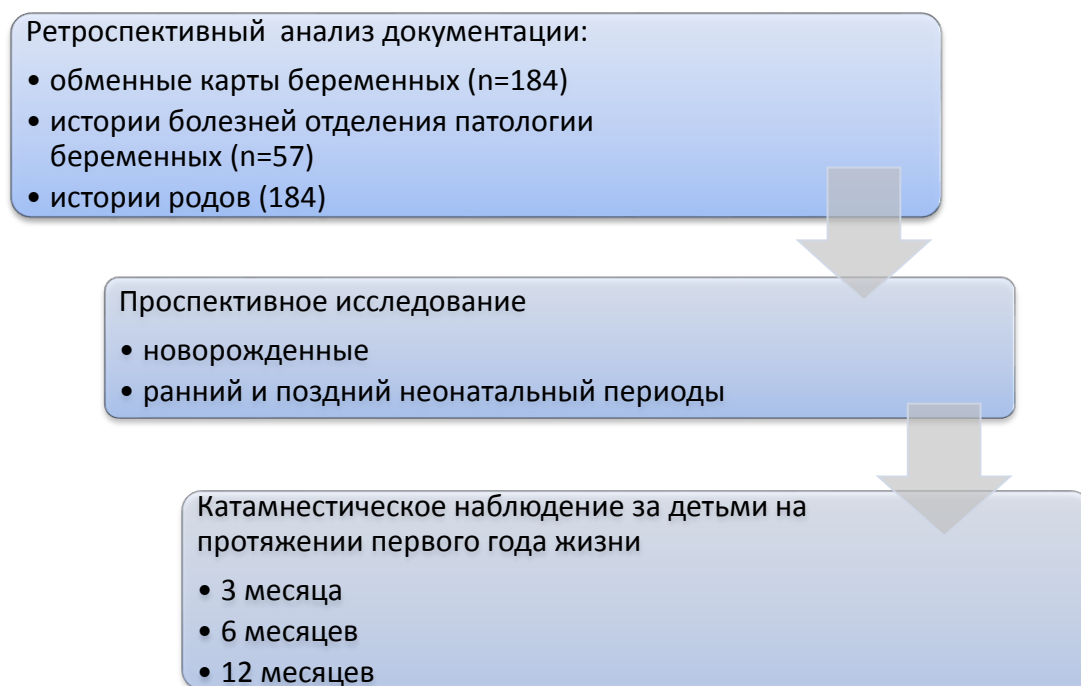


Рисунок 1 – Этапы обследования, включая ретроспективный анализ

Ретроспективный анализ проводился по материнской документации: обменные карты беременных, истории болезней в период пребывания в отделении патологии беременных 31% женщин (n=57) и истории родов.

Отбор новорожденных основывался на ретроспективном анализе документации и состоянии ребенка при рождении, включая наличие и тяжесть поражения нервной системы.

Объект исследования – 184 доношенных новорожденных, рожденных в родильном доме и находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных, педиатрических отделениях №1 и №2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии в 2018-2021 гг. Обследуемые младенцы разделены на три группы:

- I группу составляли 64 новорожденных без признаков поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде. В структуре детей I группы выделены 40 человек, угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической патологии, поэтому I группа в неонатальном периоде представлена подгруппами: 1А – новорожденные без признаков поражения ЦНС, родившиеся у здоровых женщин без осложнений периода гестации и родов (контрольная группа, n=24); 1Б – новорожденные без признаков поражения ЦНС, родившиеся у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, осложненным течением беременности и родов (угрожаемые по развитию неврологической патологии, n=40);

- II группу составляли дети с церебральной ишемией II степени тяжести и ее последствиями (n=78);

- III группу составляли дети с церебральной ишемией III степени тяжести и ее последствиями на первом году жизни (n=42).

Отсроченная манифестация неврологической симптоматики у части детей из группы «угрожаемых» привела к разделению 1Б подгруппы к концу неонатального периода. 14 детей вошли во II группу (общее количество детей во II группе – 92), а остальные присоединились к группе здоровых. Таким образом, I группа детей составила 50 человек.

На рисунке 2 представлен дизайн исследования.

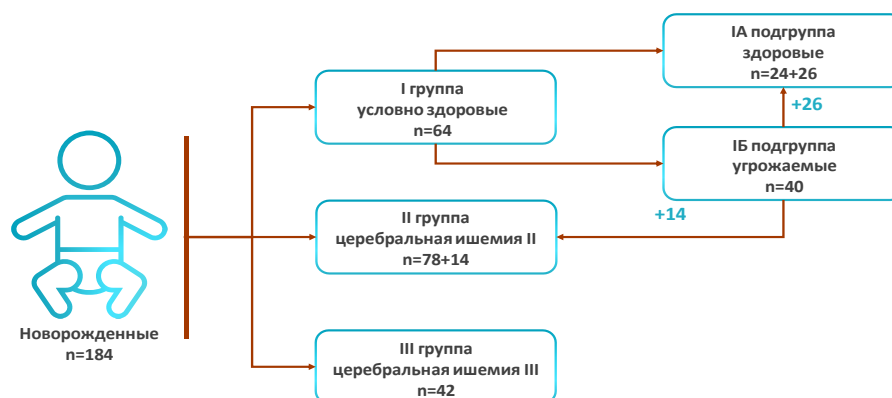


Рисунок 2 – Дизайн исследования: группы обследуемых детей
(всего обследовано 184 ребенка)

При обследовании групп новорожденных тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с «классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [31] и критериями тяжести по Ю.И. Барашневу [8].

При формировании групп обследования четко придерживались разработанных критериев включения и исключения.

1. Критерии включения:

- наличие антенатальных факторов риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС (возраст и состояние здоровья матерей, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение настоящей беременности и родов);

- состояние ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар ≤ 7 , психомоторный статус в баллах по шкале Л.Т. Журбе и Е.В. Мастюковой ≤ 23 в раннем неонатальном периоде [26]).

2. Критерии невключения:

дети из двоен, с врожденными пороками развития, наследственной патологией, родившиеся от женщин с вероятностью нарушений в системе гемостаза, с повторными случаями невынашива-

ния в анамнезе, от женщин с анемией 2-3-й степени до- и во время беременности, сахарным диабетом I и II типов, ожирением II и III степени.

3. Критерии исключения: дети с внутриутробными инфекциями, гемолитической болезнью новорожденных; дети, которым проводили переливание крови, с неполным объемом запланированных диагностических исследований.

Этапы клинико-инструментального обследования детей: ранний и поздний неонатальный периоды с последующим клиническим обследованием в возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни, или ежемесячно при наличии показаний, для оценки прогноза исхода перинатального поражения (инструментальные обследования выполнялись по показаниям).

2.2. Этическая экспертиза

Все клинические исследования у новорожденных, а также анализ материнской документации проводились с получения письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании у матерей обследованных групп детей. Проводимые этапы диссертационного исследования соответствуют международным этическим нормам и законодательству РФ. Проводимое исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

2.3. Методы исследования

Ретроспективный анализ материнской документации включал сбор данных анамнеза, касающихся сведений о возрасте, состоянии здоровья и заболеваемости матерей, особенностях течения беременности и родов. Для сбора данных использовались обменные карты беременных, где особое внимание уделялось анализу УЗИ – скринингов в 12-13, 20-21, 28-32 и 36-40

недель гестации, истории болезней отделения патологии беременных, истории родов и результаты патологоанатомического исследования плаценты.

Комплексное эхографическое обследование беременным в В-режиме и доплерографию маточных артерий (ЦДК, импульсно-волновая доплерометрия), церебральных сосудов (средней мозговой артерии) и пуповинной артерии, проводили конвексным и объёмным датчиками с частотой 2–6 мГц, 3,5–5,0 мГц на приборе Voluson E8Expert (GE System, США) во II и III триместрах (на сроках: 20–21 недель, 28–32 недель, 36–40 недель). Для визуализации пуповинных, маточных и церебральных сосудов был использован режим цветного доплеровского картирования. С помощью режима импульсно-волновой доплерометрии оценивали резистентность и характер потоков (табл. 1).

Таблица 1 – Объем инструментальных исследований у матерей обследованных детей по анализу представленной медицинской документации

Исследования	Группы			Всего n=184
	I, n=64	II, n=78	III, n=42	
УЗИ в 12-13 недель	53	61	36	150
УЗИ в 20-21 недель	60	69	37	166
УЗИ в 28-32 недель	63	75	42	180
УЗИ в 36-40 недель	64	78	42	184
КТГ в 33-36 недель	59	76	40	175
КТГ в родах	64	78	42	184
Гистология плаценты	64	78	42	184

Беременным женщинам с 32-33-й недели гестации проводилась кардиотокография (КТГ) с целью своевременной диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы плода и выбора адекватной тактики терапии при необходимости, а также оптимальных сроков родоразрешения. Нами был проведен анализ кардиотокограмм, выполненных во время беременности, продолжительностью не менее 40 минут, а также во время родов для оценки признаков выраженности гипоксии плода. Поскольку в боль-

шинстве случаев использовали автоматизированную антенатальную КТГ, так как определенный субъективизм при визуальной оценке кардиотокограмм значительно снижает диагностическую ценность этого метода исследования, анализировали показатель STV (short-term variation) – разности между средними пульсовыми интервалами, зарегистрированными в течение предыдущего и последующего промежутка, равного 1/16 минуты. $STV > 4,5$ оценивалось как норма (отсутствие гипоксии), при $3,5 < STV < 4,5$ имелись признаки тканевой и метаболической гипоксии, и необходимо думать о смене тактики терапии и родоразрешения, при $STV < 3,5$ необходимо экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечения.

Неонатальный период с последующим наблюдением до одного года оценивался по историям развития новорожденных родильного стационара, историям болезней на этапах пребывания их в педиатрических отделениях (в реанимационном, отделении патологии новорожденных, первом и втором педиатрических отделениях). Последующая оценка психоневрологического и соматического статуса осуществлялась на основании повторных госпитализаций, консультативных приемов и наблюдений в условиях поликлиники.

Физическое развитие новорожденных оценивалось с учетом длины и массы тела, окружности головы и груди с последующим расчетом медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q1; Q3), которые сопоставлялись с таблицами центильного типа [20].

Неврологический статус оценивали синдромологически с учетом физиологических особенностей новорожденных и детей первого года жизни. Максимальная унификация и объективизация оценки психомоторного развития достигалась использованием количественных критериев [26]. В основу такой оценки был положен комплексный анализ развития ребенка на каждом месяце жизни с выделением ведущих узловых функций на каждом возрастном этапе.

Количественная оценка в каждый возрастной период проводилась на основе балльной системы (оптимальное развитие функции — 3 балла, ее отсутствие — 0 баллов) с учетом динамики нормального возрастного развития. Максимальная оценка по шкале возрастного развития соответствовала 30 баллам, в тоже время 27-29 баллов на одном возрастном этапе также расценивали как вариант возрастной нормы. При 23 – 26 баллов ребенка относили к безусловной группе риска; оценка 13 – 22 балла четко свидетельствовала о задержке развития; группу детей с оценкой ниже 13 баллов составляли больные с тяжелой общей задержкой развития в результате органического поражения ЦНС.

Таблица 2 – Объем выполненных инструментальных исследований у обследованного контингента детей в динамике наблюдения

Исследования	Группы			Всего n=184
	I, n=64 (50)*	II, n=78 (92)*	III, n=42	
Нейросонография	214	432	210	856
Электроэнцефалография	64	185	154	403
Транскраниальная доплерография церебральных сосудов	214	432	210	856
Электрокардиография	168	283	147	598
Эхокардиография	168	262	134	564
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	170	262	143	339
Ультразвуковое исследование почек	170	262	143	339

Примечание: * - число обследований в I и II группах приведено в двух вариантах в связи с выявлением после одного месяца жизни в первой группе 14 детей с ГИП ЦНС средней тяжести, которые были переведены во II группу.

Помимо клинической оценки неврологического статуса всем наблюдавшимся детям при рождении, в 1, 3, 6, 12 месяцев проводили инструментальное обследование (табл. 2), включавшее ультразвуковое исследование структур головного мозга через большой родничок (нейросонография, НСГ), транскраниальную доплерографию церебральных сосудов (ТКДГ), электро-

энцефалографическое исследование (ЭЭГ), осмотр окулиста, проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) гепато-билиарной системы, почек, по показаниям: компьютерное ЭЭГ – видеомониторирование, магнитно-резонансную томографию (МРТ) церебральных структур.

Динамическую нейросонографию через большой родничок проводили на ультразвуковой системе Siemens Acusonantes (USA) с помощью PH4-1 фазированного мультимодального секторного датчика с диапазоном частот 1-9 МГц и VIVID 3PRO (USA) секторальными датчиками с диапазоном частот 7,5 МГц (для новорожденных и детей до 3 мес.) и 5 МГц (от 3 месяцев и старше) путем последовательного получения сечений в коронарной и сагиттальной плоскостях по стандартным протоколам для верификации и наблюдения за процессами трансформации гипоксически-ишемических структурных повреждений головного мозга и оценки степени тяжести выявленных изменений.

Для определения степени расширения боковых желудочков использовали планиметрический метод с оценкой индекса Эванса, (Ватолин К.В., 2000), при этом единые критерии трактовки данных НСГ позволяли стандартизировать результаты и при оценке отдаленных исходов последствий перинатального поражения ЦНС.

С целью оценки церебральной гемодинамики использовалась доплерография среднемозговых артерий (АСМ) и вены Галена (ВГ). Исследование проводили на ультразвуковом аппарате «Aloka-SSD-1400» (Япония) методом дуплексного сканирования через большой родничок микроконвексным датчиком 5 МГц. Оценку показателей мозгового кровотока осуществляли в бассейне парных АСМ и базальных венах Розенталя (главных путях оттока крови от подкорковых структур и образований ствола мозга, впадающих в большую мозговую вену (вена Галена)). Данное исследование проводили на аппарате «Multi-Dop^RT2 версия DWL2.55a» (DWL Elektronische Systeme GmbH,

Германия) методом спектральной транскраниальной доплерографии через акустическое «височное окно» датчиком импульсного режима с частотой 2 МГц.

При доплерографии АСМ определяли максимальную систолическую (V_s , см/с) и конечную диастолическую (V_d , см/с) линейные скорости кровотока. В дальнейшем, вычисляли индекс резистентности (IR), используя формулу $IR = (V_s - V_d) / V_s$. IR отражает степень сопротивления току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования. На основании исследований, проведенных в НИИ акушерства и педиатрии, г. Ростова-на-Дону [6, 66] при сравнительном анализе IR в правой и левой АСМ статистически значимые различия между ними не обнаружены ($p > 0,05$), в связи с чем в работе представлены значения в правой АСМ.

Для определения материнского и плодового кровотока при УЗИ скринингах использовали пульсационный индекс (Pi), который вычисляется автоматически по формуле $Pi = (V_s - V_d) / V$, где V – средняя скорость кровотока (см/с). Для унификации данных показатели IR АСМ у обследованных детей путем математических расчетов были переведены в Pi. IR и Pi являются углонезависимыми показателями кровотока сосудистого сопротивления, следовательно они дают более точную оценку состояния кровотока на уровне микроциркуляторного русла, нежели определение только скоростей.

При доплерометрии глубоких вен головного мозга (вена Галена, базальные вены) определяли максимальную систолическую (V_s , см/с) линейную скорость кровотока, свидетельствующую об интенсивности венозного оттока в интракраниальных коллекторах.

Запись и анализ ЭЭГ проводились с использованием электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА21/26 «Энцефалан-131-03» (НПКФ «Медиком-МТД», г. Таганрог) по международной схеме «10–20» для моно- и биполярной записи. Рутинная ЭЭГ проводилась большинству обследованных. При оценке ЭЭГ учитывали, как качественные показатели основных ритмов (ре-

гулярность и форму, пространственно-временное распределение), так и количественные (частоту в секундах, амплитуду в мкВ, альфа-индекс в %), частотно-амплитудный анализ активности по каждому отведению. Вычислялись значения дельта-, тета-, бета-индексов. Принимая во внимание возраст обследованного контингента, во многих исследованиях применялась запись во сне. Видео-ЭЭГ мониторинг проводился целенаправленно только по показаниям, после рутинной ЭЭГ. Результаты ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга систематизировались согласно международной классификации нарушений ЭЭГ по Ludes H.O., Noachtar S. [133].

Для оценки морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы использовали ЭКГ и ЭхоКГ. Эхокардиографию проводили на ультразвуковом аппарате «Vivid-3 Pro» (General Electric, США) секторальным и микроконвексным датчиками с частотой 3–5 МГц в одномерном (М-модальном) и двухмерном режимах сканирования, а также методом цветового доплеровского картирования.

Иммуноферментный анализ (ИФА) включал определение концентрации в сыворотке крови ЕРО, VEGF и BDNF.

Исследование концентрации эритропоэтина в сыворотке крови проводили набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации эритропоэтина в сыворотке (плазме) крови Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ. Диапазон измерений 0-200 мМЕ/мл, чувствительность 0,5 мМЕ/мл.

Исследование уровня эритропоэтина в сыворотке крови определяли у всех детей при рождении (в пуповинной крови), на 5-6, 28-е сутки жизни.

В родильном зале сразу после рождения ребенка и пересечения пуповины, до рождения последа в пробирку с прокоагуляционным гелем с материнского остатка пуповины набирали 1-3 мл пуповинной крови из артерии и вены пуповины в отдельные пробирки. Пробирки с кровью отправляли в лабораторию, где их центрифугировали 10 минут при 1000-1500 об/мин, замораживали и впоследствии отправляли на анализ.

Метод определения концентрации эритропоэтина основан на «сэндвич»-варианте твердофазного ИФА. На 1-й стадии калибровочные образцы с известной концентрацией ЕРО и исследуемые образцы инкубируются в лунках стрипированного планшета с иммобилизованными поликлональными антителами к ЕРО. На 2-й стадии связавшийся в лунках ЕРО обрабатывают конъюгатом моноклональных антител к эритропоэтину. После удаления избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы «иммобилизованные поликлональные антитела – ЕРО-конъюгат» выявляют ферментативной реакцией пероксидазы с H_2O_2 в присутствии хромогена (тетраметилбензидина). Степень окраски пропорциональна концентрации ЕРО в исследуемых образцах.

После измерения величины оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация ЕРО в анализируемых образцах.

Расчет концентрации ЕРО производят согласно приведенным табличным данным в инструкции по применению в мМЕ/мл.

Определение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста осуществлялось методом ИФА с помощью коммерческих наборов фирмы RayBiotech (США). Диапазон обнаружения 10 пг/мл - 6000 пг/мл, чувствительность 10 пг/мл.

После подготовки всех необходимых реагентов, пипетируют 100 мкл стандартного раствора в микролунки с последующей инкубацией в течение 150 минут при комнатной температуре при легком встряхивании. Затем в каждую лунку добавляют по 100 мкл приготовленного антитела к биотину, а затем, после часовой инкубации при комнатной температуре, вносят 100 мкл раствора стрептавидина, и снова инкубируют в течение 45 минут. Далее добавляют в каждую лунку реагент TMB One-Step Substrate Reagent и развивается синее окрашивание, интенсивность которого пропорциональна количеству связанного VEGF. После завершения получасовой инкубации в каждую

лунку добавляют по 50 мкл стоп-раствора. Таким образом, энзиматическая реакция останавливается и цвет меняется с синего на желтый, а интенсивность цвета измеряется с помощью микропланшетного ридера при 450 нм. Результаты использовались для точного определения концентрации VEGF по табличным данным в инструкции (пг/мл).

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью тест-систем ChemiKine™ (Канада). Чувствительность метода 20 нг/мл.

С помощью системы анализа BDNF ChemiKine поликлональные антитела кролика, сгенерированные против BDNF человека, наносились на микропланшет и использовались для захвата BDNF из образца. Специфичные к BDNF, конъюгированные с биотином мышьиные моноклональные антитела обнаруживали захваченный BDNF. После добавления стрептавидин-фермента, субстрата и стоп-раствора определяли количество BDNF. Стандартная кривая демонстрировала прямую зависимость между оптической плотностью и концентрацией BDNF (то есть чем выше оптическая плотность, тем выше концентрация BDNF в образце). Концентрации BDNF также рассчитывались по приведенным табличным данным в инструкции по применению в нг/мл.

Учет реакции проводили на многофункциональном программируемом счетчике для иммунологических исследований с компьютером и программным обеспечением 1420 Multilabel Counter Victor (Финляндия).

Патологоанатомическое исследование плаценты. Сразу после разрешения родов совместно с акушером-гинекологом осматривалась плацента, заполнялось сопроводительное направление, и плацента отправлялась на патолого-анатомическое исследование в 100% родов. В патоморфологическую лабораторию плацента отправлялась в день родов в нефиксированном виде после заполнения направления (заведующий отделением – Мажугин В.Ю.).

Вырезку и анализ плацент проводил врач-патологоанатом в соответствии со стандартизованным протоколом. Анализы включали двухэтапное макроскопическое и гистологическое исследование. Макроскопическое исследование обычно проводили в течение 48 часов после поступления плаценты в лабораторию. Были отмечены размер и форма плаценты, длина пуповины и место ее введения. Плаценты фиксировали в 10% растворе формалина перед проведением гистологических анализов. После ускоренной проводки, основанной на применении карболового спирта, кусочки заливались в парафин, приготовленные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, азокармином по методу Маллори.

Для микроскопического исследования вырезались 4 образца (при необходимости – до 10-12), где визуализировались все структурные образования плаценты (пуповина, оболочки, хориальная и базальная пластины и ворсины всех генераций). Кроме того, были взяты образцы всех макроскопических очаговых аномалий, которые были оценены в отношении цвета, расположения и объема. Все образцы были отправлены на полное гистопатологическое исследование с акцентом на признаки хронической гипоксии.

2.4. Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MSeXcel 2019 (разработчик Microsoft, США), Statistica версии 12.5, (разработчик – IBM, США), SPSS27.001.

Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3), поскольку не подчинялись нормальному закону распределения. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей [39].

Пропуски данных результатов обследований матерей исследуемого контингента детей не позволяли применять большинство методов статисти-

ческого анализа, автоматизированных в специальных статистических программах. В связи с этим был применен метод автоматизированной импутации данных на этапе статистического исследования с целью уменьшения смещения в оценках показателей, обусловленных отсутствием данных или некорректными данными [62].

Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий. Проводился непараметрический корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена (r).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [17].

Для визуализации корреляционного анализа использовался пакет GraphViz 2.39, что позволяло более полно оценивать результаты анализа.

Также использовался метод «Деревья решений (decision trees)», являющийся одним из самых мощных средств решения задачи отнесения какого-либо объекта (строки набора данных) к одному из заранее известных классов. Целью данного метода служит определение значения выходной переменной в зависимости от заданных значений входных переменных (атрибутов, предикторов).

В последующем на основании метода ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с вычислением чувствительности и специфичности строили ROC-кривую для оценки диагностической ценности исследованных в работе маркеров. Поскольку ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров (истинноположительные) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (ложноотрицательное множество), определяли порог или точку отсечения (cut-off value), варьируя которой, получали то или иное разбиение на два класса.

ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

3.1. Состояние здоровья, течение беременности и родов у матерей обследованных групп детей

Отечественные и зарубежные экспериментальные и клинические исследования подтвердили связь между нарушениями развития плода и вредными воздействиями в период беременности. С целью выявления конкретных ситуаций проведен ретроспективный анализ материнской документации, включавший межгрупповое сопоставление возрастного состава заболеваемости, особенностей течения беременности и родов.

Установлено, что возраст матерей обследованных детей колебался от 18 до 46 лет, причем подавляющее большинство в каждой группе составляли женщины 26 - 29 лет, при этом во II и III группах возрастало число женщин старше 30, особенно старше 36 лет, одновременно со снижением числа матерей наиболее благоприятного детородного возраста (табл. 3).

Таблица 3 – Возрастной состав матерей обследованной группы детей

Возраст матерей	Группы детей						Всего n=184	
	I, n=64		II, n=78		III, n=42			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<18 лет	-	-	2	2,6	4	9,5	6	3,3
18–20 лет	14	21,9	6	7,7	4	9,5	24	13,0
21–25 лет	16	25,0	10	12,8	5	11,9	31	16,8
26–29 лет	20	31,2	24	30,8	8	19,0	52	28,3
30-35 лет	14	21,9	24	30,8	10	23,8	48	26,1
36-40 лет	-	-	8	10,3	7	16,7	15	8,2
> 40 лет	-	-	4	5,12	4	9,5	8	4,3
Первородящие	32	50,0	37	47,4	14	33,3	83	45,1
Возрастные первородящие	6	9,4	8	10,3	9	21,4	23	12,5

Примечание: % даны по отношению к количеству детей в группе.

Большинство детей I группы родились от 1-й беременности, в то время как во II и, особенно, III группах увеличивался процент повторнородящих (в III группе подавляющее большинство составили дети, рожденные от 3-й и более беременности, при этом роды в одинаковом проценте были первыми, вторыми или третьими).

Стоит обратить внимание на высокую заболеваемость матерей II и III групп, обусловленную генитальной и экстрагенитальной патологией. Соматическая патология была сочетанной и представлена преимущественно хронической патологией мочевыводящих путей и болезнями желудочно-кишечного тракта с достоверными отличиями во II и III группах ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4 – Характеристика состояния здоровья матерей обследованных групп детей

Заболевания матерей (нозологии)	Группы детей						Всего, n=184	
	I группа, n=64		II группа, N=78		III группа, n=42			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Экстрагенитальные:	32	50,0	125	160	107	254,8	264	143,5
Хронический пиелонефрит	2	3,1	19	24,4*	17	40,4*	38	20,7
Хронический гастрит, холецистит	6	9,4	32	41,0*	18	42,6*	56	30,4
Вегето-сосудистая дистония	4	6,3	24	30,8	12	28,6	40	21,7
Варикозная болезнь нижних конечностей	5	7,8	10	12,8	9	21,4	24	13,0
Избыточная масса тела/ ожирение 1-й степени	4	6,3	21	26,9	14	33,3	39	21,2
ОРВИ 1-й триместр беременности	3	4,7	20	25,6*	11	26,2*	34	18,5
ОРВИ 2-й триместр беременности	2	3,1	12	15,4	14	33,3*	38	20,7
ОРВИ 3-й триместр беременности	6	9,4	24	30,8*	12	28,6*	42	22,8
2. Генитальные:	30	38,5	89	114,1	75	178,6	194	105,4
Хронический метроэндометрит	3	4,7	10	12,8	18	42,9*	31	16,8
Хронический сальпингит	8	12,5	8	10,2	10	23,8	26	14,1
Кольпит	8	12,5	21	26,9	15	35,7	44	23,9
Дисбиоз влагалища	9	14	42	53,8*	27	64,3*	78	42,4
Миома матки	2	3,1	8	10,2	5	11,9	15	8,2

Примечание: % даны по отношению к количеству матерей обследованных детей в группе; * - статистически значимые различия с I группой ($p < 0,05$).

Следует обратить внимание, что матери I группы значительно в меньшем проценте случаев имели острые заболевания во время беременности (только в третьем триместре он повышался до 9,4%), в то время, как во II группе число женщин, перенесших ОРВИ колебалось от 15,4% во втором триместре до 30,8% в третьем. Женщины III группы детей на протяжении всей беременности имели высокую заболеваемость ОРВИ в наибольшей степени выраженную во втором триместре (33,3%). Наиболее часто генитальная патология имела место у матерей III группы в виде хронического метроэндометрита (42,9%) и сальпингита (23,8%).

В группах II и III увеличивается процент женщин, имевших отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, представленный предшествовавшими медицинским абортом (12,8% во II и 16,7% в III группах), неразвивающейся беременностью (3,8%; 7,1%), самоабортом (14,1%; 11,9%), выкидышем в поздних сроках (5,1%; 9,5%), мертворождением (1,3%; 2,4%) и внематочной беременностью (4,8%; 6,4%).

Осложнения беременности и родов имели место во всех группах, но четко в разы превышали таковые во II и III группах (табл. 5).

Определено, что среди осложнений беременности чаще регистрировалась угроза прерывания на всех сроках, причем достаточно высокий процент отмечался в I группе (20,3% в первом, 10,9% во втором, 9,4% в-третьем триместрах), что вероятно связано с тем, что в группу здоровых новорожденных первоначально вошли 64 ребенка. В ходе ретроспективного анализа медицинской документации матери и в последующем наблюдении за новорожденным была выделена подгруппа детей, угрожаемых по развитию неврологической патологии (n=40), 14 из которых в последующем переведены во II группу.

Статистически значимые различия по числу случаев угрозы прерывания беременности отмечались в 1-м и 3-м триместрах между I и III, II и III группами ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Структура патологии беременности и родов матерей
обследованных групп детей

Название нозологии	Группы детей						Всего, n=184	
	I группа, n=64		II группа, n=78		III группа, n=42			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Осложнения беременности:								
Угроза прерывания 1-й триместр	13	20,3	44	56,4	40	95,2 P _I =0,0042 P _{II} =0,0042	97	52,7
Угроза невынашивания 2-й триместр	7	10,9	34	43,6	25	59,5	66	35,6
Угроза невынашивания 3-й триместр	6	9,4	14	18,0	31	73,8 P _I =0,003 P _{II} =0,001	51	27,7
ИЦН	4	6,25	20	25,6	17	40,5	41	22,3
Анемия 1-й триместр	-	-	2	2,6	-	-	2	1,1
Анемия 2-й триместр	1	1,6	16	20,5	10	23,8	27	14,7
Анемия 3-й триместр	3	4,7	24	30,8	8	19,1	35	19,0
Ранний гестоз	10	15,6	36	46,2	24	57,1	70	38,0
Поздний гестоз:								
- Артериальная гипертензия	11	17,2	44	56,4	28	66,7	83	45,1
- Отеки	2	3,1	10	12,8	2	4,8	14	7,6
- Протеинурия	-	-	14	18,0	8	19,1	22	12,0
- ПЭ легкой степени	-	-	6	7,7	4	9,52	10	5,4
- ПЭ средней степени	-	-	-	-	2	4,8	2	1,1
ФПН:								
- компенсация	4	6,3	32	43,6 P _I =0,001	26	61,9 P _I =0,001	62	33,7
- субкомпенсация	-	-	2	2,6	1	2,4	3	1,6
- декомпенсация	-	-	2	2,6	2	4,8	4	2,2
Преждевременное созревание плаценты	5	7,8	26	33,3	22	52,4	53	28,8
НМПГ 28-32 недели	3	4,7	37	47,4	26	61,9 P _I =0,017	67	36,4
НМПГ 36-40 недели	5	7,8	32	41,0 P _I =0,007	18	42,9 P _I =0,007	51	29,9
СЗРП	-	-	13	16,7	8	19,0	21	11,4
2. Осложнения родов: со стороны матери:								
Слабость родовой деятельности	1	1,6	4	5,1	3	7,1	8	4,3
Дискоординация родовой деятельности	-	-	6	7,7	2	4,8	8	4,3
Быстрые и стремительные роды	3	4,7	9	11,5	7	16,7	19	10,3
Дородовое излитие ОПВ	2	3,1	10	12,8	8	19,1	20	10,9
со стороны плода:								
Выход мекония в АЖ: - без изменения ЧСС плода	1	1,6	6	7,7	6	14,3	13	7,1

Продолжение таблицы 5

- с ↑ЧСС плода	-	-	4	5,1	5	11,9	9	4,9
Неправильное вставление плода	-	-	2	2,6	3	7,1	5	2,7
Тазовое предлежание / тазово-ножное/ ножное	6	9,4	15	19,2	8	19,0	29	15,7
Крупный плод	2	3,1	4	5,1	3	7,1	9	4,9
Обвитие пуповиной	10	15,6	34	43,6	28	66,7	72	39,1
Акушерские пособия и оперативные вмешательства:								
Родовозбуждение и родостимуляция	4	6,3	7	9,0	9	21,4	20	10,9
Кесарево сечение:								
- плановое	17	26,5	17	21,8	7	16,7	41	22,3
- экстренное	1	1,6	11	14,1	8	19,0	20	10,9
Вакуумэкстракция	1	1,6	3	3,8	2	4,8	6	3,3
Наложение щипцов	-	-	1	2,56	1	2,4	2	1,1

Примечание: % даны по отношению к количеству матерей обследованных детей в группе; P_1 – статистически значимые различия с I группой; P_{II} – статистически значимые различия между II и III группами.

Наиболее частыми осложнениями беременности матерей II и III групп также были: артериальная гипертензия (56,4% и 66,7%), компенсированная ФПН (43,6% и 61,9%), преждевременное созревание плаценты (33,3% и 52,4%), НМПГ в 28-32 недель (47,4% и 61,9%) и в 36-40 недель (41,0% и 42,9%), по данным доплерометрии, что вполне закономерно повлекло за собой развитие перинатальной гипоксии средней и тяжелой степени тяжести.

Во II и III группах у 9,0% и 9,5% рожениц имели место пограничные значения КТГ ($3,5 < STV < 4,5$), свидетельствовавшие о развивающейся тканевой и метаболической гипоксии плода, а в 7,7% во – II и 11,9% случаях в III группе значения STV были $< 3,5$, что потребовало экстренного родоразрешения путем кесарева сечения.

3.2. Клиническая характеристика периода новорожденности обследованных детей

Патологические процессы, затрагивающие плаценту, имели большое влияние на общую функцию кровообращения плода и, в частности, на приток

крови к ЦНС. Точно так же проблемы кровообращения у плода приводили к повреждению плаценты, что могло еще больше усугубить дисфункцию органов плода. Учитывая критический характер плаценты, неудивительно, что существовал большой плацентарный резерв для сохранения функции перед лицом проблем с благополучием плода. Тем не менее, этот резерв часто значительно снижался или подавлялся плацентарными поражениями, и эти процессы также сами по себе могли быть основными медиаторами перинатального повреждения головного мозга [28, 44, 156].

Поэтому, было вполне закономерно, ожидать зависимость между тяжестью поражения и гемодинамическими изменениями маточно- и фето-плацентарного комплексов. Вышеуказанное находит свое отражение в объективном разделении обследуемых групп детей по тяжести гипоксического поражения уже с рождения.

Разброс баллов, представленный в таблице 6, был наименьшим в I группе с колебанием 7-8 на первой минуте и 8-9 – на пятой, причем состояние более 70% детей на первой минуте оценивалось на 8 баллов.

Таблица 6 – Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни
(Me [Q1; Q3])

Показатель	Группы детей					
	I группа, n=64		II группа, n=78		III группа, n=42	
	1'	5'	1'	5'	1'	5'
Баллы	8 [7; 8]	9 [8; 9]	7 [6; 8]	8 [7; 8]	5 [3; 6]	6 [5; 6]

Примечание: При анализе показателей определяются значимые различия между I-й и II, I и III, II и III группами на 1-й и 5-й минутах ($p=0,002$ на 1-й мин между I и II группами, в остальных случаях $p=0,0001$).

Оценка по шкале Апгар существенно отличалась по группам, о чем свидетельствовали значимые отличия на 1-й и 5-й минутах во II и III группах по сравнению с I. Примечательно, что во II группе каждый третий ребенок

родился в среднетяжелом состоянии (легкой асфиксии), а каждый тринадцатый в тяжелом с некоторым улучшением на 5-й минуте. Тем не менее, состояние большинства (60,3%) новорожденных при рождении было оценено удовлетворительным, что в отдельных наблюдениях несоответствовало тяжести развившейся в последующем неврологической симптоматики. В III группе уже на 1-й минуте состояние преобладающего большинства оценивалось как тяжелое (64,9%), причем каждый пятый из них родился в крайне тяжелом состоянии (12% от общего числа в группе), как правило, сохранявшемся к 5-й минуте. Тяжесть состояния в первые дни жизни существенно определяли нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы, сохраняющиеся фетальные коммуникации, транзиторная дисфункция миокарда, развитие сердечно-легочной недостаточности на фоне ГИП ЦНС, дыхательные расстройства центрального генеза и незрелость плода к моменту рождения.

Одним из проявлений незрелости новорожденного являются параметры физического развития, которые у обследованных детей представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Физическое развитие новорожденных (Me [Q1;Q3])

Группы	Масса тела (г)	Длина тела (см)	Окружность груди (см)	Окружность головы (см)
Здоровые, n=64	3550,0 [3100,0;3750,0]	51,0 [49,0;52,0]	34,0 [34,0;35,0]	35,0 [35,0;36,0]
ЦИ II, n=78	3150,0 [2900;3525,0] $P_I=0,046$	51,0 [50,0;51,0]	34,0 [33,0;34,0]	35,0 [34,0;35,0] $P_I=0,002$
ЦИ III, n=42	3000,0 [2570,0;3300,0] $P_I=0,009$	49,0 [49,0;51,0]	33,0 [33,0;34,0] $P_I=0,001$	34,0 [32,0;35,0] $P_I=0,0001$

Примечание: P_I – статистически значимые различия по сравнению с I группой; I группа – здоровые; II и III группы – дети с церебральной ишемией II и III степени (ЦИ II и III), соответственно.

Анализируя данные таблицы 7, можно констатировать, что дети II и III групп имели статистически значимо меньшую массу, окружность головы и груди при рождении по сравнению с I группой. Это объясняется тем, что 19,2% и 38,1% детей имели задержку внутриутробного развития, преимущественно по гипотрофическому типу, которые были прогнозируемы в связи с плацентарной дисфункцией, подтвержденной результатами УЗИ в третьем триместре беременности и патологоморфологическим исследованием плацент.

Дети с крупной массой (> 4000,0 г) выявлялись во II и III группах как единичные находки, что можно объяснить исключением из обследования детей, матери которых имели эндокринную патологию.

Хроническая антенатальная гипоксия, осложнения родов также отражались и на процессах адаптации новорожденных к условиям внеутробной жизни (табл. 8).

Таблица 8 – Особенности адаптации обследованных новорожденных

Критерии адаптации новорожденных	I группа, n=64		II группа, n=78		III группа, n=42		Всего, n=184	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Максимальная убыль первоначальной массы:								
- <6%	35	54,7	18	23,1	15	35,7	68	37,0
- 6–10%	27	42,2	51	65,4	19	45,2	97	52,7
- >10%	2	3,1	9	11,5	8	19,0	19	10,3
Восстановление первоначальной массы:								
- к 6-10-му дню	62	96,8	70	89,7	35	83,3	167	90,8
- к 2-3-м неделям	2	3,1	8	10,3	7	16,7	17	9,2
Токсическая эритема	11	17,2	28	35,9	12	28,5	51	27,7
Нагрубание молочных желез	13	20,3	25	32,1	8	19,0	46	25,0
Транзиторная гипертермия	2	3,1	5	6,4	5	11,9	12	6,5
Затянувшаяся желтуха	5	7,8	13	16,7	-	-	18	9,8
Длительное заживление пупочной ранки	-	-	4	5,1	3	7,1	7	3,8

Примечание: % даны по отношению к количеству детей в группе.

Убыль первоначальной массы тела у всех детей максимально отмечалась на 3-4-й, реже на 5-й день жизни. У здоровых новорожденных при благополучном течении беременности и родов в оптимальных условиях вскармливания и выхаживания потеря массы, обычно, не превышала 6%. Стоит обратить внимание, что у большинства новорожденных II и III групп потеря массы составляла 6-10% (65,4% и 45,2%, соответственно). Убыль массы более 10% отмечалась у каждого пятого в группе тяжелых детей и практически у каждого девятого в группе среднетяжелых.

Восстановление первоначальной массы у преобладающего количества детей завершилось к концу первой недели жизни (96,8%; 89,7%; 83,3%), что среди детей с выраженной неврологической симптоматикой вероятно объясняется проводимой с первых суток, а иногда и часов, жизни инфузионной терапией и парентерального питания. В единичных случаях восстановление массы продолжалось до конца неонатального периода.

Наиболее встречаемыми пограничными состояниями у обследованных групп детей явились: токсическая эритема, с превалированием во II группе (17,2%; 35,9%; 28,5%); половой криз с проявлениями чаще в виде нагрубания молочных желез, милиа (20,3%; 32,1%; 19,0%); гипертермия на 3-5-й день жизни вследствие нарушения теплового баланса (3,1%; 6,4%; 11,9%). Гипербилирубинемия выше 220 мкмоль/л отмечалась у детей II и III групп примерно в равном проценте случаев (46,2% и 45,2%), причем затянувшаяся желтуха имела место у каждого шестого во II группе и отсутствовала в III, что также возможно обусловлено инфузионной терапией.

Клинические проявления церебральной патологии у обследованного контингента детей имели выраженные отличия, и определялись степенью тяжести общего состояния и выраженностью повреждения головного мозга (табл. 9).

Таблица 9 – Структура неврологической патологии у новорожденных
II и III групп

Неврологические синдромы	Группы детей			
	II группа, n=78		III группа, n=42	
	абс.	%	абс.	%
Синдром угнетения, в том числе прекоматозное состояние	26	33,3	17	40,5
Синдром возбуждения	35	44,9	8	19,0
Судорожный синдром	7	9,0	12	28,6
Страбизм	43	55,1	24	57,1
Нистагм	32	41,0	17	40,5
Центральный парез n.facialis	2	2,6	2	4,8
Тремор конечностей	48	61,5	19	45,2
Синдром гемоликвородинамических нарушений	18	23,1	7	16,7
Гидроцефальный синдром в стадии суб- и компенсации	4	5,2	3	7,1
Синдром мышечной гипотонии	33	42,3	34	81,0
Синдром мышечного гипертонуса	35	44,9	8	19,0
Синдром пирамидной недостаточности	44	56,4	32	76,2
Синдром вегето-висцеральных дисфункций	54	69,2	30	71,4

Примечание: % даны по отношению к количеству детей в группе.

В раннем неонатальном периоде состояние детей I группы расценивалось как удовлетворительное, что позволило отнести их всех в группу здоровых, однако, согласно анализу материнского анамнеза, 40 из них были отнесены в группу угрожаемых. Более того, у половины из них (47,5%) отмечалась плавающая неврологическая симптоматика в виде преходящего косоглазия или эпизодически плавающих движений глазных яблок, нестойкого тремора, снижения или повышения мышечного тонуса, снижения амплитуды периостальных рефлексов, рефлексов Галанта, Моро, опоры и шагового. Эти симптомы, как правило, нарастали ко 2-3-м суткам и несколько угасали к концу первой недели, в связи с чем были расценены как транзиторная неврологическая дисфункция. Несмотря на клиническое благополучие к моменту

выписки из роддома, у 21,9% детей I группы к концу первого месяца жизни имела место манифестация ГИП ЦНС.

В раннем неонатальном периоде у обследованных III группы чаще диагностировались синдром угнетения и судорожный синдром по сравнению с таковыми во II группе (33,3% и 40,5%; 9,0% и 28,6%) как проявления более выраженного поражения. В тоже время, синдром возбуждения по частоте превалировал в группе среднетяжелых более, чем в 2 раза (44,9% и 19,0%). Нистагм, альтернирующее косоглазие, тремор конечностей в обеих группах встречались почти с одинаковой частотой, что является неспецифическим ответом «незрелого» мозга на повреждающее воздействие.

У 69,2% и 71,4% детей II и III групп, соответственно, диагностировали синдром вегето-висцеральных дисфункций, который ассоциировался с множеством полиморфных симптомов, в первую очередь со стороны кожных покровов: выраженный красный или белый дермографизм, «мраморный» рисунок, периорбитальный или периоральный цианоз, акроцианоз, гипергидроз общий, ладоней и стоп. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта проявлялись в виде дискинезий по гипомоторному или гипермоторному типу, спазма или излишнего расслабления сфинктеров пищеварительной системы, что приводило к нарушению моторики желудочно-кишечного тракта, частым срыгиваниям, неустойчивому стулу. К вегето-висцеральным нарушениям относили также эпизоды учащения дыхания до 55–60 в минуту, тахи- или брадикардии, расстройства терморегуляции в виде неинфекционного суб- или фебрилитета.

Функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, как одной из наиболее совершенных систем человеческого организма, играющей значительную роль в адаптации при любых патологических состояниях, регистрировались у 9,8% детей 1Б подгруппы, 30,8% и 64,3% детей II и III групп в виде приглушенности тонов сердца, пароксизмальной тахикар-

дии, дыхательных тахиаритмий, систолического шума различной интенсивности.

3.3. Особенности нейросонограммы у новорожденных и детей первого года жизни в зависимости от тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга

Нейросонография (НСГ) является важным методом визуализации, позволяющим через естественные акустические окна оценить состояние структур головного мозга, паренхимы, ликворных путей. Это традиционное обследование всех детей, особенно родившихся от матерей с отягощенным акушерским анамнезом, осложнениями беременности и родов, травмами головного мозга. Во многих случаях это безопасная и экономичная альтернатива магнитно-резонансной и компьютерной томографии [58, 67, 140].

При обследовании детей I группы в раннем неонатальном периоде ультразвуковые паттерны повреждения ЦНС были незначительными. Представляет интерес, что в подгруппе 1А только у 2 детей (8,3%) имело место локальное повышение эхогенности паренхимы, а в подгруппе 1Б нейросонографические изменения были представлены в значительно большем числе проявлений, среди которых наиболее часто отмечены локальное повышение эхогенности паренхимы мозга и сосудистых сплетений. Анализ индивидуальных случаев этой подгруппы определил, что большинство НСГ-изменений были сопоставимы с новорожденными, сохранившими в постнеонатальном периоде неврологическую симптоматику, и вошедшие в связи с этим в II группу (14 человек) (табл. 10).

Во II и III группах клинические и нейровизуализационные паттерны повреждения головного мозга чаще были сочетанными, отличаясь комплексностью при вариабельности сочетаний.

Таблица 10 – Нейросонографические паттерны в неонатальном периоде
(n=184)

Ультразвуковая семиотика поражения головного мозга	Группы детей							
	IA, n=24		IB, n=40		II, n=78		III, n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I. Нарушение ликвородинамики:								
1. Расширение боковых желудочков:								
- симметричное	-	-	-	-	5	6,4	6	14,3
- асимметричное	-	-	2	5,0	8	10,3	10	23,8
2. Увеличение желудочкового индекса	-	-	-	-	4	5,1	5	11,9
3. Расширение межполушарной щели и субарахноидального пространства	-	-	-	-	3	3,8	4	9,5
II. Признаки ишемических нарушений:								
1. Изменение сосудистых сплетений (неровность контура, повышение эхогенности, расширение)	-	-	6	15,0	23	29,5	14	33,3
2. Локальное повышение эхогенности паренхимы мозга	2	8,3	7	17,5	32	41,0	19	45,2
3. Диффузное повышение эхогенности паренхимы	-	-	-	-	-	-	8	19,0
III. Внутричерепные кровоизлияния:								
1. Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени	-	-	-	-	7	9,0	5	11,9
2. Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени	-	-	-	-	1	1,3	3	7,1
3. Внутрижелудочковое кровоизлияние III степени	-	-	-	-	-	-	3	7,1

Примечание: % даны по отношению к количеству детей в группе.

Локальное повышение эхогенности паренхимы мозга определялось у 41,0% и 45,2% новорожденных в группах детей со среднетяжелым и тяжелым перинатальным поражением. Важно отметить, что в III группе почти у каждого пятого новорожденного отмечались признаки выраженного отека го-

ловного мозга («задавленность» боковых желудочков, снижение дифференцировки мозговых структур, сглаженность борозд и извилин, признаки гиперперфузии головного мозга), после разрешения которого в течение 2-3-х недель сохранялись изменения паренхимы мозга в виде снижения дифференцировки и диффузного повышения эхогенности паренхимы мозга и базальных ганглиев с последующим формированием множественных кист.

Повышение эхогенности сосудистых сплетений, их неровный контур и расширение визуализировались в большом проценте случаев, особенно в группе детей с тяжелым поражением головного мозга (15,0; 29,5; 33,3%).

Регистрация вентрикуломегалии в раннем неонатальном периоде является одним из важных нейровизуализационных паттернов хронической тяжелой антенатальной гипоксии (16,7% и 38,1%). Можно полагать, что статистически значимое увеличение размеров передних рогов и тел боковых желудочков плода имело прямую зависимость от степени тяжести фетоплацентарной недостаточности. Вероятно, этим обусловлено увеличение кровенаполнения бассейнов мозговых сосудов плода, приводящее в последующем к развитию гидроцефального синдрома в перинатальном периоде [2].

Геморрагические поражения головного мозга регистрировались только в группах детей с клиническими проявлениями гипоксически-ишемической травмы, причем во II группе преобладали внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени (9,0%) и полностью отсутствовали ВЖК III степени. В III группе в отделении реанимации у 7,1% детей регистрировались ВЖК III степени, отдаленными последствиями которых явились тяжелые инвалидизирующие состояния.

Характер поражения головного мозга зависит от тяжести перинатальной гипоксии, а также от степени зрелости ребенка во время действия повреждающего фактора, что не всегда напрямую связано с гестационным возрастом и может быть сопоставимо с изменениями у детей с СЗРП. Вышеуказан-

ное подтверждается полученными НСГ-данными о регистрации ВЖК II-III степени у детей со средне- и тяжелыми нарушениями.

Ультразвуковая семиотика поражения головного мозга в динамике наблюдения на первом году жизни напрямую зависела от тяжести перинатальной гипоксии.

Изменения мозговой ткани, диагностируемые в первые дни жизни, такие, как повышение эхогенности паренхимы, перивентрикулярная ишемия и отек паренхимы, обладают быстрым регрессом с возникновением уже на 2-3-м месяцах жизни других нейросонографических признаков перинатальных гипоксически-ишемических нарушений.

ВЖК I степени, как наиболее легкая форма геморрагического поражения, определялось во II и III группах, в виде субэпендимальной гематомы под эпендимой наружной стенки бокового желудочка без его увеличения, между головкой и телом хвостатого ядра, в равных случаях одно- и двухстороннее, сохранявшейся в течение 2-3 месяцев, меняясь по структуре и уменьшаясь в размерах с последующим исчезновением или образованием субэпендимальной псевдокисты.

При ВЖК II степени, наряду с вышеуказанным, определялись гиперэхогенные структуры, связанные с сосудистыми сплетениями и деформирующие их (расширенные, асимметричные, с неровными контурами глыбчатые сосудистые сплетения) с дополнительным исчезновением каудоталамической вырезки за счет дополнительных эхосигналов от сгустка крови.

В III группе 7,1% детей регистрировались ВЖК III степени, как признак тяжелого ишемически-геморрагического поражения у доношенных детей со ЗВУР. Гиперэхогенные структуры (сгустки крови) наблюдались в расширенных боковых желудочках, преимущественно с двух сторон, рассасывание сгустков происходило, в среднем, в течение 5-6-ти недель с последующим расширением желудочковой системы разной степени выраженности.

ВЖК чаще сочетались с расширением межполушарной щели и единичными субэпендимальными псевдокистами.

В динамике наблюдения большое число субэпендимальных кист в каждой из групп (6,4% и 16,7%), являющиеся следствием ишемических кровоизлияний редуцировались к 6-9-му месяцам жизни.

Особую подгруппу составили 4 детей (9,5%) III группы с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ), проявляющейся на НСГ в виде мелких очагов коагуляционного (сухого) некроза в симметричных отделах перивентрикулярных зон больших полушарий на расстоянии 3-6 мм от эпендимы боковых желудочков. У данной подгруппы детей в дальнейшем развились тяжелые формы поражения ЦНС в виде спастических форм детского церебрального паралича (ДЦП).

Таким образом, структурные изменения головного мозга, выявляемые при динамическом НСГ-обследовании, претерпевали существенную трансформацию, что в отдельных случаях изменяло наши представления о тяжести перенесенного перинатального поражения ЦНС.

3.4. Состояние детей обследованных групп на первом году жизни

Результаты проведенных дополнительных методов исследования у изучаемого контингента детей при рождении и в динамике наблюдения были сопоставлены не только с нарушениями психомоторного развития, но физического и соматического здоровья.

Психомоторное развитие определялось количественным методом по шкале Л.Т. Журбы и Е.В. Мастюковой (табл. 11).

Установлены значимые различия балльной оценки психомоторного развития во все сроки наблюдения по сравнению с I группой, а также между II и III группами с высоким уровнем достоверности ($p=0,0001$), что отражает объективность оценки с помощью данных шкал.

Таблица 11 – Динамика психомоторного развития детей обследованных групп на первом году жизни (Me [Q1; Q3]) *

Возраст	Группы		
	I группа, n=64/50	II группа, n=78/92	III группа, n=42
1-я неделя	27 [24;28]	23 [21;24]	14 [12;16]
1 месяц	27 [26;28]	22 [19;22,5]	15 [14;17]
3 месяца	28 [27;28]	21,5 [19;23]	16 [13;17]
6 месяцев	28 [28;29]	22 [20;24]	16 [13;18]
12 месяцев	28 [28;29]	23 [21;24,5]	16 [13;18]

Примечание: * – количественные оценки психомоторного развития по 30-балльной шкале Л.Б. Журбы и Е.А. Мастюкова [26].

У детей I группы разброс баллов варьировался от 27 до 29, что рассценивалось как вариант нормы, причем на 1-й неделе нижняя граница смещалась до 23 баллов за счет группы угрожаемых детей.

Потеря 2-3 баллов на протяжении года в этой группе происходила в основном за счет незначительного изменения мышечного тонуса в виде легкого увеличения или уменьшения сопротивления пассивным движениям, не влияющим на их объем, несколько сниженной коммуникабельности. В последующие возрастные этапы все дети I группы имели достаточно высокие баллы, что также отражалось в отсутствии неврологической симптоматики у данного контингента, адекватного уровня физического, психомоторного и предречевого развития.

Низкие баллы по оценочным таблицам, особенно у детей III группы, обусловлены детьми с тяжелыми поражениями ЦНС в неонатальном периоде с последующим формированием ДЦП к 1-1,5 лет. В связи с чем в возрасте 12 месяцев задержка моторного и психо-речевого развития проявлялась в виде малоактивного лепета или речи на уровне звуков с неадекватной реакцией на

речевое общение, слабовыраженных подражательных движений или их отсутствие, отсутствия избирательного отношения к окружающим, выраженного нарушения мышечного тонуса с ограничением или, наоборот, увеличением объема пассивных движений с нарушением манипулятивной деятельности и моторных навыков.

Катамнестическое наблюдение выявило, что у 15,2% детей II группы к возрасту одного года полностью регрессировала неврологическая симптоматика. Сохранявшиеся клинические проявления концу первого года жизни трансформировались в большей частоте случаев в синдром минимальной мозговой дисфункции, который встречался почти у каждого третьего пациента, чаще сочетаясь с расстройством автономной нервной системы (33,7%, в виде частых срыгиваний, дисфункции кишечника, сниженного аппетита, неудовлетворительной прибавки веса у таких детей), синдромом гиперактивности и гипервозбудимости (21,8%).

Синдром минимальной мозговой дисфункции резидуально-органического генеза в III группе регистрировался к году лишь у 19,0% детей, причем значительно чаще сочетаясь с задержкой преречевого и статомоторного развития, синдромом гиперактивности и гипервозбудимости, гемодинамическими нарушениями, расстройством автономной нервной системы в разных сочетаниях.

С нарастанием тяжести поражения, увеличивалась частота тяжелых форм моторного развития, с формированием, к 1-1,5 годам различных форм детского церебрального паралича (спастический тетрапарез (1 и 4 ребенка соответственно), гемипарез (2 и 3), только в III группе – спастическая диплегия у одного ребенка и у двоих атонически-астатическая форма). Симптоматическая эпилепсия, парциальные пароксизмы с последующей генерализацией, дебютировала на первом году жизни у 14,3% детей III группы и чаще сочеталась со спастическим тетрапарезом (9,5%) (табл. 12).

Таблица 12 – Проявления церебральных нарушений в возрасте одного года у детей со среднетяжелым и тяжелым поражением

Неврологические проявления	II группа, n=92	III группа, n=42
Отсутствие неврологической симптоматики	14 (15,2%)	-
Синдром минимальной мозговой дисфункции	26 (28,3%)	8 (19,0%)
Задержка предречевого развития	24 (26,1%)	25 (59,5%)
Расстройство автономной нервной системы	31 (33,7%)	27 (64,3%)
Гиперактивность и гипервозбудимость	20 (21,8%)	16 (38,1%)
Синдром гемодинамических нарушений	24 (26,1%)	18 (42,9%)
Нарушения моторного развития	38 (41,3%)	31 (73,8%)
Темповая задержка моторного развития	28 (30,4%)	17 (40,5%)
Детский церебральный паралич:	1 (1,1%)	4 (9,5%)
- спастический тетрапарез		
- гемипарез	2 (2,2%)	3 (7,1%)
- спастическая диплегия	-	1 (2,4%)
- атонически-астатическая форма	-	2 (4,8%)
Симптоматическая эпилепсия	-	6 (14,3%)
Психомоторное развитие в баллах*	23 [21;24,5]	16[13;18]

Примечание: * – количественные оценки психомоторного развития по 30-балльной шкале Л.Б. Журбы и Е.А. Мастюковой [26].

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Аntenатальные предикторы, опосредующие развитие гипоксически-ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного, представлены значительным числом факторов, среди которых возраст и заболеваемость матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности и родов, в том числе гестоз, угроза прерывания и невынашивания, фето-плацентарная недостаточность. Каждый из них в зависимости от степени выраженности, начала воздействия и его продолжительности вносит определенный вклад в развитие и неблагоприятные последствия ante- и перинатальной церебральной патологии.

В числе выявленных предикторов наиболее значимо влияющими на снижение адаптивности и резистентности сосудистой системы мозга в ante- и раннем постнатальном периоде явились изменения кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. Выявленные доплерометрические данные отражают патологические процессы, формирующиеся при различных осложнениях беременности, нарушающие формирование плаценты и имеющие большое влияние на общую функцию кровообращения плода и, в частности, кровотока в ЦНС. Точно так же возникающие проблемы с кровообращением у плода могут привести к повреждению плаценты и еще больше усугубить дисфункцию органов плода.

Общепризнанное мнение о сохраняющейся частоте перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у плода и новорожденного в сопоставлении с выявленным в настоящем исследовании высоким процентом тяжелых церебральных нарушений и их последствий, в том числе инвалидизирующего характера, а в ряде случаев несоответствие тяжести по-

ражения относительно «благоприятному» течению беременности и родов, определили целесообразность углубленного изучения нарушений гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» как одного из значимых антенатальных предикторов ГИП ЦНС.

4.1. Кровоток в системе «мать-плацента-плод» на разных сроках гестации у матерей обследованного контингента детей

Допплерометрическое исследование является основным методом изучения гемодинамики в системе «мать-плацента-плод», которое позволяет неинвазивно, объективно, наиболее точно и экономически доступно оценить состояние кровотока в сосудах плаценты и плода [13, 38, 49].

Именно показателями гемодинамики фето-плацентарного комплекса обусловлены патоморфологические изменения в материнской и/или плодовой частях плаценты, которые являются основным фактором хронической антенатальной гипоксии плода [19, 21, 24, 36, 38], но на начальных этапах нивелируются за счет активации компенсаторных механизмов защиты (табл. 13-14).

При анализе показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса (табл. 13) обнаружено, что у беременных в I клинической группе динамика показателей маточного и плодового кровотока соответствовала данным нормативных процентильных таблиц (М.В. Медведев, 1996-2016). Определено, что показатели P_i маточных сосудов в первом триместре более чем на половину (на 66,1 и 65,7% по AUD и AUS, соответственно) превышали значения перед родами.

Таким образом, постепенное снижение кривых скоростей кровотока (КСК) свидетельствовало о снижении суммарного периферического сосудистого сопротивления (ПСС) в резервных капиллярах материнской части плаценты.

Таблица 13 – Показатели доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов на разных сроках гестации у матерей I группы (Me [Q1;Q3])

Показатели кровотока	Гестационный срок			
	12-13 нед.	20-21 нед.	28-32 нед.	36-40 нед.
Pi AUD	1,65 [1,49;1,85]	1,24 [0,85;1,49]	0,54 [0,48;0,7]	0,56 [0,5;0,64]
Pi AUS	1,75 [1,21;1,78]	1,37 [0,77;1,71]	0,64 [0,55;0,82]	0,6 [0,49;0,76]
Pi AUM	-	1,25 [0,93;1,35]	0,93 [0,7;1,07]	0,9 [0,85;0,98]
Pi ACM	-	1,43 [1,36;1,58]	1,87 [1,55;2,07]	1,75 [1,56;1,82]

Примечание: Pi – пульсационный индекс; AUD – правая маточная артерия; AUS – левая маточная артерия; AUM – пупочная артерия; ACM – средняя мозговая артерия.

Кроме того, регистрировалась асимметрия показателей справа и слева: значения Pi AUD в подавляющем большинстве случаев были ниже, чем в левой. Феномен асимметрии кровотока обусловлен тем, что у подавляющего большинства беременных обнаруживалось правостороннее и амбилатеральное расположение плаценты [11, 29].

В динамике беременности определяется также и снижение показателей Pi AUM, что отражает процесс адаптации плаценты к росту плода. В третьем триместре значительно увеличивается потребность в кислороде, что осуществляется неуклонным снижением сопротивления кровеносных сосудов.

Приведенные в таблице 14 данные маточно-плацентарного кровотока показывают, что у матерей II группы обследованных детей динамика показателей гемодинамики несколько отличалась. Во-первых, начиная уже с первого триместра беременности показатели маточного кровотока были выше, чем у матерей I группы. Во-вторых, наблюдалась симметрия в численных значениях кровотока справа и слева.

Таблица 14 – Показатели доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов на разных сроках гестации у матерей II группы (Me [Q1;Q3])

Гестационный срок	12-13 нед.	20-21 нед.	28-32 нед.	36-40 нед.
Pi AUD	1,72 [1,6;1,82]	1,46 [0,95;1,69]	0,70 [0,52;0,8]	0,68 [0,59;0,87]
Pi AUS	1,88 [1,41;1,88]	1,57 [0,79;1,87]	0,77 [0,58;1,06]	0,7 [0,5;0,87]
Pi AUM	-	1,44 [1,13;1,53]	1,03 [0,66;1,14]	0,9 [0,78;1,05]
Pi ACM	-	1,63 [1,35;1,73]	1,87 [1,71;2,11]	1,78 [1,65;1,9]

Примечание: Pi – пульсационный индекс; AUD – правая маточная артерия; AUS – левая маточная артерия; AUM – пупочная артерия; ACM – средняя мозговая артерия.

Показатели доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов на разных сроках гестации у матерей III группы, как и во II, свидетельствуют о повышении средних значений по сравнению с нормой (табл. 15).

Таблица 15 – Показатели доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов на разных сроках гестации у матерей III группы (Me [Q1;Q3])

Гестационный срок	12-13 нед.	20-21 нед.	28-32 нед.	36-40 нед.
Pi AUD	1,84 [1,36;1,88]	1,66 [0,71;1,89]	0,72 [0,65;0,93]	0,72 [0,65;0,92] P _I =0,003
Pi AUS	1,97 [1,46;2,06]	1,62 [0,81;1,87]	0,86 [0,63;1,13]	0,84 [0,5;0,9] P _I =0,02
Pi AUM	-	1,53 [1,05;1,67]	1,18 [0,6;1,22]	1,1 [0,9;1,13]
Pi ACM	-	1,63 [1,26;1,89]	1,91 [1,72;2,35]	1,88 [1,71;2,08]

Примечание: Pi – пульсационный индекс; AUD – правая маточная артерия; AUS – левая маточная артерия; AUM – пупочная артерия; ACM – средняя мозговая артерия; P_I – статистически значимые различия по сравнению с I группой.

Установлены статистически значимые различия скоростей кровотока по правой (AUD) и левой (AUS) маточным артериям в 36-40 недель в сравнении с контролем ($p=0,003$; $p=0,02$). У каждой шестой женщины регистрировалась симметрия показателей по AUD и AUS, причем значения были выше на 15-20%, чем в группе контроля. В тоже время, у каждой пятой женщины, хотя и сохранялась асимметрия P_i AUD и AUS, определялось значимое повышение значений P_i AUS на стороне расположения плаценты.

При анализе индивидуальных показателей P_i AUM и ACM во II и III группах перед родами выявлено значимое превышение P_i AUM по сравнению с нормативными значениями (у 12,8 и 14,3% соответственно), хотя медианы значений фето-плацентарного кровотока укладывались в референсные интервалы. В тоже время противоположная динамика P_i ACM перед родами регистрировалась у 10,2 и 11,9%, соответственно, что свидетельствовало о тяжелых нарушениях плодового кровотока, требующих экстренного родоразрешения.

Важно обратить внимание, что у 21,4% матерей III клинической группы во втором и третьем триместре регистрировались эпизоды нулевого и ретроградного кровотока, свидетельствующие о выраженном вазоспазме мелких сосудов материнской и плодовой части плаценты, обуславливающий существенный рост суммарного ПСС.

Для прогноза фетальной патологии важное значение имеет взаимодействие изменений P_i в маточно- и/или плодово-плацентарном комплексе, которое выражается как самостоятельная нозология «нарушение маточно-плацентарной гемодинамики» (НМПГ).

Результаты доплерометрии в системе «мать-плацента-плод» в третьем триместре беременности свидетельствуют о высокой частоте выявления НМПГ в II и III группах (47,4 и 61,9%) и о единичных ситуациях в группе здоровых (4,7%) (табл. 16).

Таблица 16 – Структура нарушений маточно-плацентарной гемодинамики по данным доплерометрии в 28-32 недели у матерей обследованных групп

Локализация нарушений	I группа, n=64		II группа, n=78		III группа, n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
AUD, AUS	3	4,7	23	29,5	16	38,1
AUD, AUS, AUM	-	-	11	14,1	7	16,7
AUM	-	-	3	3,8	3	7,1
Без нарушений	61	95,3	41	52,6	16	38,1

Примечание: % даны по отношению к количеству матерей в группе обследованных детей; AUD, AUS – маточные артерии (правая и левая); AUM – пуповинные артерии.

В структуре нарушений гемодинамики во II и III группах преобладали изменения со стороны маточных артерий (29,5 и 38,1%), однако в обеих группах регистрировалось достаточно большое число случаев изменений только в одной маточной артерии (15,4 из 29,5%; 16,7 из 38,1%). Чаще изменение кровотока происходило в AUS (10,3 против 5,1% во II группе; 11,9 против 4,8% – в III группе), что можно объяснить анатомическими особенностями во время беременности – декстропозицией увеличенной матки, что приводит к изменению угла отхождения маточной артерии и повышению резистентности в ней [30].

Анализируя общую частоту выявления гемодинамических нарушений у матерей обследованного контингента детей, следует обратить внимание, что на сроке 28-32 недели в III группе чаще определялись НМПГ, статистически значимо отличаясь от группы здоровых ($p=0,017$).

Гемодинамические изменения в 36-40 недель во II и III группах выявлялись практически у каждой второй женщины (41,0 и 42,9%), значительно выше относительно группы здоровых ($p=0,007$ для каждой из групп). Разделение НМПГ по локализации изменений представлено в таблице 17.

При доплерографии во время беременности у 6 женщин I группы определяли некритичные НМПГ, причем у 4,7% изменения коснулись одной из маточных артерий, а у 3,1% – обеих, среди которых в одном случае было

сочетание нарушений маточно- и плодово-плацентарного кровотока. Условно здоровые дети, рожденные от матерей с такими осложнениями, были отнесены в группу угрожаемых.

Таблица 17 – Структура нарушений маточно-плацентарной гемодинамики по данным доплерометрии в 36-40 недель у беременных обследованных групп детей

Локализация нарушений	I группа, n=64		II группа, n=78		III группа, n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
AUD, AUS	5	7,8	19	24,4	12	28,6
AUD, AUS, AUM	1	1,6	9	11,5	4	9,5
AUM	-	-	4	5,1	2	4,7
Без нарушений	58	90,6	46	59,0	24	57,1

Примечание: % даны по отношению к количеству матерей в группе обследованных детей; AUD, AUS – маточные артерии (правая и левая); AUM – пуповинные артерии.

Во II группе также чаще регистрировались нарушения со стороны маточно-плацентарного комплекса, которые выявлялись у каждой пятой женщины. Более того, сочетанные изменения в артериях матки и пуповины отмечались у 11,9%. Изолированное увеличение P_i AUM выявлялось у 5,1 % женщин, что преимущественно определялось патологией самой пуповины.

В III группе у половины женщин выявлены нарушения маточно-плацентарной гемодинамики, причем нарушения маточно-плацентарного кровотока отмечались почти у каждой третьей. Изолированно по одной из маточных артерий изменения констатировали у 11,9% женщин с преимущественным поражением левой артерии, по обоим маточным артериям у 16,7%. Сочетанное нарушение маточно- и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений выявлено лишь в 9,5% случаев, а изолированное повышение скорости в пуповинных артериях определялось у 4,7% женщин.

Очевидно, что фетальная гемодинамика, как интегративный показатель состояния плода, зависит от взаимоотношения многих факторов, часть из которых может быть неизвестна на сегодняшний день. Мы проанализировали показатели P_i AUM и ACM в III триместре беременности и перед родами в зависимости от параметров P_i AUD и AUS (рис. 3-5).

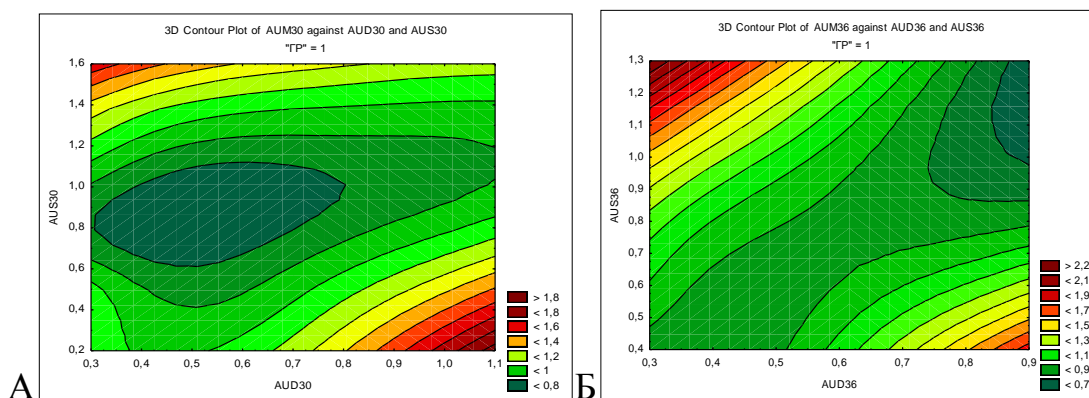


Рисунок 3 – Взаимосвязь P_i AUD, AUS и AUM в 28-32 (А) и 36-40 (Б) недель гестации у матерей I группы

На рисунке 3 продемонстрированы оптимальные значения P_i AUM (0,7-1,07) на большей площади, что связано с нормативными показателями маточно-плацентарного кровотока у матерей данной группы. Карты линий уровня меняют свою форму в динамике беременности, что связано со снижением P_i AUD и AUS к моменту родов для увеличения кровотока и снижения ПСС матки, перераспределения общего маточного кровотока в пользу нисходящей ветви маточной артерии, ответственной за кровоснабжение шейки матки [72].

Во второй группе четко прослеживается закономерность влияния гемодинамики в системе маточных артерий на плод (рис. 4 А, Б). Важно отметить, что повышенный кровоток в пупочных артериях отмечался при запредельно высоких и низких скоростях по AUD и AUS, причем отклонение одного из параметров в ту или иную сторону влекло за собой повышение P_i AUM, что отражает важность адекватной гемодинамики в обоих маточных сосудах.

Проекция трехмерного пространства на плоскость в сроке 36-40 недель отражает преимущественное влияние AUD, что обусловлено различиями диаметра правых и левых маточных артерий, и вен и артериоматочного индекса правой и левой половин матки в пользу сосудов справа. Можно предположить, что морфологическая асимметрия сосудистого русла матки связана с развитием органа из парных Мюллеровых протоков [60].

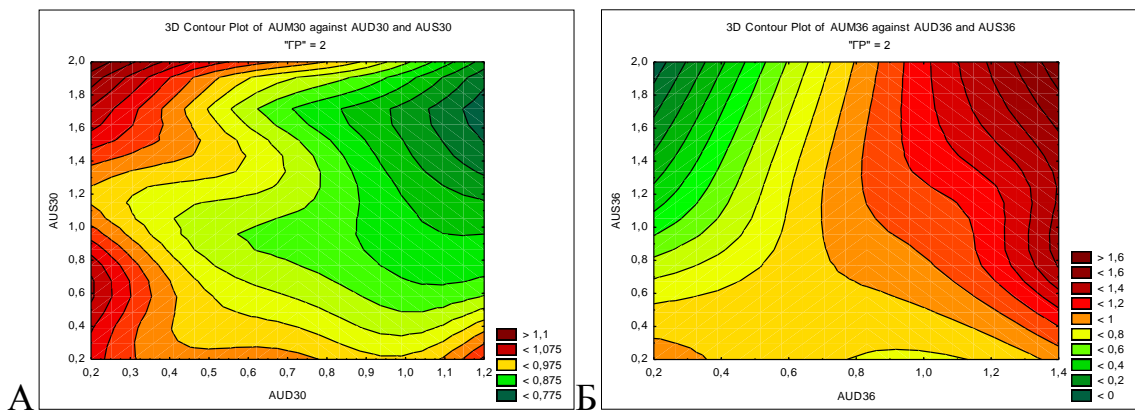


Рисунок 4 – Взаимосвязь P_i AUD, AUS и AUM в 28-32 (А) и 36-40 (Б) недель гестации у матерей II группы

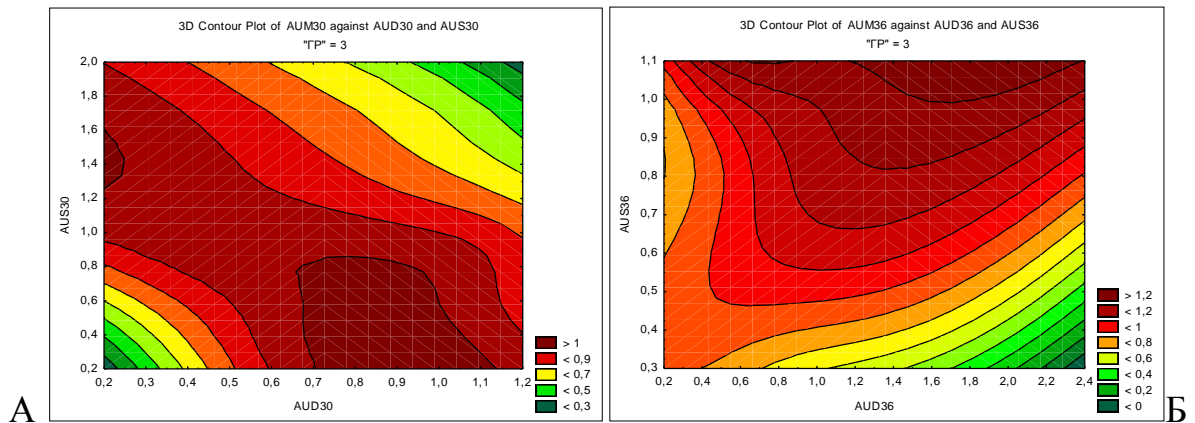


Рисунок 5 – Взаимосвязь P_i AUD, AUS и AUM в сроке 28-32 (А) и 36-40 (Б) недель гестации у матерей III группы

Аналогичные тенденции во взаимосвязи P_i AUD, AUS и AUM отмечены и в III группе. В целом, на разных сроках гестации отмечался «узкий» ко-

ридор нормальной скорости кровотока по АУМ с подавляющим влиянием АУД (рис. 5 А, Б).

Примечательно, что повышенная скорость кровотока по АУМ зарегистрирована практически на всей площади проекции, поскольку числовые значения анализируемых показателей в III клинической группе превышали таковые в I и II группах.

Глубокая значимость доплерометрических показателей при оценке функциональной системы «мать-плацента-плод» подтверждается результатами многофакторного анализа «Дерева классификации», позволившего разработать критерии антенатального прогнозирования тяжести церебральных нарушений у плода и новорожденного в зависимости от соответствующих значений показателей гемодинамики (Приложение 1). Максимальную важность в принятии решения разделения обследуемых групп по степени тяжести уже на 36-й неделе беременности имеет значение P_i в АУД (100,0%), что вполне закономерно. Роль показателей кровотока по АУС и АСМ как модельных факторов для предсказания вероятности гипоксически-ишемического поражения мозга у обследуемого контингента детей снижена как минимум вдвое (49,1; 40,2%).

Условия отсутствия церебральных нарушений:

- $0,585 < P_i \text{ АУД} \leq 0,695$
- $P_i \text{ АУД} \leq 0,695, P_i \text{ АУС} \leq 0,705, P_i \text{ АСМ} \leq 1,755$

Церебральная патология средней степени тяжести (II группа):

- $P_i \text{ АУД} \leq 0,585, P_i \text{ АУМ} > 0,795$
- $P_i \text{ АУД} \leq 0,695, P_i \text{ АСМ} > 1,755$

Тяжелые церебральные нарушения с вероятностью инвалидизирующей патологии (III группа):

- $0,425 < P_i \text{ АУД} \leq 0,645, P_i \text{ АУС} > 0,860$

Первоначально выявленные изменения гемодинамики при сроке 36 недель беременности свидетельствуют о гипоксии плаценты и ишемических

церебральных нарушениях плода, которые сохраняются и/или нарастают при рождении ребенка, в связи с чем результаты указанного многофакторного анализа позволяют представить критерии антенатального прогнозирования церебральных нарушений у новорожденных.

4.2. Результаты патологоанатомического исследования плацент обследованных групп детей

Плацента – это уникальный орган, который обладает двойным кровообращением, каждое из которых приводится в движение отдельным бьющимся сердцем. Беспрепятственный поток должным образом насыщенной кислородом крови матери и плода имеет решающее значение для функции плаценты. Материнский кровоток обеспечивает плод кислородом и питательными веществами, и, таким образом, патологические состояния, влияющие на сосудистую сеть и кровообращение матери, могут оказывать значительное неблагоприятное воздействие на плод. Патология, которая развивается в плаценте, и адаптация, которой подвергается плацента, чтобы смягчить эту патологию, могут повлиять на здоровье матери и ребенка в дальнейшей жизни.

В этой связи, прижизненное патологоанатомическое исследование плацент после родоразрешений может уточнить основные морфогенетические процессы, происходящие в ее плодной и материнской частях, оценить особенности кровотока ворсин хориона (гиперперфузия, гипоперфузия), изменения стенок сосудов, в том числе микроциркуляторного русла, что позволит высказать суждение о клиническом течении беременности и состоянии плода [43, 78, 136, 155].

Нарушение кровообращения в системе «мать-плацента-плод» представлены компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточностью. По результатам проведенного исследова-

ния, компенсированная плацентарная недостаточность встречалась примерно в равной частоте случаев в каждой из групп (14 (21,9%); 17 (21,8%); 11 (26,2%)), субкомпенсированная – в единичных случаях в I группе и у каждого второго в группе тяжелых (5 (7,8%); 23 (29,5%); 20 (47,6%)). Подобные изменения были обусловлены наличием в I группе 40 детей с отягощено-акушерским анамнезом, у 14 из которых констатировали отсроченную манифестацию неврологической симптоматики после 1-го месяца жизни. Декомпенсированная плацентарная недостаточность, сама по себе прогнозирующая тяжелые поражения плода и новорожденного, регистрировалась только во II и III группах, при этом во II группе – в единичных случаях (2,6% и 19,0%).

Патологоанатомическое исследование при разных стадиях развития плацентарной недостаточности имело свои особенности. При компенсированной плацентарной недостаточности у детей с ГИП ЦНС наиболее выраженными были изменения в терминальных ворсинах хориона в виде резкого полнокровия и увеличения количества капилляров в одной ворсине (более 5), что указывало на развитие ангиоматоза. Подобные морфологические изменения были обусловлены тканевой гипоксией, что, как известно, является мощным активатором ангиогенеза и развития фиброза. Однако, признаков фиброза стромы терминальных ворсин хориона обнаружено не было.

При субкомпенсированной плацентарной недостаточности морфологические изменения захватывали терминальные, промежуточные ворсины, в которых наблюдались изменения их структуры, кровенаполнения и ремоделирования сосудов капиллярного и артериолярного типов. Изменения структуры ворсин хориона были представлены зонами гипоперфузии и компенсаторного ангиоматоза наряду с атрофией клеток цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. В отдельных терминальных ворсинах хориона встречались мелкие фокусы развития рыхлой волокнистой соединительной ткани – фиброза, что указывало на продолжительный характер тканевой гипоксии плода. В стенках мелких артерий, артериолах отмечался фиброз, неравномерное

утолщение с сужением просветов, что указывало на наличие стенозирующей микроангиопатии. В отдельных участках плаценты в межворсинчатом пространстве имелись мелкие отложения эозинофильных бесклеточных масс белка фибриноида с развитием ишемического некроза отдельных групп ворсин хориона (ишемические инфаркты). Подобные морфологические находки свидетельствовали о прогрессирующем характере циркуляторной (сосудистой) и тканевой гипоксии с вторичной компенсаторной перестройкой сосудов микроциркуляторного русла терминальных и промежуточных ворсин хориона и образованием очагов ишемического некроза (инфарктов).

Декомпенсированная плацентарная недостаточность имела свои патологоанатомические особенности – нарушение формирования ворсин хориона и выраженные нарушения кровообращения. Первые изменения характеризовались гипоплазией и диссоциацией созревания всех ворсин хориона – от терминальных до «якорных», которые имели преимущественно мелкие и средние размеры, с развитием фиброза стромы. В терминальных и промежуточных ворсинах, кроме того, имелись признаки резко выраженного ангиоматоза с редукцией элементов крови (эритроцитов) в их просветах, что указывало на структурную неполноценность капилляров. В межворсинчатом пространстве плаценты встречались крупные поля фибриноидного некроза с развитием крупных ишемических инфарктов, отложения солей извести (очаги петрификации), что указывало на резко выраженные гипоксические-ишемические расстройства.

Стоит обратить внимание на анализ компенсаторных возможностей плаценты в условиях хронической внутриутробной гипоксии [28, 169]. Механизмы стимуляции развития самых мелких терминальных ворсин, увеличивающих суммарную диффузионную поверхность плаценты, и интенсивная трансформация капилляров стромы из микрососудов малого диаметра в резко расширенные капилляры-синусоиды, увеличивающих приток крови плода к плацентарному барьеру, наблюдались преимущественно в группе здоровых

и как единичные находки во II группе (29 (45,3%) и 6 (7,7%)). В плацентах детей II группы с манифестацией патологии в раннем неонатальном периоде видны начальные этапы этого процесса, но новообразованные капиллярные петли в большинстве случаев пустые или содержат отдельные эритроциты, свидетельствующие об отсутствии их адекватного кровенаполнения, необходимого для дальнейшей их трансформации в капилляры-синусоиды. Также отмечается дефицит терминальных ворсин и признаки несовершенного ангиогенеза (редкие и узкие капилляры в составе стромы промежуточных дифференцированных ворсин). Эти примитивные капилляры в литературе описываются как капилляры-«колечки» – специфические плацентарные маркеры внутриутробной гипоксии. Вышеуказанные признаки отражают попытку плаценты скомпенсировать атаку гипоксии-ишемии на плод, однако явное снижение или истощение компенсаторных механизмов повлекло за собой поражение плода.

Таким образом, плацентарные морфологические маркеры могут быть использованы для выделения стадий плацентарной недостаточности и прогнозирования групп высокого, среднего и минимального риска возникновения ГИП ЦНС у новорожденных.

4.3. Лонгитудинальное исследование церебрального кровотока у обследованного контингента детей

Перинатальное ГИП ЦНС является цереброваскулярным расстройством, на всех этапах формирования которого изменения церебральной гемодинамики предшествуют развитию структурных нарушений на различных уровнях морфо-анатомической организации ЦНС. Допплерометрия АСМ является маркером гипоксии, который особенно ценен для выявления патологического состояния плода и прогноза неблагоприятных перинатальных исходов, а также для клинической диагностики [100, 108]. В связи с чем, было

целесообразным провести лонгитудинальное исследование церебральной гемодинамики начиная с 20-й недели гестации до момента родов, по данным ретроспективного анализа материнской документации, а далее постнатально – в течение первого года жизни (табл. 18).

Таблица 18 – Показатели лонгитудинального исследования церебрального кровотока (Me [Q1; Q3])

Возраст	Группы		
	I группа, n=64/50	II группа, n=78/92	III группа, n=42
20-21 нед. гестации	1,43 (n=64) [1,36;1,58]	1,63 (n=78) [1,26;1,89]	1,63 [1,35;1,73]
28-32 нед. гестации	1,87 (n=64) [1,57;2,07]	1,87 (n=78) [1,53;2,11]	1,91 [1,52;2,05]
36-40 нед. гестации	1,75 (n=64) [1,56;1,82]	1,78 (n=78) [1,55;1,9]	1,8 [1,48;1,8]
Первые сутки (часы) жизни	1,54 (n=64) [1,5;1,58]	1,60 (n=78) [1,46;1,68]	1,67 [1,58;1,76] P _I =0,0001 P _{II} =0,01
27-28 суток	1,21 (n=50) [1,18;1,24]	1,46 (n=92) [1,42;1,54] P _I =0,0001	1,63 [1,54;1,63] P _I =0,0001 P _{II} =0,0001
3 месяца	1,12 (n=50) [1,09;1,12]	1,24(n=92) [1,21;1,31] P _I =0,0001	1,31 [1,28;1,35] P _I =0,0001 P _{II} =0,011
12 месяцев	0,84 (n=50) [0,82;0,84]	0,89 (n=92) [0,89;0,92] P _I =0,02	1,06 [1,03;1,09] P _I =0,0001 P _{II} =0,0001

Примечание: P_I – статистически значимые различия с I группой; P_{II} – статистически значимые различия между II и III группами.

Путем математических расчетов индекс резистентности АСМ, который оценивается постнатально, был переведен в пульсационный индекс (Pi) для удобства анализа, сравнения в динамике и определения, в последующем свя-

зи с материнским кровотоком. Во внутриутробном периоде с увеличением срока гестации параллельно отмечается и повышение скорости кровотока в АСМ, о чем также свидетельствуют отечественные и зарубежные исследователи [24, 61, 171].

При УЗИ-скрининге на 20-21-й неделе гестации медианы P_i АСМ имели значения, укладывающиеся в гестационную норму (1,36-2,31) [13], однако первый квартиль для II и III групп имел значения ниже (1,26 и 1,35), что свидетельствовало об объективных признаках хронической гипоксии плода при отсутствии критических паттернов нарушений маточно- и плодово-плацентарного кровотоков.

В целом, аналогичная тенденция сохранялась в сроке 28-32 и 36-40 недель гестации. Статистически значимых различий между группами не было выявлено, хотя при графическом изображении данных ярко видна разница. Ниже представлены карты линий уровня (проекция трехмерного пространства на плоскость) взаимосвязи влияния P_i маточных артерий (AUD и AUS) на изменения P_i АСМ у детей обследованных групп во внутриутробном периоде в сроке 28-32 и 36-40 недель (рис. 6-8).

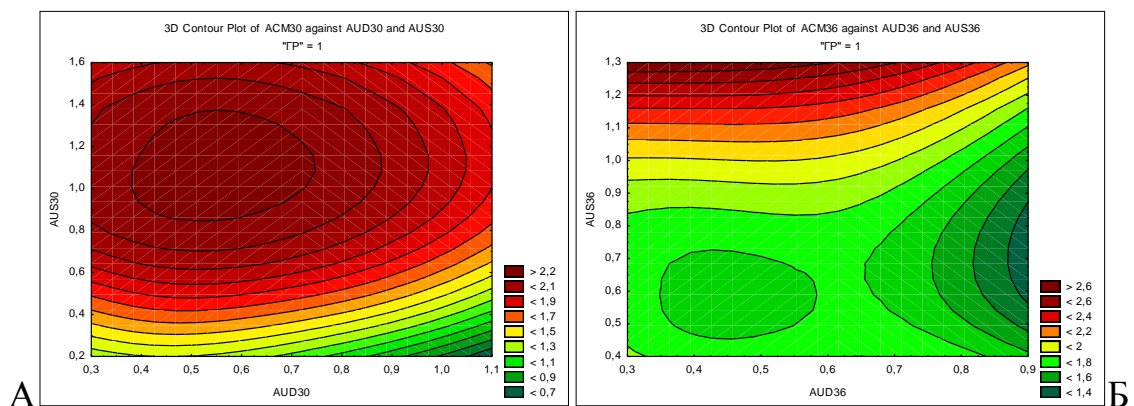


Рисунок 6 – Взаимосвязь P_i AUD, AUS и АСМ в 28-32 (А) и 36-40 (Б) недель гестации у матерей I группы

Значения P_i АСМ в I группе в 28-32 и 36-40 недель гестации соответствовали гестационным нормам, причем на рисунке 6А видно, что

практически вся площадь окрашена в оттенки красного, что свидетельствует об отсутствии даже склонности к низким значениям, как второго сосудистого маркера в каскаде плацентарной недостаточности.

Более того, во второй половине III триместра (рис. 6Б) интенсивность мозгового кровотока прогрессивно возрастает, а также увеличивается диастолическая скорость в АСМ, достигая максимальных показателей к концу беременности. Вышеуказанное объясняется редукцией первичной капиллярной сети на поверхности головного мозга плода, и соответственно расширением коллатерального кровотока и формированием прямых артериовенозных анастомозов с 32-33-й недели внутриутробного развития. Данный механизм необходим для обеспечения высоких метаболических потребностей мозга плода к концу беременности, требующих рационального перераспределения кровотока между различными областями головного мозга.

Определенный контраст прослеживается при анализе результатов II группы (рис. 7).

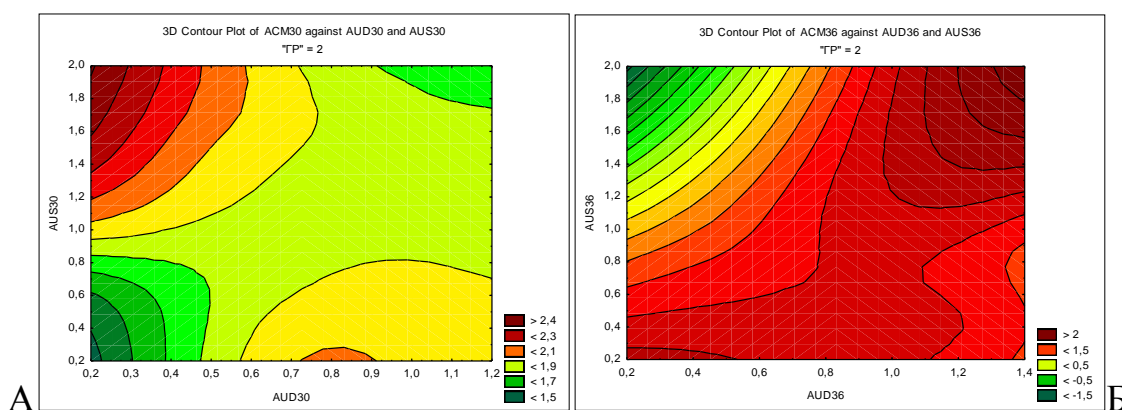


Рисунок 7 – Взаимосвязь P_i AUD, AUS и АСМ в 28-32 (А) и 36-40 (Б) недель гестации у матерей II группы

На обоих сроках беременности (рис. 7 А и 7 Б) распределение P_i АСМ на большей площади изображения соответствует гестационным нормам, тем не менее, определяется общая тенденция к более низким скоростям

кровотока в зависимости от матерей данной группы с заданными значениями P_i AUD, AUS, что является характерным доплеровским признаком внутриутробной гипоксии.

Аналогичная тенденция прослеживается в группе матерей с рождением детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (рис. 8).

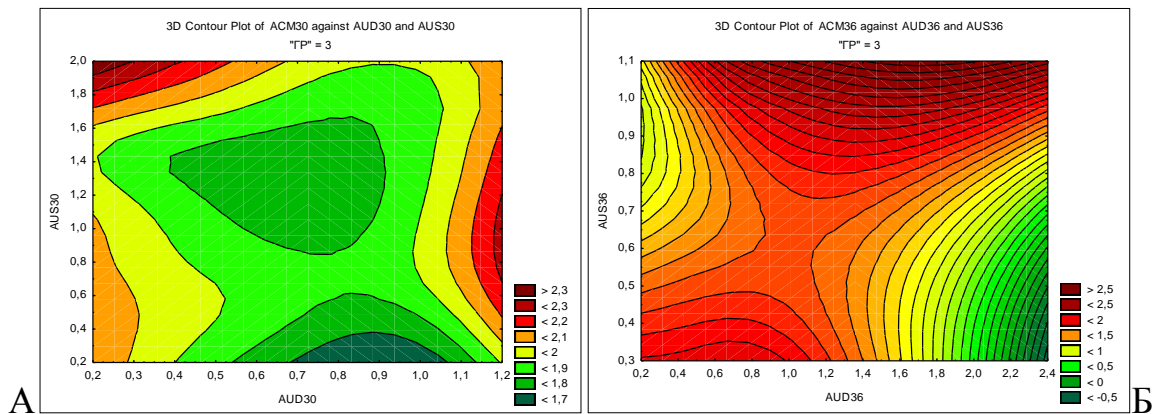


Рисунок 8 – Взаимосвязь P_i AUD, AUS и АСМ в 28-32 (А) и 36-40 (Б) недель гестации у матерей III группы

За счет повышения степени тяжести и, соответственно, степени гипоксии, в сравнении с картами линий уровня для II группы, закономерно, смещение изображения в сторону большего контраста. В динамике беременности выше описанные тенденции сохраняются, как и в группе среднетяжелых.

В группах с осложненной беременностью P_i АСМ несколько снижается, что связано с усилением мозгового кровотока за счет снижения индексов периферического сопротивления и увеличения диастолической скорости кровотока. Однако, в III группе у 11,9% детей с ЗВУР и последующими тяжелыми инвалидизирующими последствиями (ДЦП, симптоматическая эпилепсия) регистрировались нормативные значения P_i АСМ. Патогенез «псевдонормализации» кровотока в терминальных стадиях обусловлен отеком головного мозга плода в условиях выраженного снижения плацентарной перфузии (централизация кровообращения), способствующим сдавлению церебральных сосудов, а также формированием венозного застоя.

Динамика P_i АСМ после рождения и до одного года жизни имела однонаправленный характер с минимальными значениями к окончанию срока наблюдения. Значения показателя I группы как до, так и после рождения учитывались в качестве контроля.

Определено повышение показателя P_i АСМ у детей с признаками гипоксически-ишемического поражения ЦНС, причем показатели в III группе статистически значимо были выше по сравнению с таковыми в группе здоровых и детей с церебральной ишемией II степени ($p=0,0001$ и $p=0,001$, соответственно). Эти изменения кровотока можно объяснить вазоконстрикцией резистивных сосудов мозга, способствующих развитию артериальной мозговой гипоперфузии и, как следствие, ишемического характера гемодинамических расстройств.

Наблюдение за обследуемым контингентом детей в динамике выявило сохранение тенденции межгрупповых различий на протяжении всего года. Таким образом, значения P_i АСМ при доплерографии у детей II и III групп в возрасте 1, 3, 12 месяцев имели статистически значимые различия по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Более того, в группе тяжелых определены достоверные, с высоким уровнем значимости, различия также по сравнению с детьми со среднетяжелым поражением ($p=0,0001$; $p=0,011$; $p=0,0001$).

В целом, разницу значений пульсационного индекса АСМ у детей всех групп в динамике ante- и постнатального периодов, можно отследить на графике (рис. 9).

Венозный кровоток у детей обследуемых групп оценивали по показателям скоростей кровотока в вене Галена (ВГ, большая вена мозга). Глубокие вены собирают кровь от подкорковых ядер, внутренней капсулы, сосудистых сплетений желудочков мозга, ствола мозга и мозжечка, впадают во внутренние мозговые и базальные вены, а далее – в ВГ и дренируются в прямой синус.

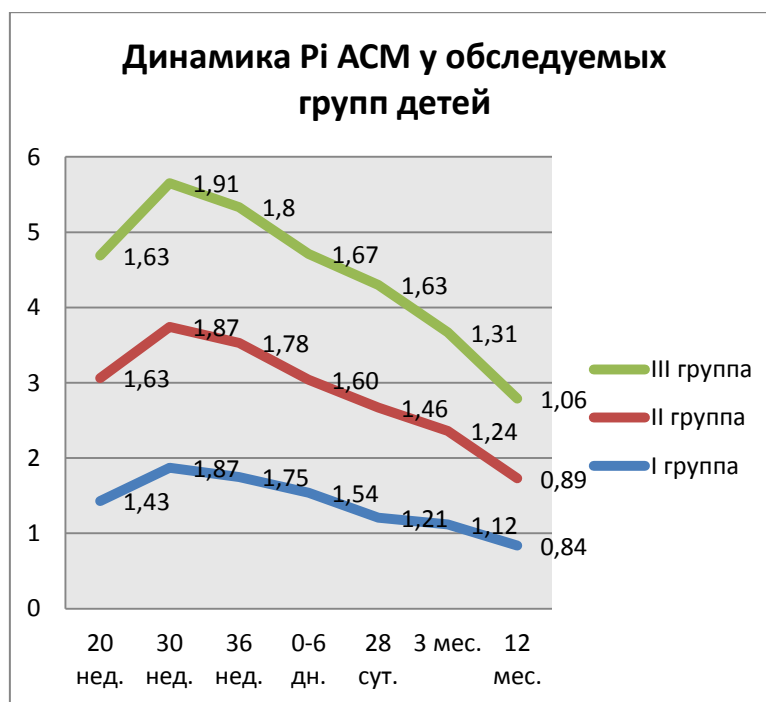


Рисунок 9 – Динамика значений P_i АСМ у детей обследуемых групп в антен- и постнатальном периодах в зависимости от тяжести ГИП ЦНС (Медиана)

Таблица 19 – Показатели скоростей кровотока в вене Галена у детей обследованных групп (см/с) (Me [Q1;Q3])

Возраст	Группы			Норма *
	I группа, n=64/50	II группа, n=78/92	III группа, n=42	
Первые сутки (часы) жизни	4,1 (n=64) [3,96;4,2]	4,6 (n=78) [4,2;5] $p_I=0,0001$	5,3 [4,71;5,4] $p_I=0,0001$ $p_{II}=0,01$	4 - 6
27-28 сутки	8,3 (n=50) [8;9,6]	8,7 (n=92) [7,85;9,8]	7,8 [7,3;9]	8 - 10
3 месяца	10,1 (n=50) [9,74;10,7]	11,2 (n=92) [10,2;11,8] $p_I=0,001$	10,8 [10,2;12,6]	10 - 12
12 мес.	10,7 (n=50) [10,2;11,2]	12,3 (n=92) [11;13,6] $p_I=0,001$	12,3 [12;14,9] $p_I=0,003$	10 - 15

Примечание: * – Зубарева Е.А. с соавт. Допплерография перинатальных поражений головного мозга, 1999; P_I – статистически значимые различия с I группой. P_{II} – статистически значимые различия между II и III группами.

Скорость кровотока по ВГ увеличивалась у всех детей в возрастном аспекте (табл. 19). Определялась однонаправленная тенденция увеличения скоростей кровотока во II и III группах в динамике наблюдения по сравнению с I, причем статистически значимые различия определялись при первой оценке гемодинамики, в 3 и 12 месяцев ($p < 0,05$). В то же время, медианы показателей II и III групп во все возрастные этапы укладывались в возрастные нормы при широком разбросе значений Q1-Q3, а также выходящих за эти рамки в ту и другую сторону (для II группы: 3,85-7,7; 7-12,3; 7,6-14,8; 9,9-16,2; для III группы: 2,98-5,45; 7-13,7; 9,4-15,1; 9,6-17,9).

При анализе индивидуальных показателей, в III группе у 5 детей с ПВЛ в первые часы/сутки жизни отмечались крайне низкие скорости кровотока по вене Галена в сочетании с высоким пульсационным индексом АСМ, что свидетельствовало о гипоперфузии мозга за счет выраженного отека в раннем неонатальном периоде.

Затрудненный венозный отток регистрировался у 13 (14,1%) детей во II и 9 (21,4%) в III группах, причем наиболее частое сочетание выявлено с одно- и двусторонней венрикуломегалией задних рогов боковых желудочков, что хорошо объяснимо с учетом венозного оттока из этих областей в глубокие вены основания мозга.

Таким образом, сниженный кровоток по вене Галена в сочетании с высоким P_i АСМ создает состояние гипоперфузии мозга, а противоположная ситуация – гиперперфузии.

Длительная вазодилатация и гиперперфузия мозга, возникающая как компенсаторная реакция на гипоксию-ишемию, приводит к затруднению венозного оттока и впоследствии рефлекторному спазму магистральных артерий мозга, как проявлению гипоперфузии. Таким образом, разнонаправленные цифры (низкие и высокие в одной группе) являются следствием защиты мозга на разных этапах компенсаторной реакции в зависимости от степени поражения.

Определена корреляционная зависимость между P_i АСМ и скоростью кровотока по ВГ ($r=0,422451$), подтверждающая тесную взаимосвязь артериального и венозного компонента в регуляции церебрального кровотока.

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАРУШЕНИЙ АНГИО- И НЕЙРОГЕНЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

5.1. Уровень эритропоэтина в сыворотке крови новорожденных и динамика его содержания в неонатальном периоде

Известно, что по вене пуповины течет артериальная кровь, несущая кислород к органам плода. В свою очередь, по пупочным артериям течет венозная кровь от плода к плаценте, содержащая продукты обмена веществ плода.

На протяжении ряда лет считается, что материнский эритропоэтин не проникает через плаценту в кровотоки плода, и плод самостоятельно вырабатывает ЕРО, начиная с ранних сроков беременности [127, 174]. В то же время, сама плацентарная ткань синтезирует ЕРО, что может быть причиной изменения его уровня в артерии и вене пуповины. В результате чего концентрация ЕРО может быть использована как индикатор тканевой гипоксии плода с ранних сроков беременности [191]. Чтобы оценить работу системы «плацента-плод» в физиологических условиях и при гипоксии, проведено определение уровня ЕРО в сыворотке крови артерии и вены пуповины в динамике неонатального периода (табл. 20).

Определено, что в I группе концентрация ЕРО в артерии и вене пуповины во все сроки наблюдения не превышает 30-50 мМЕ/мл, что соотносится с приведенными в литературе нормативными значениями для новорожденных детей в первые сутки жизни. Представляет интерес, что в течение последнего триместра удовлетворительно протекающей беременности нормоксемическая концентрация гормона ЕРО в плазме плода человека имеет широкий диапазон колебаний, от 10 до 50 мЕд/мл [175].

Таблица 20 – Динамика уровня эритропоэтина в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза

(Me [Q1; Q3]) (мМЕ/мл)

Сроки наблюдения	I группа, n=64	II группа, n=78	III группа, n=42
При рождении: - в артерии пуповины	28,67 [17,96;34,24]	54,80 [50,21;62,73] P _I =0,0001	69,74 [61,96;80,12] P _I =0,0001 P _{II} =0,009
- в вене пуповины	27,87 [18,31;33,01]	60,73 [55,27;69,01] P _I =0,0001	76,1 [68,20;83,3] P _I =0,0001 P _{II} =0,001
5-6 суток	9,13 [6,1;10,63]	8,37 [5,03;11,69]	14,16 [12,06;16,8] P _I =0,0001 P _{II} =0,0001
28 суток	11,80 [6,92;16,57]	9,18 [5,98;10,75]	26,90 [15,76;33,5] P _I =0,0001 P _{II} =0,020

Примечание: P_I – статистически значимые различия с I группой; P_{II} – статистически значимые различия между II и III группами.

Выявлено, что в условиях нормоксии концентрация ЕРО в венозной и артериальной пуповинной крови достоверно не различалась, но имела корреляционную зависимость ($r = +0,684458$). Отмечено, что уровень ЕРО в артериальной крови сходный с таковым в венозной или даже выше, может указывать на компенсаторные возможности плода увеличивать выброс ЕРО перед родами для их адекватного течения, поскольку сами роды являются фактором стресса и адаптации в неонатальном периоде.

При анализе показателей внутри группы здоровых, определялись некоторые колебания цифр между 1А и 1Б подгруппами (табл. 21).

Таблица 21 – Динамика уровня ЕРО в сыворотке крови детей I группы
(Me [Q1; Q3]) (мМЕ/мл)

Сроки наблюдения	1А подгруппа, n=24	1Б подгруппа, n=40	p
При рождении: - в артерии пуповины	19,64 [14,87; 27,83]	37,45* [30,01; 42,39]	0,000211
- в вене пуповины	23,76 [16,58; 28,89]	39,01* [30,09; 49,89]	0,000374
5-6 суток	6,10 [3,60; 8,60]	7,90 [6,05; 8,97]	0,335664
28 суток	4,20 [2,40; 6,92]	6,44 [4,82; 10,40]	0,090734

Примечание: * – статистически значимые различия.

При рассмотрении индивидуальных минимальных и максимальных значений ЕРО в артериальной и венозной пуповинной крови у новорожденных в подгруппе 1А уровень колебался от 7,6 до 35,13 мМЕ/л, при этом максимальные значения, превышавшие 30 мМЕ/мл, выявлены у 2 новорожденных, в связи с чем мы предполагаем, что полученные значения ЕРО принципиально не противоречили нормативным параметрам ЕРО ряда отечественных и зарубежных авторов (5-30 мМЕ/мл) [50, 175].

Концентрации ЕРО выше 30 мМЕ/мл регистрировались только в 1Б подгруппе, в связи с чем, а также учитывая данные анамнеза, они были отнесены в группу угрожаемых. Представляет интерес, что наиболее высокие показатели ЕРО имели 14 новорожденных из 1Б подгруппы с отсроченной манифестацией неврологической симптоматики. Мы полагаем, что именно эти данные позволяют принять и понять, почему по данным литературы, в течение последнего триместра нормальной беременности нормоксемическая концентрация гормона ЕРО в плазме плода человека может колебаться от 10 до 50 мЕд/мл.

Во II и III группах новорожденных определяется статистически значимое повышение уровня ЕРО в артерии и вене пуповины по сравнению с таковым в группе контроля, причем уровень ЕРО в пупочной вене был выше, чем

в артерии, что вероятно обусловлено плацентарной секрецией ЕРО в антенатальном периоде (рис. 10).

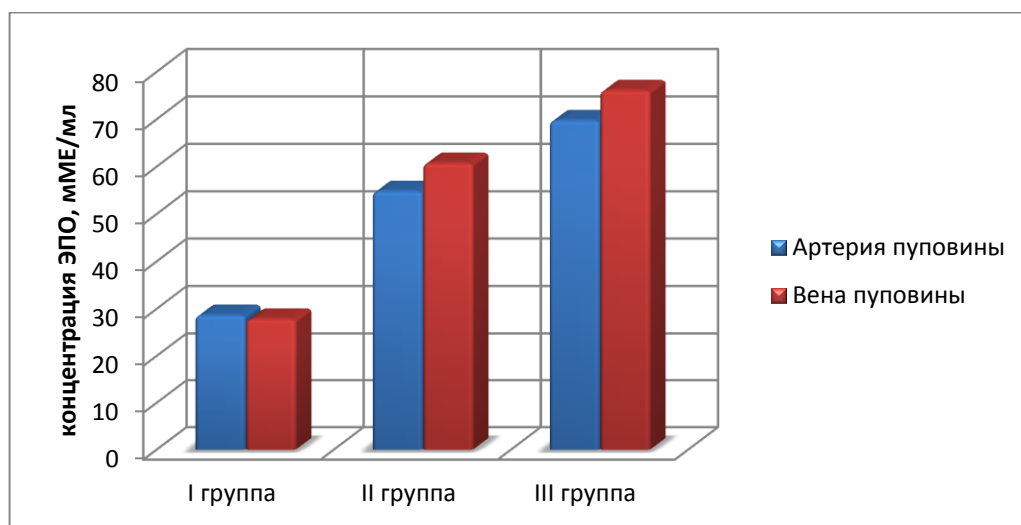


Рисунок 10 – Содержание эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины у обследуемого контингента новорожденных

При анализе индивидуальных показателей детей II и III групп, несмотря на достоверные групповые отличия, обращало на себя внимание то, что у 5 (11,9%) детей с крайне тяжелым поражением ЦНС показатели ЕРО были относительно низкими, приближаясь к уровню среднетяжелых детей или ниже, что вероятно обусловлено, истощением защитного резерва на фоне тяжелой и, видимо, более продолжительной антенатальной гипоксии-ишемии самого плода, неспособного вырабатывать защитные факторы в должных концентрациях, в сочетании со снижением резервных возможностей плаценты [156].

Параллельно в динамике наблюдения у 11 (26,2%) детей констатировали гипопролиферативную неонатальную анемию уже на первых неделях жизни, что частично является результатом потери продукции ЕРО плацентой, поскольку плацента является основным источником ЕРО плода в условиях гипоксии [129]. В то же время во всех исследуемых группах отсутствовала корреляционная связь между уровнем определяемого эритропоэтина у ново-

рожденного и количеством эритроцитов, уровнем гемоглобина, что подтверждает первостепенную неэритропоэтическую роль ЕРО при хронической внутриутробной гипоксии-ишемии.

Во всех группах, особенно у новорожденных со средне- и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением, коэффициент корреляции при сравнении ЕРО в артерии и вене пуповины приближался к 1, что свидетельствовало о средней и сильной связи между указанными параметрами ($r=+0,684458$; $r=+0,852675$; $r=+0,770130$).

В динамике неонатального периода концентрация ЕРО в сыворотке крови снижалась, достигая минимальных значений к 5-6-м суткам с последующим повышением, сохраняя тенденцию к более высоким значениям у новорожденных во II и III группах. Падение уровня ЕРО после рождения является следствием потери продукции его плацентой наряду с частичным распадом и выведением ЕРО из плазмы плода.

Таким образом, наблюдаемое заметное повышение уровня ЕРО плода во время тяжелой гипоксии происходит для того, чтобы защитить его мозг, сердце и другие жизненно важные органы от пагубных последствий тяжелой гипоксии.

Приведенные данные позволили предположить вероятность диагностической и прогностической значимости колебаний уровня ЕРО в вене пуповины с целью выявления ГИП ЦНС и определения его тяжести.

В качестве метода диагностики и прогноза вероятности ГИП ЦНС был использован метод «Дерева решений (decision trees)», который является одним из самых мощных средств решения задачи отнесения какого-либо объекта (строки набора данных) к одному из заранее известных классов, в то же время являясь простым в интерпретации и удобным для практического здравоохранения. По сути, метод позволяет выявить следственную связь между признаками и получить точки раздела клинических групп на основе систем

неравенств в виде конкретных интервальных значений уровней ЕРО в артерии и вене пуповины (Приложение 2).

Максимальную важность в принятии решения разделения обследуемых групп новорожденных по степени тяжести уже при рождении имеет уровень ЕРО в вене пуповины (100,0%) по отношению к таковому в артерии (33,9%).

Отсутствие церебральных нарушений:

- ЕРО ВП $\leq 33,45$ мМЕ/мл;
- $33,45 < \text{ЕРО ВП} \leq 35,99$ мМЕ/мл, ЕРО АП $\leq 69,5$ мМЕ/мл.

Наличие церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- $76,55 < \text{ЕРО ВП} \leq 79,20$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл.

Наличие тяжелых церебральных нарушений (III группа):

- ЕРО ВП $\leq 76,55$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл;
- ЕРО ВП $> 79,20$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл.

Результаты проведенного ROC-анализа свидетельствуют в пользу значимости результатов определения ЕРО в вене пуповины для выявления гипоксически-ишемического поражения ЦНС вышеуказанным методом. Значение площадей AUC, ограниченных ROC-кривой, для II и III групп новорожденных равны, соответственно, 0,87 и 0,78, что соответствует очень хорошему и хорошему качеству моделей. Пороги отсечения выбирали равными 0,5. При этом чувствительность была равна 97,9% и 66,7%, а специфичность 84,1% и 86,0%, что позволяет говорить о том, что вероятность выявления ГИП ЦНС составляла 84,1% и 86,0%, а вероятность отсутствия поражения ЦНС – 97,9% и 66,7% (для II и III групп соответственно) (рис. 11).

Таким образом, результаты проведенного ROC-анализа свидетельствуют в пользу значимости ЕРО в артерии и вене пуповины в выявлении гипоксически-ишемического поражения ЦНС с высокой степенью чувствительности и специфичности, причем на основании только значений ЕРО возможно прогнозировать тяжесть поражения ЦНС уже при рождении.

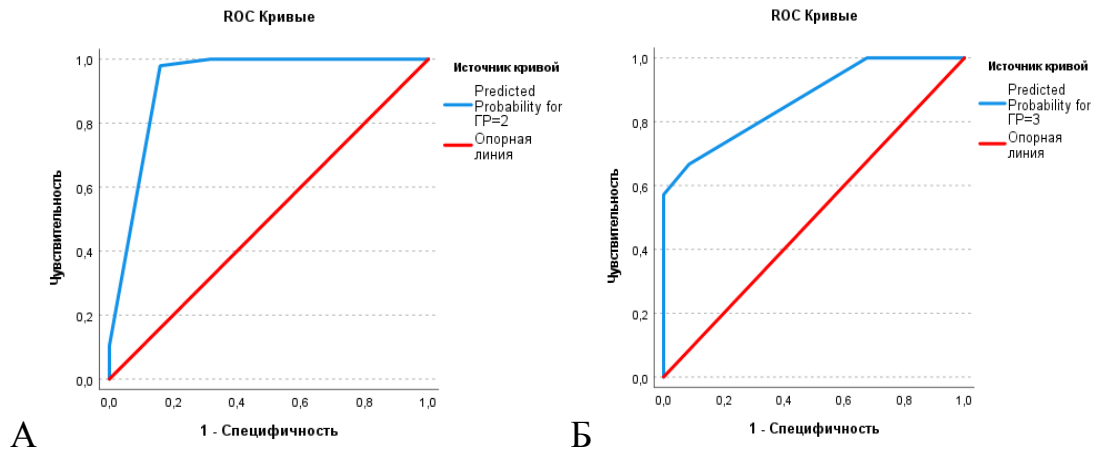


Рисунок 11 – ROC-кривые вероятности прогнозирования церебральной патологии у новорожденных II (А) и III (Б) групп

Особо следует отметить, что определение уровня ЕРО только в вене пуповины потенциально полезно в качестве маркера антенатальной гипоксии плода с развитием на её фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

5.2. Динамика содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в крови новорожденных

VEGF является наиболее значимым регулятором развития и функционирования сосудистой системы во время эмбриогенеза и в постнатальном развитии. К настоящему времени имеется достаточное число клинических и экспериментальных исследований, в которых большое внимание уделено указанным основным его функциям. Это закономерно, так как неоваскуляризация является благоприятным признаком, позволяющим прогнозировать улучшение процессов восстановления, в том числе и при гипоксически-ишемических процессах в головном мозге плода и новорожденного на разных сроках гестации. Однако приведенные в доступной отечественной и зарубежной литературе данные не всегда однозначны и исчерпывают освещение всех его функциональных возможностей. Так не получили достаточного представления, наряду с его ангиогенными свойствами, способность VEGF

воздействовать на проницаемость сосудов, что определяет значимость и влияние этого ростового фактора на проявления и степень выраженности геморрагических нарушений, а также изменения функций гематоэнцефалического барьера за счёт повышения его проницаемости в субнормальных и патологических условиях [139, 176]. Этот аспект важен еще и потому, что VEGF является ингибитором процессов апоптоза, проявляя одновременно нейропротективные свойства и, находясь в синергическом взаимодействии с другими нейротрофическими факторами, что может иметь важное значение в развитии гипоксических поражений ЦНС.

При исследовании уровня VEGF в динамике неонатального периода, значения его у новорожденных I группы во все возрастные периоды существенно не отличались от нормативных значений (122-400 пг/мл), описанных в отечественной литературе [22]. (табл. 22), хотя в зарубежных источниках даются более широкие диапазоны значений нормы (300-1100 пг/мл) [193].

У новорожденных со среднетяжелым и тяжелым ГИП ЦНС констатировали повышенные значения VEGF уже при рождении, причем максимальные значения определялись в III группе, что свидетельствовало об активном ангиогенезе, позволяющем компенсировать последствия тяжелой гипоксии-ишемии. При оценке индивидуальных значений относительно низкие значения VEGF для III группы (498,3-685,48) были обнаружены у 7 (16,7%) детей со сформировавшимися тяжелыми постгипоксическими изменениями. В динамике неонатального периода отмечалось постепенное снижение концентрации VEGF во всех трех группах с минимальными значениями к 27-28 суткам жизни. Однако, в группе среднетяжелых уровень VEGF не возвращается к нормативным параметрам, а у детей с тяжелым поражением головного мозга остается высоким, достоверно отличаясь от показателей в I группе во все выделенные этапы (табл. 22).

Отсутствие статистически значимых отличий между I и II группами произошло за счет повышения концентрации VEGF в сыворотке крови ново-

рожденных из группы угрожаемых и более высоких показателей (492,34-586,11 пг/мл) у детей с отсроченной манифестацией неврологической симптоматики. Более того, при анализе уровней VEGF у детей I группы отмечено, что медиана указанного маркера в подгруппе 1А была достоверно снижена по сравнению с таковой в подгруппе 1Б во все возрастные периоды (табл. 23).

Таблица 22 – Динамика уровня VEGF в сыворотке крови детей в периоде новорожденности (пг/мл) (Me [Q1;Q3])

Сроки наблюдения	I группа, n=64	II группа, n=78	III группа, n=42
При рождении: - в вене пуповины	467,8 [285,4; 540,2]	691,9 [581,3;939,6]	1213,5 [934,0;1491,3] P _I =0,003 P _{II} =0,001
5-6 суток	300,8 [274,0; 346,2]	489,8 [383,6;643,03]	1060,0 [960,0;1370,3] P _I =0,0001 P _{II} =0,0001
28 суток	215,4 [204,1; 288,9]	414,21 [305,41;587,79]	771,8 [680,8;937,8] P _I =0,0001 P _{II} =0,0001

Примечание: P_I – статистически значимые различия с I группой; P_{II} – статистически значимые различия между II и III группами.

Таблица 23 – Динамика уровня VEGF в сыворотке крови детей I группы (пг/мл) (Me [Q1; Q3])

Сроки наблюдения	1А подгруппа, n=24	1Б подгруппа, n=40	p
При рождении: - в вене пуповины	390,0 [274,3; 470,1]	564,9* [504,2; 574,4]	0,01
5-6 суток	296,1 [264,2; 346,2]	362,4* [361,3; 394,2]	0,03
28 суток	207,1 [203,7; 288,9]	342,8* [296,2; 486,3]	0,018

Примечание: * – статистически значимые различия.

Корреляционные зависимости между концентрациями VEGF в динамике наблюдения у детей обследованных групп отражены в таблице 24.

Таблица 24 – Корреляционные зависимости между уровнями VEGF внутри каждой из групп (r)

Группы	I (вена пуп.)	I (5-6 сут.)	II (вена пуп.)	II (5-6 сут.)	III (вена пуп.)	III (5-6 сут.)
I (5-6 сут.)	0,703557					
I (27-28 сут.)	0,725296	0,738142				
II (5-6 сут.)			0,784291			
II (27-28 сут.)			0,736308	0,853227		
III (5-6 сут.)					0,864935	
III (27-28 сут.)					0,922078	0,900000

Представленные в таблице 24 сильные прямые внутригрупповые корреляционные связи во временном аспекте свидетельствуют о значимости VEGF во всем неонатальном периоде. У здоровых новорожденных адекватное физическое развитие на первом году жизни требует активного ремоделирования сосудов, ветвления микроциркуляторного русла, что происходит при непосредственном участии VEGF и его рецепторов, а при патологии – для восстановления тканей после перенесенной гипоксии-ишемии при условии благоприятной реабилитации.

В целом, VEGF не может самостоятельно выступать маркером поражения головного мозга в острейшем периоде (до 5 дней жизни), так как концентрации его исходных уровней в сыворотке крови достоверно не отличается от контрольной группы, что свидетельствует о необходимости изучения других нейроваскулярных факторов, сопоставления их с VEGF и последующей комплексной оценкой у изучаемого контингента детей.

5.3. Концентрация нейротрофического фактора мозга в крови новорожденных и динамика его содержания в неонатальном периоде

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) относится к нейротрофическим факторам, участвующим в формировании и развитии отростков нейронов, развитии коры головного мозга, процессах синаптической пластичности. Они играют решающую роль в нейропротекции, способствуют выживанию нервных клеток, препятствуют развитию апоптотических реакций во многих популяциях нейронов и, следовательно, могут влиять на пре- и постнатальное развитие мозга. Важной функцией BDNF в раннем постнатальном периоде является поддержание жизнеспособности нейронов, не входящих в структуру нейронной сети. Зрелые нейроны, имеющие недостаточное количество связей друг с другом, подвергаются усиленному апоптозу с последующей гибелью. В этом случае BDNF поддерживает структурно-функциональную организацию вплоть до завершения формирования нейронной сети под влиянием афферентных стимулов в постнатальном периоде.

Помимо местного действия, BDNF играет важную роль во взаимодействии нервной и висцеральной систем, оказывая системное действие на организм. BDNF может проникать через ГЭБ и обнаруживаться в сыворотке крови в любом возрасте. С целью выявления роли BDNF в реализации компенсаторно-приспособительных механизмов новорожденного к гипоксии определяли его уровень в динамике неонатального периода [45, 59, 148].

Изучение содержания BDNF в сыворотке крови артерии и вены пуповины у детей обследуемых групп выявило наиболее высокий уровень у новорожденных II и III групп с максимальными значениями в III группе, причем значения существенно не отличались в крови артерии в сравнении с таковыми, в вене (табл. 25).

Таблица 25 – Динамика уровня мозгового нейротрофического фактора в сы-
воротке крови детей в периоде новорожденности (нг/мл) (Me [Q1;Q3])

Сроки наблюдения	I группа, n=64	II группа, n=78	III группа, n=42
При рождении: - в артерии пуповины	12250,0 [12200,0; 13309,1]	18402,8 [14839,2;21055,7] $P_I=0,02$	20510,5 [9082,7;31131,1]
- в вене пуповины	13340,1 [12694,4; 16979,7]	22455,3 [17400,0; 25340,2]	23731,8 [10193,0; 35071,0]
5-6 суток	10682,3 [9755,6; 11346,8]	14265,9 [12511,6;16979,7] $P_I=0,003$	17035,9 [13744,6;21977,5] $P_I=0,02$
27-28 суток	8620,0 [8424,5;9229,0]	12700,0 [11085,5;15480,6] $P_I=0,0005$	15139,6 [12315,0;18340,0] $P_I=0,0001$

Примечание: P_I – статистически значимые различия с I группой.

Вышеуказанное объясняется усиленным синтезом BDNF при репаративных процессах в нервной ткани, нарушением целостности ГЭБ и выходом в кровяное русло нейротрофина, а также способностью самой плаценты синтезировать и секретировать BDNF. Стоит обратить внимание, что имеются данные о возможности передачи BDNF от матери к плоду через кровь, амниотическую жидкость и плаценту, где нейротрофические факторы участвуют в процессах плацентарного ангиогенеза и созревания, а также определяют исход беременности [88, 164].

При анализе индивидуальных показателей стоит отметить, что у 3 (3,8%) и 9 (21,4%) новорожденных из II и III групп регистрировались относительно низкие значения, приближенные к контрольным (8300-10200 нг/мл), что сочеталось в последующем с выраженными изменениями на НСГ и грубыми инвалидизирующими расстройствами к 1-1,5 годам жизни. У таких новорожденных запускаются молекулярные патологические механизмы гипоксии, но не происходит реализация нейропротекторных каскадов с участием нейротрофических факторов. Данные значения согласуются с ранее опубликованными экспериментальными и клиническими работами, согласно кото-

рым снижение концентрации BDNF в пуповинной крови рассматривается как неблагоприятный фактор для периодов особой чувствительности головного мозга к действию гормонов и пептидных регуляторов во время беременности и родов.

Важно отметить, что у новорожденных со ЗВУР констатировали разноплановые показатели, причем у 6 (28,6%) регистрировались низкие значения нейротрофина, указанные выше. У остальных 15 (71,4%) значения были высокими относительно группе контроля и сопоставимыми со значениями II и III групп, в состав которых они были включены (18694,4-32578,0 пг/мл – в артерии и 26831,6-36176,0 пг/мл – в вене пуповины), что возможно связано с активацией мозгосберегающего эффекта (компенсаторно-приспособительного механизма, вызванного ЗВУР, для ускорения развития и созревания мозга плода), поскольку ЗВУР связан с анатомическими или функциональными заболеваниями в плодно-плацентарном комплексе, в результате чего плод адаптирует свое кровообращение для перераспределения кислорода, кровотока плода и снабжения питательными веществами жизненно важных органов (миокарда, головного мозга и надпочечников).

Значения BDNF в сыворотке крови детей в подгруппах I группы имели тенденцию аналогичную VEGF, что можно объяснить их комплексными, содружественными ангиогенными (защитными) эффектами, реализующимися на молекулярном уровне с целью предотвращения угрозы гипоксически-ишемического воздействия на плод и новорожденных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, эффектов (табл. 26).

В обеих подгруппах уровни BDNF в вене пуповины были выше, чем в артерии, что позволяет судить о значимой роли плаценты как «третьего мозга» в секреции факторов нейро- и ангиогенеза. Подтверждением этому также может служить снижение концентрации BDNF в динамике неонатального периода у здоровых новорожденных.

Таблица 26 – Динамика уровня мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови детей I группы (нг/мл) (Me [Q1;Q3])

Сроки наблюдения	1А подгруппа, n=24	1Б подгруппа, n=40	p
При рождении: - в артерии пуповины	12200,0 [11341,0; 12315,0]	14118,0* [13309,1; 14839,0]	0,01
- в вене пуповины	13325,0 [12423,0; 14722,2]	16979,70* [15665,0; 18170,9]	0,05
5-6 суток	10642,1 [9340,0; 11244,7]	12653,40* [12465,4; 13424,2]	0,003
27-28 суток	8468,0 [8421,4; 9220,6]	10465,0* [10268,0; 10956,7]	0,003

Примечание: * – статистически значимые различия.

При сопоставлении изучаемых показателей II и III групп новорожденных в возрастном аспекте выявлено их плавное снижение в 5-6 и 27-28 суток по сравнению с цифрами при рождении, что вероятно связано с репарацией ГЭБ (восстановлением целостности ГЭБ) после перенесенной гипоксии-ишемии, поскольку микроглия и астроциты активируются уже в течение нескольких часов (по другим источникам – в течение нескольких недель после церебральной гипоксии-ишемии [141, 176]. Таким образом, в структурах мозга продолжается активная экспрессия BDNF и VEGF астроцитами, но проникновение в периферический кровоток уже ограничено. Тем не менее, значения BDNF в эти сроки оставались повышенными, статистически значимо различаясь с группой контроля.

Поскольку источниками BDNF в организме также являются легкие, сердце, селезенка, желудочно-кишечный тракт, печень, мочевой пузырь и кожа, BDNF экспрессируется в фибробластах, гладкомышечных клетках сосудов и строме тимуса [91], высокие уровни BDNF у новорожденных II и III групп в динамике наблюдения можно объяснить целостным действием гипоксии-ишемии на организм и компенсаторными возможностями клеток различных органов и систем синтезировать BDNF для адекватного (усиленного) ангиогенеза после повреждения.

5.4. Роль комплексного участия эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста и нейротрофического фактора мозга в механизмах церебральных нарушений и оптимизации их прогноза и диагностики

На протяжении всей жизни в организме существует ряд физиологических барьеров. Гематоплацентарный барьер является наиболее важным во время беременности и развития плода. Плацента образует первичный барьер между материнской средой и плодом, регулирующий широкий спектр функций, необходимых для здорового развития, включая газообмен, выработку и секрецию гормонов, а также перенос питательных веществ и отходов. Плацентарные механизмы адаптации к неблагоприятным материнским условиям защищают мозг плода на различных этапах его развития, особенно в период пролиферации и дифференцировки нейронов, в том числе путем синтеза нейротрофических факторов. Развитие гематоэнцефалического барьера и созревание барьерных транспортных систем обеспечивают высокоспецифическую защиту головного мозга плода уже на 8-й неделе беременности, являясь интерфейсом между большим кругом кровообращения и паренхимой головного мозга [158].

Определение изучаемых показателей при рождении, сравнение их значений в артерии и вене пуповины, взаимосвязи и динамика изменений с течением времени помогают косвенно оценить работу ГЭБ и адаптационные механизмы фетоплацентарного комплекса. Корреляционный анализ (с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена при $p < 0,05$) позволил установить зависимости между изучаемыми показателями для каждой из групп в динамике наблюдения (рис. 12-14).

У новорожденных I группы (рис. 12) выявлены разной силы корреляционные связи между изучаемыми показателями, причем особое внимание обращено на тесноту связи между ЕРО в артерии и вене пуповины, что зако-

номерно, поскольку включение механизмов адаптации к гипоксии-ишемии важно перед, в момент родов и в раннем неонатальном периоде, наиболее уязвимых этапах в жизни человека.

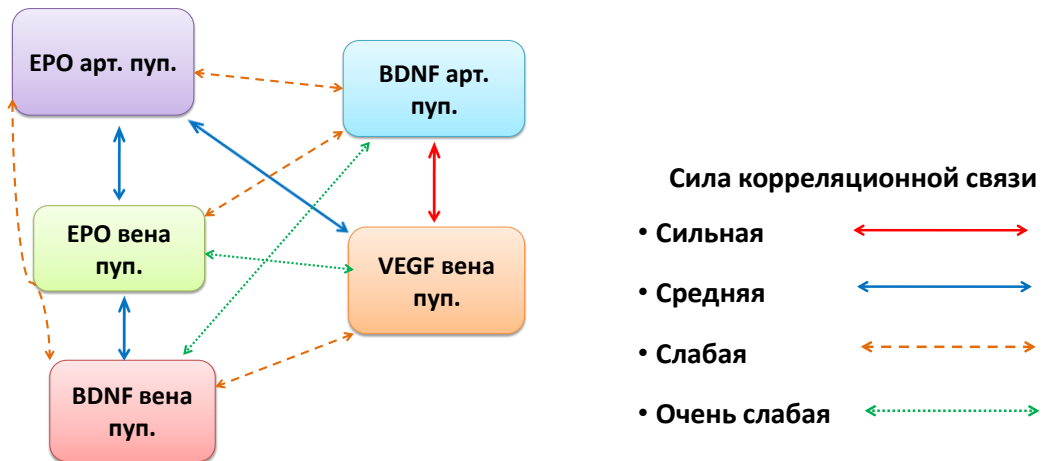


Рисунок 12 – Корреляционные связи между показателями EPO, BDNF и VEGF в сыворотке крови пуповины у новорожденных I группы

Примечание: силу корреляционной связи определяли по «шкале Чеддока» [7].

Содружественное участие артериального и венозного компонентов отражает повышение защитных механизмов самого плода и готовность плаценты оказать помощь своему плоду в условиях гипоксии, особенно в момент родов в случае острой асфиксии.

Рассматривая контингент детей, вошедших в I группу, необходимо учесть, что изначально в их число вошли угрожаемые дети, которые антенатально испытывали гипоксически-ишемическое воздействие. Возможно, именно за счет высоких адаптационных возможностей как самого плода, так и плаценты, 26 (65,0%) из них остались здоровы, и только у 14 (35,0%) манифестировала неврологическая симптоматика к концу 1-го месяца жизни.

Наличие связей между EPO и BDNF, особенно между значениями в венах, как более точных маркеров гипоксии-ишемии, свидетельствует, с одной стороны, о комплексном влиянии нейроваскулярных факторов, а с другой стороны, может расцениваться как подтверждение ранее выдвинутых пред-

положений о стимулирующем эффекте эритропоэтином экспрессии гена BDNF, что активирует его синтез плацентой и повышение нейротрофических и ангиогенных свойств за счет синергитического влияния с EPO и VEGF [110], причем сильная корреляционная связь с уровнем VEGF в вене и EPO, BDNF в артерии пуповины отражает синергизм их влияния как мощных ангиогенных факторов.

Определено, что в зависимости от тяжести состояния детей обследуемых групп менялись показатели изучаемых биомаркеров, при этом сохранялась четкая прямая зависимость разной тесноты связи (рис. 13-14).

Выявлено, что в III группе между изучаемыми показателями установлены более тесные связи, причем практически все сильной или средней тесноты, что свидетельствует о значимости их комплексного влияния как защитных факторов у детей с тяжелым церебральным поражением.

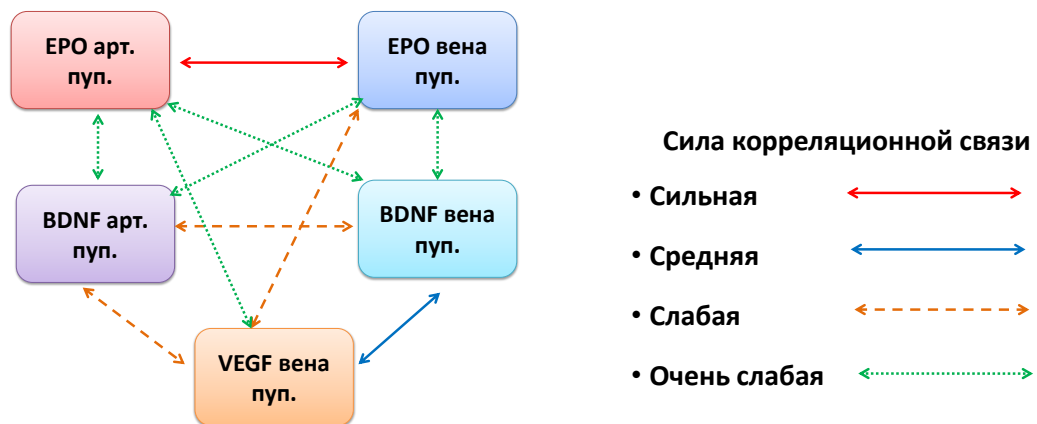


Рисунок 13 – Корреляционные связи между показателями EPO, BDNF и VEGF в сыворотке крови пуповины у новорожденных II группы
Примечание: силу корреляционной связи определяли по «шкале Чеддока» [7].

В динамике наблюдения во всех группах в 5-6 и 27-28 дней жизни установлены корреляции разной силы связи между EPO, BDNF и VEGF, что также подтверждает их важность не только, как факторов защиты, но и эндо-

генных терапевтических агентов в период восстановления после перенесенной травмы.

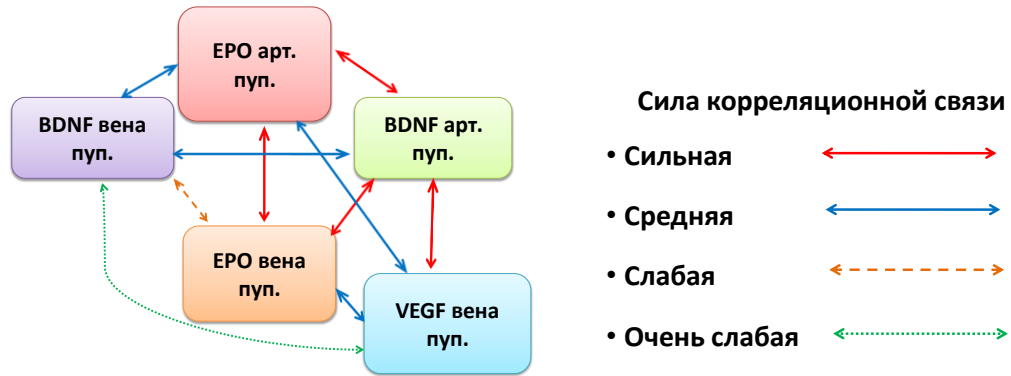


Рисунок 14 – Корреляционные связи между показателями EPO, BDNF и VEGF в сыворотке крови пуповины у новорожденных III группы
Примечание: силу корреляционной связи определяли по «шкале Чеддока» [7].

С целью выделения диагностических и прогностических критериев степени тяжести ГИП ЦНС у новорожденных для практического врача были разработаны критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риск, используя метод «Дерева классификации», в котором в качестве независимых переменных задействовали изучаемые показатели. Выявлено, что максимальную важность в принятии решения разделения обследуемых групп новорожденных по степени тяжести при рождении имеет уровень EPO в вене пуповины в 100,0% и VEGF в вене пуповины в 48,1% случаев (Приложение 3). Определяемые системы неравенств позволяют диагностировать ГИП ЦНС средней и тяжелой степени:

1. Отсутствие церебральных нарушений:
 - EPO ВП $\leq 33,45$ мМЕ/мл.
2. Наличие ГИП ЦНС средней степени тяжести (II группа):
 - EPO ВП $> 33,45$ мМЕ/мл, VEGF ВП $\leq 774,95$ пг/мл;

- ЕРО ВП > 51,04 мМЕ/мл, 774,945 < VEGF ВП ≤ 1425,96 пг/мл.

3. Наличие тяжелого ГИП ЦНС (III группа):

- ЕРО ВП > 33,45 мМЕ/мл, VEGF ВП > 1425,96 пг/мл.

Результаты проведенного ROC-анализа подтверждают точность полученных результатов с высокой степенью чувствительности и специфичности (85,7; 77,1% и 93,8; 88,6% для II и III групп) (рис. 15 А, Б).

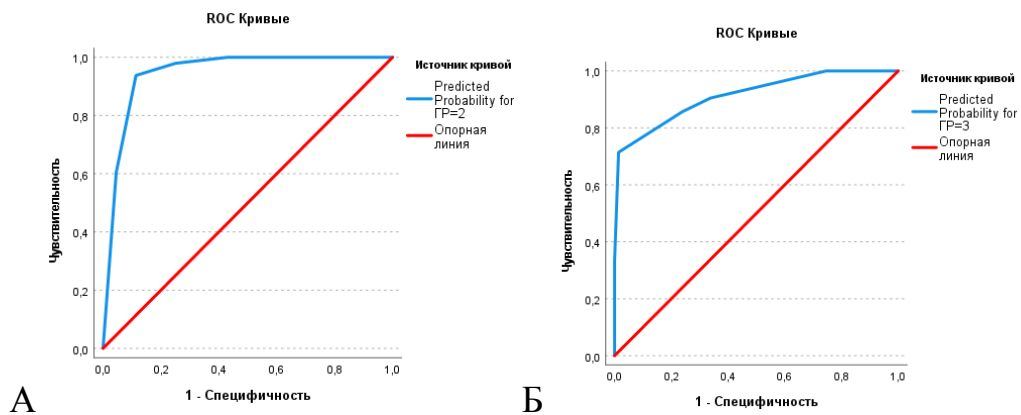


Рисунок 15 – ROC-кривые диагностики церебральной патологии у новорожденных II (А) и III (Б) групп

Примечание: значения площадей AUC для II и III групп новорожденных равны 0,89 и 0,84, что соответствует очень хорошему качеству моделей.

В результате проведенного научного исследования, с учетом комплексного обследования, включавшего клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования с последующим статистическим анализом полученных результатов, был сформулирован алгоритм диагностики и прогнозирования гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей из группы высокого перинатального риска, который может быть использован в практической медицине (рис. 16).



Рисунок 16 – Алгоритм диагностики и прогноза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей из группы высокого перинатального риска

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальная гипоксия занимает особое место среди гипоксических состояний различного генеза. Проблема оценки компенсаторно-приспособительных механизмов у плода при патологической беременности и родах сформировалась еще в 50-е годы прошлого века [70] и, несмотря на достигнутые успехи, актуальна до настоящего времени. Осложнения, связанные с перинатальной гипоксией плода, развиваются в 10% от общего числа родов [59].

Центральная нервная система является наиболее уязвимым звеном, определяющим порог толерантности всего организма к гипоксическим состояниям. Гипоксия плода предполагает длительно текущую стадию патологического процесса, опасность которого заключается в глубоких нарушениях роста и дифференцировки клеточных элементов головного и спинного мозга [46, 52, 59].

Было подсчитано, что 80% случаев перинатальных повреждений головного мозга определяются материнскими патологическими процессами, которые непосредственно повреждают или влияют на снабжение плода питательными веществами, в то время как генетический фон плода определяет устойчивость центральной нервной системы к сопротивлению этим неблагоприятным условиям, включающим также экзогенные тератогены, которые получают доступ к среде плода, преждевременные роды до завершения созревания ЦНС и дисфункция плаценты, чему в настоящее время уделяется особое внимание [138, 156, 170].

В результате, многие неврологические расстройства в раннем детстве формируются в процессе развития и рождения плода. В этих условиях глубина выявленных нарушений, необходимость их антенатальной диагностики и коррекции поставили вопрос о необходимости рассматривать плод в качестве пациента. При этом перинатальные факторы, вызывающие развитие це-

ребральной гипоксии-ишемии, приводят в дальнейшем к неврологическим и соматическим расстройствам, инвалидизации, социальной дезадаптации, что придает данной проблеме высокую медико-социальную значимость [46, 51, 52, 112]. Диагностика и особенно лечение гипоксии в акушерстве и неонатологии сопряжены со значительными трудностями, одной из причин которых является недостаточное понимание молекулярных механизмов гипоксического повреждения. Несмотря на большое число клинических и экспериментальных работ в этой области знаний, до сих пор четко не определены критерии и параметры диагностики и прогнозирования гипоксически-ишемической травмы в анте- и интранатальном периодах с формированием гипоксически-ишемического поражения ЦНС (ГИП ЦНС) постнатально. Это определяет целесообразность представленной работы, основной целью которой явилось изучение нейроваскулярных биохимических маркеров для оптимизации диагностики и прогноза церебральных нарушений гипоксически-ишемического генеза у новорожденных и детей первого года жизни с вытекающими конкретными задачами.

Для их решения после одобрения Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на базе Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии проведено двухэтапное исследование, включавшее проспективное сравнительное открытое исследование (случай-контроль) 184 доношенных новорожденных и ретроспективный анализ документации матерей обследованных детей. Отбор новорожденных основывался на состоянии ребенка при рождении, включая наличие и тяжесть неврологической симптоматики, на основании чего дети при рождении разделены на три группы с учетом степени тяжести поражения ЦНС.

В I группу вошли 64 младенца без неврологической симптоматики в раннем неонатальном периоде, среди которых, с учетом материнской документации, 40 новорожденных выделены в группу угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической патологии. Таким образом, I

группа в неонатальном периоде представлена двумя подгруппами: родившиеся у здоровых женщин без осложнений периода гестации и родов (1А – контрольная группа, n=24) и с ОАГА, осложненным течением беременности и родов (1Б – угрожаемые по развитию неврологической патологии, n=40). II и III группы составили дети с церебральной ишемией II и III степени тяжести и ее последствиями (n=78 и n=42, соответственно). В динамике наблюдения в связи с отсроченной манифестацией неврологической симптоматики к концу неонатального периода 14 детей из группы «угрожаемых» (подгруппа 1Б) вошли во II группу, увеличив общее количество детей в ней до 92 человек. Оставшиеся 26 человек присоединились к группе здоровых. Таким образом, в возрасте 1 месяца I группа детей составила 50 человек.

Для выявления предикторов, позволяющих уже антенатально диагностировать и прогнозировать развитие ГИП ЦНС у новорожденного, проведен ретроспективный анализ материнской документации с акцентом на фетоплацентарные сосудистые нарушения и плацентарные защитные механизмы в динамике гестации. Анализ документации матерей II и III групп обследованных детей выявил высокий процент первородящих женщин неблагоприятного детородного возраста (10,3; 21,4%), имевших сочетанную соматическую и генитальную патологию, причем соматическая патология была представлена преимущественно хронической патологией мочевыводящих путей и болезнями желудочно-кишечного тракта, а генитальная – в виде хронического метроэндометрита, кольпита на фоне дисбиоза влагалища. ОАГА у матерей указанных групп характеризовался предшествовавшими настоящей беременности: медицинским абортom (12,8; 16,7%), неразвивающейся беременностью (3,8; 7,1%), самоабортom (14,1; 11,9%), выкидышем в поздних сроках (5,1; 9,5%), мертворождением (1,3; 2,4%) и внематочной беременностью (4,8; 6,4%). В структуре патологии беременности в данной когорте женщин частыми осложнениями явились угроза прерывания и невынашивания во II и III триместрах, артериальная гипертензия, компенсированная фето-

плацентарная недостаточность, преждевременное созревание плаценты, нарушение маточно-плацентарной гемодинамики в 28-32 и 36-40 недель, по данным доплерометрии, что вполне закономерно повлекло за собой развитие перинатальной гипоксии средней и тяжелой степени тяжести.

Исследование гемодинамики остается приоритетным методом диагностики функционального состояния фетоплацентарной системы, поскольку нарушения маточно-плацентарного и плодового кровотока обычно предшествуют клинической манифестации патологического процесса, являясь ранним маркером патологии [13, 38, 49].

Обнаружено, что у беременных в I клинической группе динамика показателей маточного и плодового кровотока соответствовали данным нормативных процентильных таблиц (Медведев М.В., 1996-2016). В динамике беременности наблюдалось постепенное снижение кривых скоростей кровотока, что свидетельствовало о снижении суммарного периферического сосудистого сопротивления в резервных капиллярах материнской части плаценты. Кроме того, регистрировалась асимметрия показателей – P_i AUD в подавляющем большинстве случаев был ниже, чем P_i AUS, что обусловлено преобладанием правостороннего и амбилатерального расположения плацент.

Показатели доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплексов на разных сроках гестации у матерей II и III группы свидетельствуют о повышении средних значений по сравнению с контролем. Установлены статистически значимые различия скоростей кровотока по правой (AUD) и левой (AUS) маточным артериям в 36-40 недель в III группе в сравнении с контролем ($p=0,003$; $p=0,02$). Выявлено, что в III группе у каждой шестой женщины регистрировалась симметрия показателей по AUD и AUS, причем средние значения были выше на 15-20%, чем в группе контроля. В тоже время, у каждой пятой женщины, хотя и сохранялась асимметрия P_i AUD и AUS, определялось значимое повышение значений P_i на стороне расположения плаценты.

Первоначально выявленные изменения гемодинамики при сроке 36 недель беременности свидетельствуют о гипоксии плаценты и ишемических церебральных нарушениях плода, которые сохраняются и/или нарастают при рождении ребенка, в связи, с чем результаты многофакторного анализа «Деревья классификации» позволяют представить «способ антенатального прогнозирования церебральных нарушений у новорожденных». Важно отметить, что максимальную важность в принятии решения разделения обследуемых групп по степени тяжести уже на 36-й неделе беременности имеет значение P_i в AUD (100,0%), в тоже время показатели P_i AUS и ACM только в 49,1 и 40,2% случаев играют решающую роль.

В рамках настоящего исследования впервые проведено лонгитудинальное исследование церебрального кровотока плода с 20-21-й недели гестации и в динамике первого года жизни у детей с ГИП ЦНС. Выявлены достоверные прямые и обратные корреляционные связи между показателями значений P_i AUD, P_i AUS и P_i ACM слабой и средней силы в ante- и постнатальном периоде в зависимости от степени тяжести.

Определено, что в динамике антенатального периода отмечается повышение P_i ACM до 32-33-х недель с последующим его снижением с минимальными значениями к окончанию срока наблюдения. Эти колебания обусловлены редукцией первичной капиллярной сети на поверхности головного мозга плода, что приводит формированию прямых артериовенозных анастомозов, расширению коллатерального кровотока, и в итоге повышению интенсивности церебрального кровотока и рациональному его распределению между различными областями головного мозга плода в период усиленного его роста.

В дополнение, в условиях хронической гипоксемии плода происходит активация адаптационного механизма защиты головного мозга плода, в основе которого заложен цереброваскулярный рефлекс, приводящий к снижению симпатической иннервации сосудов с последующей вазодилатацией цере-

бральных артерий, а также открытием нефункционирующих артериовенозных анастомозов. В итоге увеличивается емкость бассейна мозговых сосудов, что сопровождается увеличением диастолической скорости кровотока и снижением значений P_i АСМ.

Обращено внимание, что в каждом десятом случае во II и III группе (10,2 и 11,9%) отмечалось снижение P_i АСМ, что в сочетании с повышением P_i АУМ свидетельствовало о тяжелых нарушениях плодового кровотока, требующих экстренного родоразрешения.

На этапе постнатального лонгитудинального исследования церебрального кровотока в динамике первого года жизни установлено, что во все сроки наблюдения у детей II и III групп отмечено повышение значений P_i АСМ. Статистически значимые различия по сравнению с группой контроля обусловлены, как показано проведенными ранее исследованиями [66, 69] повышением уровня эндотелина, простоциклин/тромбоксанового коэффициента, способствующих вазоконстрикции, развитию артериальной мозговой гипоперфузии и, как следствие, ишемическим характером гемодинамических расстройств.

Нарушения гемодинамики, как функциональный критерий развития неблагоприятных перинатальных исходов, были отражением патоморфологических нарушений, имевших место, в ряде случаев, при отсутствии клинических проявлений нарушений гемодинамики. Анализ результатов патологоанатомического исследования плацент в группах обследуемых детей, выявивший признаки плацентарной недостаточности у половины пациентов (54,3%), хотя клинически данную патологию констатировали лишь у каждого третьего (37,0%).

Установлено, что зависимость морфологических паттернов плацентарной недостаточности видоизменялась в зависимости от стадии процесса, при этом компенсированная плацентарная недостаточность встречалась примерно в равной частоте случаев в каждой из групп (14 (21,9%); 17 (21,8%); 11

(26,2%)), субкомпенсированная – в единичных случаях в I группе при однозначных выраженных изменениях во II и III группах при существенном повышении у тяжёлых детей (5 (7,8%); 23 (29,5%); 20 (47,6%)). Изменения в I группе при начальном её формировании были обусловлены включением 40 детей с отягощенным акушерским анамнезом, у 14 из которых констатировали отсроченную манифестацию неврологической симптоматики после 1-го месяца жизни. Декомпенсированная плацентарная недостаточность, сама по себе прогнозирующая тяжелые поражения плода и новорожденного, регистрировалась в единичных случаях во II и у каждого пятого в III группе.

Таким образом, вышеуказанное в совокупности привело к осложнениям родового акта в виде слабости (5,1; 7,1%) и дискоординации родовой деятельности (7,7; 4,8%) матерей II и III групп, быстрым и стремительным родам (11,5; 16,7%), высокой частоте пособий в родах, в том числе экстренных оперативных родов у каждой 5-7-й женщины II и III групп. Гипоксия, повлекшая за собой выход мекония плода в амниотическую жидкость, регистрировалась у каждого 4-8-го в соответствующих группах. Выявлено, что почти у половины новорожденных с ГИП ЦНС отмечалась обвитие пуповиной вокруг шеи или тела.

Большинство детей II группы родились с оценкой по шкале Апгар 6-8 баллов, причем показатель к 5-й минуте достигал значений, характерных для здоровых новорожденных (7-8 баллов). Часть новорожденных III группы родились с признаками тяжелой асфиксии, в числе которых отмечались низкие показатели шкалы Апгар при рождении (0-3 баллов), не нормализующиеся к 5-й минуте жизни, что требовало проведения в родзале реанимационных мероприятий, направленных на восстановление дыхания и коррекцию метаболических нарушений.

Отмечены значительные групповые отличия в структуре неврологических нарушений в первые недели жизни у обследованных детей, связанные как с естественными механизмами созревания ЦНС, так и с течением восста-

новительных процессов в поврежденной нервной ткани новорожденного ребенка. По мере возрастания степени тяжести ГИП ЦНС симптомы угнетения безусловно-рефлекторной деятельности, нарушения мышечного тонуса характеризовались большей выраженностью и стабильностью, с последующим ранним, в первые 3-6 месяцев, формированием спастических форм двигательных нарушений у 3% детей во II и III группах. В раннем неонатальном периоде у обследованных III группы чаще диагностировались синдром угнетения и судорожный синдром по сравнению с таковыми во II группе (33,3; 40,5%; и 9,0; 28,6%) как проявления более выраженного поражения. В то же время, синдром возбуждения по частоте превалировал в группе среднетяжелых более, чем в 2 раза (44,9; 19,0%). При этом у большинства детей, перенесших ГИП ЦНС средней степени тяжести, наблюдалось значительное восстановление деятельности мозга, сопровождавшееся формированием с высокой частотой симптомов мышечной гипотонии (42,3%) и гипертонуса (44,9%), пирамидной недостаточности (56,4%), вегето-висцеральных нарушений (69,2%) в неонатальном периоде. Катамнестическое наблюдение выявило, что у 15,2% детей II группы к возрасту одного года полностью регрессировала неврологическая симптоматика. Сохранявшиеся клинические проявления концу первого года жизни трансформировались в большей частоте случаев в синдром минимальной мозговой дисфункции, который встречался почти у каждого третьего пациента, чаще сочетаясь с расстройством автономной нервной системы (33,7%), синдромом гиперактивности и гиперабудимости (21,8%), задержку психического и преречного развития, тяжелые нарушения в виде спастического тетрапареза и гемипареза. Оценка психомоторного развития от рождения до года определялась количественным методом по шкале Л.Т. Журбы и Е.В. Мастюковой [26].

Среди нарушений моторного развития во II и III группах темповая задержка регистрировалась только в 30,4 и 40,5% случаев. Напротив, с нарастанием тяжести поражения, увеличивалась частота тяжелых форм моторного

развития, с формированием, к 1-1,5 годам различных форм детского церебрального паралича (спастический тетрапарез (1 и 4 ребенка соответственно), гемипарез (2 и 3), только в III группе – спастическая диплегия у одного ребенка и у двоих атонически-астатическая форма). Симптоматическая эпилепсия, генерализованная форма, дебютировала на первом году жизни у 14,3% детей III группы и чаще сочеталась со спастическим тетрапарезом (9,5%).

Установлено, что нейросонографическое исследование достаточно точно выявляло нарушения структур головного мозга, что особенно значимо при выявлении локализации и размеров кровоизлияний и инфарктов, возможных маркеров инвалидизирующей патологии.

Выявление кровоизлияний, инфарктов, псевдокист, дилатации желудочковой системы и ишемии подкорковых ядер сразу после рождения свидетельствовало об их антенатальном происхождении на фоне гипоксически-ишемических изменений вследствие патологии маточно- и фетоплацентарного комплексов и других нарушений, выявленных при ретроспективном анализе материнской документации. Гемодинамические изменения, приводящие к ухудшению питания плода и метаболическим нарушениям, начиная с момента имплантации трофобласта, влекут за собой глубокие прогрессирующие изменения на клеточном уровне, нарушения межклеточных взаимодействий, что обуславливает формирование церебральной патологии разной степени тяжести с возможностью пролонгирования в тяжелое постнатальное поражение головного мозга с полиморфными клиническими проявлениями. В подобных ситуациях имели место наблюдения, когда у обследованных детей выявлялось несоответствие между НСГ-паттернами и неврологическими изменениями, иногда имеющими прогрессивное течение.

Изучение уровня в сыворотке крови артерии и вены пуповины, на 5-6-е и 27-28-е сутки эритропоэтина (ЕРО), рассматриваемого в качестве паттерна хронической внутриутробной гипоксии, выявило, что при нормоксии его уровень в крови артерии пуповины сходный с таковым в вене или даже вы-

ше. Это может указывать на компенсаторные возможности плода увеличивать выброс ЕРО перед родами для их адекватного течения.

При исследовании уровня ЕРО в артерии и вене пуповины определено статистически значимое его повышение у II и III групп новорожденных по сравнению с контролем, причем уровень ЕРО в пупочной вене был выше, чем в артерии, что вероятно обусловлено плацентарной секрецией ЕРО в антенатальном периоде ($p=0,0001$; $p=0,00006$ соответственно).

В динамике неонатального периода концентрация ЕРО в сыворотке крови снижается, достигая минимальных значений к 5-6-м суткам с последующим повышением, сохраняя тенденцию к более высоким значениям у новорожденных во II и III группах, статистически значимо различаясь между собой и у III группы с контролем. Падение уровня ЕРО после рождения является следствием потери продукции его плацентой наряду с частичным распадом и выведением ЕРО из плазмы плода.

Определение в сыворотке крови концентрации VEGF, в первую очередь, основано на его роли в процессах ангиогенеза и способности воздействовать на проницаемость сосудов, определяя его ключевую роль в проявлениях геморрагических нарушений, изменениях функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с повышением его проницаемости в субнормальных и патологических условиях.

Установлено, что у новорожденных со среднетяжелым и тяжелым ГИП ЦНС констатировали повышенные значения VEGF уже при рождении с максимальными значениями в III группе, что могло указывать на активный ангиогенез, направленный на компенсирование последствия тяжелой гипоксии-ишемии. В динамике неонатального периода отмечалось постепенное снижение концентрации VEGF во всех трех группах с минимальными значениями к 27-28-м суткам жизни, при этом оставаясь выше и значимо отличаясь у детей со среднетяжелым и особенно с тяжелым поражением головного мозга по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).

Изучение содержания BDNF в сыворотке крови артерии и вены пуповины у детей обследуемых групп выявило наиболее высокий уровень у новорожденных II и III групп с максимальными значениями в III группе, причем значения существенно не отличались в крови артерии в сравнении с таковыми, в вене. Вышеуказанное объясняется усиленным синтезом BDNF при репаративных процессах в нервной ткани, нарушением целостности ГЭБ и выходом в кровяное русло нейротрофина, а также способностью самой плаценты синтезировать и секретировать BDNF [156, 176].

При сопоставлении изучаемых показателей II и III групп новорожденных в возрастном аспекте выявлено их плавное снижение в 5-6 и 27-28 суток по сравнению с цифрами при рождении, что вероятно связано с репарацией ГЭБ после перенесенной гипоксии-ишемии, поскольку микроглия и астроциты активируются уже в течение нескольких часов после церебральной гипоксии-ишемии [141, 176]. Таким образом, в структурах мозга продолжается активная экспрессия EPO, VEGF и BDNF астроцитами, но проникновение в периферический кровоток уже ограничено. Тем не менее, значения BDNF в эти сроки оставались повышенными, статистически значимо различаясь с группой контроля ($p=0,003$, $p=0,0005$ и $p=0,02$, $p=0,0001$ для II и III групп), что также можно объяснить целостным действием гипоксии-ишемии на организм и компенсаторными возможностями клеток различных органов и систем синтезировать BDNF для адекватного ангиогенеза после повреждения.

В динамике наблюдения во всех группах в 5-6 и 27-28 суток установлены корреляции разной силы связи между EPO, BDNF и VEGF, что также подтверждает их важность не только, как факторов защиты плода и новорожденного, но и терапевтических агентов в остром и восстановительном периодах после перенесенной травмы.

Выявленные в ходе настоящих исследований корреляционные связи между EPO и BDNF, особенно между их значениями в венах, как более точных маркеров гипоксии-ишемии, свидетельствуют, с одной стороны, о ком-

плексном влиянии нейроваскулярных факторов, а с другой стороны, как подтверждение ранее выдвинутых предположений о стимулирующем эффекте эритропоэтином экспрессии гена BDNF плацентой, реализующегося повышением нейротрофических и ангиогенных свойств [110].

С целью выделения диагностических и прогностических критериев ГИП ЦНС у новорожденного были разработаны критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска, используя метод «Дерева решений», где в качестве независимых задействованы изучаемые показатели. Максимальную важность в принятии решения разделения обследуемых групп новорожденных по степени тяжести при рождении имел уровень ЕРО в вене пуповины (100,0%), за ним следовал уровень VEGF в вене пуповины (48,1%). Опираясь на первостепенную значимость ЕРО в указанном выше методе, разработаны более простые и бюджетные критерии диагностики и реабилитационных возможностей церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска», основанные на сопоставлении концентрации только эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины.

На основании полученных в ходе исследований результатов, с учетом разработанных критериев прогнозирования, диагностики и реабилитационных возможностей гипоксически-ишемического поражения у плода и новорожденного сформулирован алгоритм диагностики и прогноза ГИП ЦНС у детей из группы высокого перинатального риска на основании ретроспективного изучения антенатальных предикторов и динамики клинических, инструментальных, нейроваскулярных маркеров и их взаимосвязей.

В заключение стоит обратить внимание, что динамика концентраций, изучаемых биомаркеров определяется сложными механизмами, которые полностью не раскрыты, несмотря на пристальное внимание к ним в последние десятилетия. Данные литературы свидетельствуют в пользу мнения о полифункциональности каждого из них и комплексного влияния за счет синер-

гетических связей, определяющих не только защитные механизмы, но и терапевтический эффект уже на ранних этапах гипоксически-ишемического воздействия на клетки органов и систем с превалирующим поражением структур центральной нервной системы.

Уместно обратить внимание, что нейропротекторный эффект ЕРО закономерно реализуется через механизмы эритропоэза, стимулируя увеличение продукции, и, следовательно, количества эритроцитов и кислородной емкости крови.

В условиях гипоксического воздействия на первый план выходят не-эритропоэтические эффекты ЕРО, о которых четко свидетельствуют экспериментальные исследования [57, 111], выявившие, что в моделях ишемического повреждения головного мозга у грызунов экспрессия мРНК ЕРО- α увеличивается в непосредственной близости от поражений в ассоциированных нервных, эндотелиальных клетках, реактивных астроцитах, микроглии и моноцитах. Одновременно, при внутрибрюшном введении рекомбинантного эритропоэтина через 3, 24, 48 часов после индукции ишемии, на 30-е сутки количество интактных нейронов возрастало на 264%, количество мелких кровеносных сосудов на 44,1% по сравнению с группой без терапевтического воздействия ЕРО. При этом иммуногистохимическим методом определено, что экспрессия не только ЕРО, но и VEGF не повышалась в очаге поражения. Это позволяет предположить, что задействованы другие механизмы неангиогенеза, в частности прямой пролиферативный эффект ЕРО на ангиобласты. В этом аспекте следует указать на большое количество рецепторов к ЕРО в церебральных капиллярах, что и определяет дозозависимую стимуляцию митоза эндотелиальных клеток.

Поскольку прямой нейропротекторный эффект ЕРО реализуется стимуляцией нейронов через активацию кальциевых каналов и высвобождение медиаторов, стоит отметить, что ЕРО способен проникать через ГЭБ с помо-

щью специфических рецепторов на поверхности эндотелиоцитов церебральных сосудов, экспрессирующихся в большей степени в условиях ишемии.

Принимая во внимание роль нейроиммунных процессов, стоит обратить внимание, что в очаге гипоксически-ишемического повреждения присутствуют провоспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухоли- α , который усиливает нейропротекторные эффекты не только ЕРО, но и VEGF, что указывает на их функциональную синергичность при ишемических поражениях головного мозга. Более того, в условиях гипоксии снижается активность супрессорного фактора Гиппеля-Линдау, являющегося компонентом убиквитинпротеинлигазы, и повышается экспрессия индуцируемого HIF-1 α . В числе таргетных генов HIF-1 α следует отметить гены ЕРО, PECAM-1, VEGF, гемоксигеназы-1, продукты которых играют ключевую роль в процессах ангиогенеза, нейротрофики и нейрорепарации. Таким образом, ЕРО и VEGF являются продуктами одного пути активации генов HIF-1 α [48, 57].

Тем не менее, на сегодняшний день точно не известны ситуации и четкие причины индуцирующих и тормозных влияний нейроваскулярных факторов друг на друга. Полученные способы диагностики путем многофакторного статистического анализа косвенно свидетельствует о первостепенной роли ЕРО в процессах защиты плода и эти гипотезы имеют экспериментальное подтверждение. Однократная высокая доза экзогенного ЕРО, введенная в течение короткого промежутка времени после черепно-мозговой травмы, напрямую увеличивает экспрессию VEGF и BDNF [110, 179]. Более того, сильная корреляционная связь между уровнями VEGF в вене и ЕРО, BDNF в артерии пуповины отражает синергизм их влияния как мощных ангиогенных и нейротрофических факторов, в основе которого лежит полифункциональность каждого из биомаркеров и их плеiotропные эффекты в регуляции различных систем организма и гомеостаза в целом. Вышеуказанное еще раз подтверждает высокую значимость изучаемых эндогенных факторов не только

как диагностических маркеров патологических процессов, но и потенциальных терапевтических агентов, поскольку в последние годы укрепляется тенденция разрабатывать на основе регуляторов гомеостаза эндогенного происхождения новых лекарственных форм с патогенетическим обоснованием их применения.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения церебральной гемодинамики у плода и новорожденного значимо коррелировали с изменениями показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

2. Морфологические паттерны повреждения плаценты при гипоксии-ишемии лежат в основе клинических и доплерометрических нарушений и дают возможность четкого выделения стадий плацентарной недостаточности.

3. Клиническими маркерами тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга и неблагоприятного прогноза явились выраженная дезадаптация сердечно-сосудистой системы, синдром угнетения, тяжелые двигательные нарушения, неонатальные судороги, признаки гемодинамических нарушений, что подтверждено формированием к концу первого года жизни церебральных нарушений средней и тяжелой степени тяжести, в том числе детского церебрального паралича, симптоматической эпилепсии, грубой задержки психо-моторного и предречевого развития.

4. Тяжесть пролонгированных церебральных нарушений определяется высоким уровнем нейроваскулярных маркеров, в тоже время снижение их уровня на фоне крайне тяжелого церебрального дефицита позволяет прогнозировать инвалидизирующую патологию.

5. Концентрации эритропоэтина и нейротрофического фактора мозга в крови артерии и вены пуповины повышались соответственно тяжести церебральной патологии со значительным превалированием в вене (ЕРО $p=0,0001$ и $p=0,0006$; BDNF $p=0,0002$ и $p=0,002$ для II и III групп) при достоверных корреляционных связях.

6. Синергетическая связь между эритропоэтином, сосудистым эндотелиальным фактором роста, нейротрофическим фактором мозга подтверждена наличием прямых достоверных корреляционных связей разной тесно-

ты с повышением ее силы при наибольшей тяжести патологии, что превалирует в крови артерии (между эритропоэтином и нейротрофическим фактором мозга $r=+0,786$) и вене пуповины (между эритропоэтином и сосудистым эндотелиальным фактором роста $r=+0,612$; между сосудистым эндотелиальным фактором роста в вене и нейротрофическим фактором мозга в артерии $r=0,789$; между эритропоэтином в вене и нейротрофическим фактором мозга в артерии $r=+0,770$).

7. Разработан диагностический алгоритм, позволяющий своевременно верифицировать у новорожденных детей гипоксически-ишемические поражения головного мозга и выявлять группу риска по формированию инвалидизирующей патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать разработанные референтные значения эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста и нейротрофического фактора мозга у здоровых новорожденных и их показатели в зависимости от тяжести церебрального поражения в раннем неонатальном периоде для диагностики и прогноза последствий перинатального поражения головного мозга.

2. Применять критерии антенатального прогнозирования церебральных нарушений у плода и новорожденного, основанные на сопоставлении в 36 недель гестации показателей пульсационных индексов маточных, пуповинной и среднемозговой артерии, что позволит определить тяжесть гипоксически-ишемического поражения:

условия отсутствия церебральных нарушений:

- $0,585 < P_i \text{ AUD} \leq 0,695$;
- $P_i \text{ AUD} \leq 0,695, P_i \text{ AUS} \leq 0,705, P_i \text{ ACM} \leq 1,755$;

церебральная патология средней степени тяжести (II группа):

- $P_i \text{ AUD} \leq 0,585, P_i \text{ AUM} > 0,795$;
- $P_i \text{ AUD} \leq 0,695, P_i \text{ ACM} > 1,755$;

тяжелые церебральные нарушения с вероятностью инвалидизирующей патологии (III группа):

- $0,425 < P_i \text{ AUD} \leq 0,645, P_i \text{ AUS} > 0,860$.

3. Сопоставлять уровень биомаркеров в пуповинной крови с особенностями клинических и нейровизуализационных проявлений с целью выявления структурных дефектов головного мозга, что позволит характеризовать степень тяжести церебрального дефицита и определить тактику проводимой терапии.

4. Использовать критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска, основан-

ные на комплексном изучении и сопоставлении ангиогенных и нейропротективных влияний показателей цереброваскулярных маркеров:

отсутствие церебральных нарушений:

- ЕРО ВП $\leq 33,45$ мМЕ/мл;

наличие церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- ЕРО ВП $> 33,45$ мМЕ/мл, VEGF ВП $\leq 774,945$ пг/мл;
- ЕРО ВП $> 51,04$ мМЕ/мл, $774,95 < \text{VEGF ВП} \leq 1425,96$ пг/мл;

наличие тяжелых церебральных нарушений (III группа):

- ЕРО ВП $> 33,45$ мМЕ/мл, VEGF ВП $> 1425,96$ пг/мл.

5. Использовать критерии диагностики и реабилитационных возможностей церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска, основанные на определении и сопоставлении концентрации эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины:

отсутствие церебральных нарушений:

- ЕРО ВП $\leq 33,45$ мМЕ/мл;
- $33,45 < \text{ЕРО ВП} \leq 35,99$ мМЕ/мл, ЕРО АП $\leq 69,5$ мМЕ/мл;

наличие церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- $76,55 < \text{ЕРО ВП} \leq 79,20$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл;

наличие тяжелых церебральных нарушений (III группа):

- ЕРО ВП $\leq 76,55$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл;
- ЕРО ВП $> 79,20$ мМЕ/мл, ЕРО АП $> 69,50$ мМЕ/мл.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего исследования сводятся к использованию изучаемых нейроваскулярных маркеров, с учетом их ангиогенных, нейротрофических и нейропротективных эффектов, не только для диагностики и прогноза тяжести церебральной патологии, но и разработки методов реабилитации указанной патологии у новорожденных и детей раннего возраста.

Целесообразно проведение исследований, направленных на уточнение показаний к применению рекомбинантного эритропоэтина в комплексном лечении новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы с отработкой оптимальных режимов его дозирования при разных степенях тяжести для получения максимально безопасного и эффективного терапевтического эффекта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЖ	- амниотическая жидкость
АП	- артерия пуповины
ВГ	- вена Галена
ВЖК	- внутрижелудочковое кровоизлияние
ВП	- вена пуповины
ГИП	- гипоксически-ишемическое поражение
ГЭБ	- гемато-энцефалический барьер
ДЦП	- детский церебральный паралич
ЗВУР	- задержка внутриутробного развития
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИЦН	- истмико-цервикальная недостаточность
КТГ	- кардиотокография
КСК	- кривые скоростей кровотока
Me	- медиана
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НМПГ	- нарушение маточно-плацентарной гемодинамики
НСГ	- нейросонография
ОАГА	- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОПВ	- околоплодные воды
ПВЛ	- перивентрикулярная лейкомаляция
ПСС	- периферическое сосудистое сопротивление
ПЭ	- преэклампсия
СЗРП	- синдром задержки роста плода
ТКДГ	- транскраниальная доплерография
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФПН	- фето-плацентарная недостаточность
ЦДК	- цветное доплеровское картирование
ЦИ	- церебральная ишемия

ЦНС	- центральная нервная система
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиография
ЭхоКГ	- эхокардиография
ЭЭГ	- электроэнцефалография
АСМ	- средняя мозговая артерия
AUD	- правая маточная артерия
AUM	- пуповинная артерия
AUS	- левая маточная артерия
BDNF	- нейротрофический фактор мозга
EPO	- эритропоэтин
HIF	- фактор, индуцируемый гипоксией
IR	- индекс резистентности
MMP-9	- матриксная металлопротеиназа-9
NGF	- фактор роста нервов
Pi	- пульсационный индекс
PIGF	- плацентарный фактор роста
rhEPO	- рекомбинантный эритропоэтин
Vd	- конечная диастолическая скорость
VEGF	- сосудистый эндотелиальный фактор роста
Vs	- максимальная систолическая скорость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции / В.П. Катунцев, М.В. Баранов, С.Ю. Захаров [и др.] // Физиология человека. – 2021. – Т. 47, № 3. – С. 72-79. – DOI: 10.31857/S0131164621030061.
2. Александрович, А. С. Нейросонография новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью [Электронный ресурс] / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой научно-практической конференции. – Гродно, 2021. – С. 29-32. – 1 электрон. опт. диск.
3. Амирханова, Д.Ю. Предикторы и динамика неврологических нарушений у глубоконедоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Амирханова Дженнета Юнусовна. – Москва, 2021. – 25 с.
4. Аслам, С. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологичности для оптимизации лечения / С. Аслам, Т. Стрискланд, Э.Д. Моллой // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 87–94.
5. Афанасьева, Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.В. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
6. Бабиянц, А.Я. Особенности мозгового кровотока и содержание эндотелийзависимых вазоактивных факторов у детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Бабиянц Анна Яковлевна. – Ростов-на-Дону, 2009. – 25 с.

7. Баврина, А.П. Современные правила применения корреляционного анализа / А.П. Баврина, И.Б. Борисов // Медицинский альманах. – 2021. – №3 (68). – С. 70 -79.
8. Барашнев, Ю.И. Перинальная неврология / Ю.И. Барашнев. – Изд. 2 -е, доп. М. : Триада–Х, 2011. – 670 с.
9. Бурлев, В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2016. – № 22 (6). – С. 8-17. –DOI:10.17116/repro20162268–17.
10. Ватолин, К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К.В. Ватолин. – М. : Видар, 2000. – 120 с.
11. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы «мать – плацента – плод» на метаболический гомеостаз при беременности / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2018. – № 4 (231). – С. 63–70.
12. Возможности нейровизуализационных методов (УЗИ, МРТ) в оценке постгипоксических изменений головного мозга у недоношенных детей / М.М. Гребенюк, А.В. Поздняков, Т.В. Мелашенко [и др.] // Визуализация в медицине. – 2020. – Т. 2, №1. – С. 16–24.
13. Возможности новых режимов объемной эхографии в пренатальной диагностике предлежания сосудов / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник, Э.Г. Войтюк, Н.В. Потапова // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 282–284.
14. Володченко, А.М. Патогенетическое обоснование комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения при ишемии спинного мозга (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Володченко Алексей Михайлович. – Омск, 2019. – 24 с.
15. Гиниатуллин, Р.У. Количественная оценка экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и неоангиогенеза при экспериментальной ишемии спин-

ного мозга в условиях комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения / Р. У. Гиниатуллин, М. В. Осиков, А. М. Володченко // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 253-261. – DOI 10.22138/2500-0918-2021-18-4-253-261.

16. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки / Е.А. Макаровская, А.Н. Баранов, Н.Г. Истомина, П.П. Ревако // Экология человека. – 2021. – № 7. – С. 4-11. – DOI 10.33396/1728-0869-2021-7-4-11.

17. Гланц, С. Медико–биологическая статистика/ С. Гланц; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

18. Гулиев, Н.Д. Современные аспекты гипоксически-ишемических энцефалопатий у новорожденных / Н.Д. Гулиев, А.К. Мамедбейли, Л.Р. Рагимова // Национальный журнал неврологии. – 2019. – №2 (16). – С. 1-17. DOI 10.28942/nnj.v1i16.274.

19. Данилейко, Е.В. Ультразвуковая диагностика фетоплацентарной недостаточности / Е. В. Данилейко, С. Н. Тресницкий // Научный вестник государственного образовательного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский национальный аграрный университет». – 2020. – № 8–1. – С. 589– 595.

20. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей / Г.М. Дементьева. – М., 2000. – 25 с.

21. Диагностика гипоксии плода / Н.Г. Истомина, Е.А. Макаровская, А.Н. Баранов, П.П. Ревако // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 29-33. – DOI 10.18565/aig.2021.6.29-33.

22. Диагностическое значение уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г.С. Голосная, А.В. Яковлева, А.Л. Заплатников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, №1. – С. 15 -22.

23. Динамика изменения содержания нейротрофических факторов в структурах головного мозга крыс в раннем онтогенезе после пренатальной гипоксии / А.Ю. Морозова, А.В. Арутюнян, Ю.П. Милютин [и др.] // *Нейрохимия*. – 2018. – Т. 35, № 3. – С. 256-263. – DOI: 10.1134/S1027813318030081.
24. Допплерографическое исследование гемодинамики плода: пособие для врачей / М.И. Агеева, И.А. Озерская, Е.В. Федорова, В.В. Митьков. – М.: РМАПО. – 2006. – 54 с.
25. Жибурт, Е.Б. Открытие, удостоенное Нобелевской премии по медицине 2019 года, - новая альтернатива переливанию крови / Е. Б. Жибурт, С. И. Кузнецов // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 121–122. – DOI: 10.25881/ВРНМС.2020.55.86.022.
26. Журба, Л.Т. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Т. Журба, Е.М. Мастюкова. – М.: Медицина, 1981. – 272 с.
27. Задворнов, А.А. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы / А.А. Задворнов, А.В. Голомидов, Е.В. Григорьев // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2017. – № 1(15). – С. 47–57.
28. Зенкина, В.Г. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации / В.Г. Зенкина, В.А. Сахоненко, И.С. Зенкин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 6. – С. 129.
29. Исследование миграции плаценты в зависимости от центрo-периферических асимметрий функциональной системы «мать-плацента-плод»/ В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 1. – С. 68.
30. Капительный, В.А. Прогностическое значение изолированного нарушения маточно-плацентарной перфузии при беременности / В.А. Капительный // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2015. – Т. 2, №2. – С. 19-25.

31. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины) / А.С. Буркова, Н.Н. Володин, Л.Т. Журба [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 38–70.
32. Кравченко, Е.Н. Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию / Е.Н. Кравченко, В.И. Ларькин, И.И. Ларькин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 1. – С.56-60. – DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-56-60.
33. Красноруцкая, О.Н. Клиникобиохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы / О.Н. Красноруцкая, В.С. Леднева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, №3. – С. 175–179.
34. Красноруцкая, О.Н. Нейроваскулярные биомаркеры в диагностике нарушений развития детей, перенесших перинатальную гипоксию : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.01.08 / Красноруцкая Ольга Николаевна. – Москва, 2019. – 49 с.
35. Кузнецов, П.А. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного / П.А. Кузнецов, П.В. Козлов // Лечебное дело. – 2017. – № 4. – С. 9–15.
36. Кузнецова, Н.Б. Прогностическая значимость критических нарушений фетоплацентарного кровотока у беременных с задержкой роста плода / Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева, Е.А. Забанова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 129-1344. – DOI: 10.18565/aig.2020.7.129-134.
37. Кузьмин, А.Н. Нейропротективные аспекты комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.03.03 / Кузьмин Андрей Николаевич. – Москва, 2019. – 22 с.
38. Лазарева, Г.А. Роль доплерометрических показателей в оценке церебральной гемодинамики плода / Г.А. Лазарева, Е.Л. Чебышева // Современ-

ные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. – С. 123. – DOI: 10.17513/spno.31135.

39. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ под ред. В.П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 477 с.

40. Лобзин, С.В. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) в качестве иммуномодулятора при рассеянном склерозе / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, И.И. Кула // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 1-3. – С. 774-777.

41. Лукьянова, Е.А. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / Е.А. Лукьянова, С.Б. Бережанская, А.С. Тодорова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 140.

42. Маркелова, Е.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга / Е.В. Маркелова, А.А. Зенина, Р.В. Кадыров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 206.

43. Морфологические изменения плаценты женщин при фетоплацентарной недостаточности и урогенитальных инфекциях в анамнезе / М.Б. Петрова, Е.А. Харитоновна, Н.В. Павлова, Н.В. Костюк // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 33.

44. Морфологические особенности плаценты у женщин с ожирением / Д.С. Серегина, А.К. Соснина, Т.Г. Траль [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 91-98. – DOI: 10.17816/JOWD69691-98.

45. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами / У.Н. Фоминова, О.И. Гурина, И.И. Шепелева [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 4. – С. 64–72.

46. Овсянников, Д.Ю. Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия / Д.Ю. Овсянников, И.В.

Кршеминская, Е.В. Бойцова; под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2018. – 138 с.

47. Осиков, М.В. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов и неоангиогенез при экспериментальной церебральной ишемии в условиях комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения / М.В. Осиков, Р.У. Гиниатуллин, А.Н. Кузьмин // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (157). – С. 124-127.

48. Осиков, М.В. Нейропротекторный эффект эритропоэтина при экспериментальной ишемии спинного мозга / М.В. Осиков, А.М. Володченко, Р.У. Гиниатуллин // Человек, спорт, медицина. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 40–51.

49. Особенности почечного и мозгового кровотока плода в зависимости от полового диморфизма при физиологической и осложненной беременности / А.В. Хлопонина, Т.Л. Боташева, В.Е. Радзинский [и др.] // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. – Воронеж : Истоки, 2017. – С. 951-952.

50. Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо: молекулярные и клинические аспекты / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 304 с.

51. Пальчик, А.Б. Гипоксически–ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – 6-е издание. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 264 с.

52. Пальчик, А.Б. Гипоксически–ишемические поражения мозга доношенных детей / Руководство по перинатологии : в 2-х т. Т. 2. – 2-е изд., перераб. и доп. А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – Санкт-Петербург: Информ – Навигатор, 2019. – С. 1115-1130.

53. Педиатрия. Т. 1. Сердечно–легочная реанимация, неонатология, лихорадка и основы антибиотикотерапии / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – Москва : РУДН, 2021. – 476 с.

54. Перспективные направления нейропротекторной терапии спинального ишемического инсульта / М.В. Осиков, Р.У. Гиниатуллин, А.М. Володченко, М.С. Бойко // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 3. – С. 181.
55. Пискарева–Васильева, Е.А. Значение нейросонографии в прогнозировании резидуального неврологического дефицита у детей / Е.А. Пискарева–Васильева, В.А. Кан // *Визуализация в медицине*. – 2021. – Т. 3, № 2. – С. 18–24.
56. Плацентарная недостаточность и гипоксия плода / Г.Н. Новопашина, Е.Н. Потапова, Т.Г. Короленко, Т.А. Стремиллова // *Забайкальский медицинский журнал*. – 2018. – № 1. – С. 4–8.
57. Плейотропные эффекты и новые лекарственные формы эритропоэтина : монография / под ред. М. В. Осикова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 208 с.
58. Радченко, Е.В. Влияние внутриутробной гипоксии и внутриутробных инфекций на результаты нейросонографии и электроэнцефалографии у детей / Е.В. Радченко // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2015. – № 5-1. – С. 39–40.
59. Роль мозгового и глиального нейротрофических факторов при хронической внутриутробной кислородной депривации плода / Н.А. Щелчкова, А.А. Кокая, В.Ф. Беженарь [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 25–33.
60. Санькова, И.В. Асимметрия сосудов матки / И.В. Санькова, О.А. Каплунова, Е.В. Чаплыгина // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 42–46. – DOI: 10.18499/2225–7357–2017–6–4–42–46.
61. Семина, В.И. Оценка церебральной гемодинамики плода в условиях физиологической гестации и перинатальной гипоксии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Семина Виктория Ивановна. – Москва, 2020. – 24 с.

62. Скрипкина, Т.Б. Импутация данных муниципальной статистики / Т.Б. Скрипкина // Вестник НГУЭУ. – 2020. – № 3. – С. 277–286. – DOI: 10.34020/2073-6495-2020-3-277-286.
63. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных / Г.А. Каркашадзе, А.В. Аникин, Е.П. Зимина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, №5. – С. 452–467. – DOI :10.15690/pf.v13i5.1641.
64. Содержание нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития / А.Ю. Морозова, Ю.П. Милютин, О.В. Ковальчук–Ковалевская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 29–36. – DOI: 10.17816/JOWD68129-36.
65. Сороковина, Т.В. Клинико–неврологические, иммунологические, нейровизуализационные особенности гипоксически–ишемического поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Сороковина Татьяна Викторовна. – Саратов, 2019. – 25 с.
66. Строгулин, В.В. Особенности церебральной гемодинамики и некоторых эндотелийзависимых факторов её регуляции у детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Строгулин Владимир Владимирович. – Ростов н/Д, 2007. – 24 с.
67. 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. Быкова, Е.А. Филиппова, К.В. Ватолин [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3 (13). – С. 28–38.

68. Суханова, Ю.А. Острые и отставленные эффекты перинатального гипоксического повреждения мозга у детей и в модельных экспериментах на грызунах / Ю.А. Суханова, Е.А. Себенцова, Н.Г. Левицкая // *Нейрохимия*. – 2016. – 33 (4). – С. 276–292. – DOI: 10.7868/S1027813316040129.
69. Тодорова, А.С. Клинико–патогенетические механизмы формирования патологии центральной нервной системы у детей из группы перинатального риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Тодорова Ася Сааковна. – Ростов н/Д, 2014. – 25 с.
70. Федорова, М.В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода / М.В. Федорова. – Москва : Медицина, 1982. – 207 с.
71. Чермарева, Д.В. Мониторинг клинических проявлений скелетной родовой травмы / Д.В. Чермарева, В.А. Вечеркин // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2017. – № 62 (2). – С. 45-48.
72. Чехонацкая, М.Л. Характеристика изменений маточного кровотока накануне родов / М.Л. Чехонацкая, И.Е. Рогожина, Н.Е. Яннаева // *Саратовский научно–медицинский журнал*. – 2008. – №2 (20). – С. 67-70.
73. Шейбак, Л.Н. Эритропоэтин, новые свойства белка / Л.Н. Шейбак, Л.С. Бут–Гусаим, Т.А. Шиманчик // *Актуальные проблемы биохимии: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию создания кафедры биологической химии ГрГМУ*. – Гродно: ГрГМУ, 2019. – С. 339–342.
74. Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора -1 -альфа (HIF -1 α) в плаценте и ткани мозга плодов при хронической плацентарной недостаточности в условиях эксперимента / Н.Г. Павлова, В.Ф. Беженарь, М.В. Большакова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2022. – Т. 28. – № 1. – С. 36–44. – DOI: 10.17116/repro20222801136.
75. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов в мозге крыс после перинатальной гипоксии и при фармакологической коррекции / В.И. Миронова,

В.К. Акулова, Л.И. Хожай [и др.] // *Нейрохимия*. – 2019. – Т. 36, № 2. – С. 170–176. – DOI: 10.1134/S1027813319020079.

76. Эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, С.В. Павлович [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2018. – Т. 6, №3. – С. 41–53. – DOI: 10.24411/2308–2402–2018–13001.

77. A simple detection method for the serum sFLT1 protein in preeclampsia / M. Shibuya, H. Matsui, T. Sasagawa, T. Nagamatsu // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 20613. – DOI: 10.1038/s41598–021–00152–6.

78. Acute and Chronic Placental Abnormalities in a Multicenter Cohort of Newborn Infants with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy / L. Chalak, R.W. Redline, A.M. Goodman [et al.] // *J Pediatr*. – 2021. – Vol. 237 – P. 190–196. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.023.

79. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction / A. Colson, P. Sonveaux, F. Debiève, A.N. Sferruzzi–Perri // *HumReprodUpdate*. – 2021. – Vol. 27 (3). – P. 531–569. – DOI: 10.1093/humupd/dmaa053.

80. Altered expression of ADM and ADM2 by hypoxia regulates migration of trophoblast and HLA–G expression / C. Gu, S. Park, J. Seok [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2021. – Vol. 104 (1). – P. 159–169. – DOI:10.1093/biolre/ioaa178.

81. Altered expression of vascular endothelial growth factor, vascular endothelial growth factor receptor–1, vascular endothelial growth factor receptor–2, and Soluble Fms–like Tyrosine Kinase–1 in peripheral blood mononuclear cells from normal and preeclamptic pregnancies / Z. Ali, S. Khaliq, S. Zaki [et al.] // *Chin J Physiol*. – 2019. – Vol. 62(3). – P. 117–122. – DOI: 10.4103/CJP.CJP_15_19.

82. Analysis of biological effects and signaling properties of flt–1 (VEGFR–1) and KDR (VEGFR–2). A reassessment using novel receptor–specific vascular en-

dothelial growth factor mutants / H. Gille, J. Kowalski, B. Li [et al.] // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 3222–30. – DOI: 10.1074/jbc.M002016200.

83. Andescavage, N. Emerging placental biomarkers of health and disease through advanced magnetic resonance imaging (MRI) / N. Andescavage, C. Limperopoulos // *Experimental Neurology.* – 2022. – Vol. 347. – P. 113868. – DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113868.

84. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / C. Lundgren, L. Brudin, A.S. Wanby, M. Blomberg // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31 (12). – P. 1595–1601. – DOI: 10.1080/14767058.2017.1321628.

85. Apgar scores at 10 min and outcomes at 67 years following hypoxic–ischemic encephalopathy // G. Natarajan, S. Shankaran, A.R. Laptook [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2013. – Vol. 98 (6). – P. 473–479. – DOI: 10.1136/archdischild-2013-303692.

86. Apte, R.S. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development / R.S. Apte, D.S. Chen, N. Ferrara // *Cell.* – 2019. – Vol. 176 (6). – P. 1248–1264. – DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.

87. Ardiani, Y. Differences in Brain–Derived Neurotrophic Factor and Matrix Metalloproteinase–9 between Appropriate Neonates between Normal Birth Weight and Intrauterine Growth Restriction / Y. Ardiani, D. Defrin, H. Yetti // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2019. – Vol. 7 (5). – P. 736–741. – DOI: 10.3889/oamjms.2019.159.

88. Association between Brain–Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in 2nd Trimester Amniotic Fluid and Fetal Development / N. Antonakopoulos, Z. Iliodromiti, G. Mastorakos [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 8476217. – DOI: 10.1155/2018/8476217.

89. Association of polymorphisms in the erythropoietin gene with diabetic retinopathy: a case–control study and systematic review with meta–analysis. / L.F.C.

Sesti, R.C. Sbruzzi, E.R. Polina [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 250. – DOI: 10.1186/s12886-022-02467-y.

90. Back propagating action potentials trigger dendritic release of BDNF during spontaneous network activity / N. Kuczewski, C. Porcher, N. Ferrand [et al.] // *JNeurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 7013–23. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1673-08.2008.

91. Bathina, S. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications / S. Bathina, U.N. Das // *Arch Med Sci.* – 2015. – Vol. 11 (6). – P. 1164–78. – DOI: 10.5114/aoms.2015.56342.

92. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity / P. Kowiański, G. Lietzau, E. Czuba [et al.] // *CellMolNeurobiol.* – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 579–593. – DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.

93. Blixt, J. Erythropoietin Attenuates the Brain Edema Response after Experimental Traumatic Brain Injury / J. Blixt, E. Gunnarson, M. Wanecek // *J Neurotrauma.* – 2018. – Vol. 35 (4). – P. 671–680. – DOI: 10.1089/neu.2017.5015.

94. Blood Biomarkers for Evaluation of Perinatal Encephalopathy / E.M. Graham, I. Burd, A.D. Everett, F.J. Northington // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 196. – DOI: 10.3389/fphar.2016.00196.

95. Bothwell, M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophins receptors / M. Bothwell // *Annu Rev Neurosci.* – 1995. – Vol.18. – P. 223-53. – DOI: 10.1146/annurev.ne.18.030195.001255.

96. Brigadski, T. The physiology of regulated BDNF release. / T. Brigadski, V. Leßmann // *Cell Tissue Res.* – 2020. – Vol. 382 (1). – P.15–45. – DOI: 10.1007/s00441-020-03253-2.

97. Brosens, I. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes / I. Brosens, P. Puttemans, G. Benagiano // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221 (5). – P. 437–456. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.

98. Cardiovascular adaptation to extrauterine life after intrauterine growth restriction / L. Rodriguez–Guerineau, M. Perez–Cruz, M.D. Gomez Roig [et al.] // *Cardiol Young*. – 2018. – Vol. 28 (2). – P. 284–291. DOI:10.1017/S1047951117001949.
99. Carnot, P. Sur l'activitehemopoietique de Serum au cours de la regeneration du sang / P. Carnot, C. Deflandre // *C R AcadSci (Paris)*. – 1906. – Vol.143. – P. 384–386.
100. Cerebral Blood Flow of the Neonatal Brain after Hypoxic–Ischemic Injury / L.O. Tierradentro–García, S. Saade–Lemus, C. Freeman [et al.] // *Am J Perinatol*. – 2021. – Vol. 10. – DOI: 10.1055/s–0041–1731278.
101. Cerebroplacental ratio assessment in early labor in uncomplicated term pregnancy and prediction of adverse perinatal outcome: prospective multicenter study / A. Dall'Asta, T. Ghi, G. Rizzo [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 53 (4). – P. 481–487. – DOI: 10.1002/uog.19113.
102. Challenges in developing therapeutic strategies for mild neonatal encephalopathy / A. McDouall, G. Wassink, L. Bennet [et al.] // *Neural Regen Res*. – 2022. – Vol. 17 (2). – P. 277–282. – DOI: 10.4103/1673–5374.317963.
103. Chang, C.W. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension / C.W. Chang, A.K. Wakeland, M.M. Parast // *The Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol.236 (1). – P. R43–R56. – DOI:10.1530/JOE–17–0402.
104. Clinical Outcomes Related to the Gastrointestinal Trophic Effects of Erythropoietin in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta–Analysis. / A. Ananthan, H. Balasubramanian, S. Rao, S. Patole // *AdvNutr*. – 2018. – Vol. 9 (3). – P. 238–246. – DOI: 10.1093/advances/nmy005.
105. Colucci–D'Amato, L. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. / L. Colucci–D'Amato, L. Speranza, F. Volpicelli // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (20). – P. 7777. – DOI: 10.3390/ijms21207777.

106. Davis, L.E. Renal and placental secretion of erythropoietin during anemia or hypoxia in the ovine fetus / L.E. Davis, J.A. Widness, R.A. Brace // *Am J ObstetGynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P.1764–70. – DOI: 10.1016/s0002–9378(03)00874–3.
107. Does erythropoietin affect the outcome and complication rates of patient with traumatic brain injury? A pooled–analysis / Y. Li, J. Zhang, H. Wang [et al.] // *Neurol Sci.* – 2022. – Vol. 43 (6). – P. 3783–3793. – DOI: 10.1007/s10072–022–05877–4.
108. Early Use of Transcranial Doppler Ultrasonography to Stratify Neonatal Encephalopathy/ K.R. Natique, Y. Das, M.N. Maxey [et al.] // *Pediatr Neurol.* – 2021. – Vol. 124. – P. 33–39. – DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.004.
109. Effect of carbamylated erythropoietin on neuronal apoptosis in fetal rats during intrauterine hypoxic–ischemic encephalopathy / M. Diao, Y. Qu, H. Liu [et al.]// *Biol Res.* – 2019. – Vol. 52 (1). – P. 28. – DOI: 10.1186/s40659–019–0234–7.
110. Effect of erythropoietin administration on the expression of brain–derived neurotrophic factor, stromal cell–derived Factor–1, and neuron–specific enolase in traumatic brain injury: A literature review / M.S. Fadli, A.A. Islam, M.N. Massi [et al.]// *Annals of Medicine and Surgery.* – 2021. – Vol. 69. – P. 102666. – DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102666.
111. Effects of erythropoietin on angiogenesis after myocardial infarction in porcine / K. Kawachi, Y. Iso, T. Sato [et al.] // *Heart Vessels.* – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 79–88. – DOI: 10.1007/s00380–011–0197–2.
112. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases / B. Wang, H. Zeng, J. Liu, M. Sun // *Front Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 755554. – DOI: 10.3389/fnins.2021.755554.
113. Eide, F.F. Neurotrophins and their receptors—current concepts and implications for neurologic disease / F.F. Eide, D.H. Lowenstein, L.F. Reichardt // *Ex-*

perimental Neurology. – 1993. – Vol. 121 (2). – P. 200–214. – DOI: 10.1006/exnr.1993.1087.

114. Endothelium–Targeted Deletion of microRNA–15a/16–1 Promotes Post-stroke Angiogenesis and Improves Long–Term Neurological Recovery / P. Sun, K. Zhang, S.H. Hassan [et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126 (8). – P. 1040–1057. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315886.

115. Erythropoietin and Its Angiogenic Activity / P. Kimáková, P. Solár, Z. Solárová [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (7). – P. 1519. – DOI: 10.3390/ijms18071519.

116. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use / S. Perrone, C. Lembo, F. Gironi [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – Vol. 11 (4). – P. 652. – DOI: 10.3390/antiox11040652.

117. Erythropoietin attenuates locomotor and cognitive impairments in male rats subjected to physical and psychological stress / M. Fathi, M. Tahamtan, K.A. Kohlmeier, M. Shabani // *IBRO Neurosci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – P. 303–308. – DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.04.006.

118. Erythropoietin–induced neurovascular protection, angiogenesis, and cerebral blood flow restoration after focal ischemia in mice / Y. Li, Z. Lu, C.L. Keogh [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2007. – Vol. 27 (5). – P. 1043–54. – DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600417.

119. Features of neural network formation and their functions in primary hippocampal cultures on the background of chronic TrkB receptor system influence / T.A. Mishchenko, E.V. Mitroshina, A.V. Usenko [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1925. – DOI:10.3389/fphys.2018.01925.

120. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus / R.W. Redline, S. Ravishankar, C.M. Bagby [et al.] // *Mod Pathol.* – 2021. – Vol. 34 (6). – P.1074–1092. – DOI: 10.1038/s41379–021–00747–4.

121. Franklin, H.B. Erythropoietin / H.B. Franklin // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2013. – Vol. 3. – P. 116-119. – DOI: 10.1101/cshperspect.a011619.
122. Gehmeyr, J. Disabling VEGF–Response of Purkinje Cells by Downregulation of KDR via miRNA–204–5p / J. Gehmeyr, A. Maghnouj, J. Tjaden [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22 (4). – P. 2173. – DOI: 10.3390/ijms22042173.
123. Heerema–McKenney, A. Defense and infection of the human placenta / A. Heerema–McKenney // APMIS. – 2018. – Vol. 126 (7). – P. 570–588. – DOI: 10.1111/apm.12847.
124. Human placental exosomes induce maternal systemic immune tolerance by reprogramming circulating monocytes / K. Bai, C.L. Lee, X. Liu [et al.] J Nanobiotechnology. – 2022. – Vol. 20 (1). – P. 86. – DOI: 10.1186/s12951–022–01283–2.
125. Hypoxia–induced GPR4 suppresses trophoblast cell migration and proliferation through the MAPK signaling pathway / H. Qi, C. Yao, J. Xing, Y. Qin // Reproductive Toxicology. – 2021. – Vol. 99. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.11.001
126. Investigation of human trophoblast invasion in vitro / Y. Abbas, M.Y. Turco, G.J. Burton, A. Moffett // Human Reproduction Update. – 2020. – Vol. 26 (4). – P. 501–513. – DOI:10.1093/humupd/dmaa017.
127. Is the erythropoietin–erythroferrone–hepcidin axis intact in human neonates? / T.M. Bahr, D. M. Ward, X. Jia [et al.] // Blood Cells Mol Dis. – 2021. – Vol. 88. – P. 102536. – DOI: 10.1016/j.bcmed.2021.102536.
128. Jean LeBlanc, N. Vascular Endothelial Growth Factor Isoform–B Stimulates Neurovascular Repair After Ischemic Stroke by Promoting the Function of Pericytes via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor–1 / N. Jean LeBlanc, R. Guruswamy, A. Elali // MolNeurobiol. – 2018. – Vol. 55 (5). – P. 3611–3626. – DOI: 10.1007/s12035–017–0478–6.

129. Juul, S.E. Erythropoietin in the cerebrospinal fluid of neonates who sustained CNS injury / S.E. Juul, S.A. Stallings, R.D. Christensen // *Pediatr Res.* – 1999. – Vol. 46 (5). – P. 543–7. – DOI: 10.1203/00006450-199911000-00009.
130. Kar, M. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia / M. Kar // *J ClinDiagn Res.* – 2014. – Vol. 8 (4). – BE01–4. – DOI: 10.7860/JCDR/2014/7969.4261.
131. Kim, S.M. A Review of Mechanisms of Implantation / S.M. Kim, J.S. Kim // *DevReprod.* – 2017. – Vol. 21 (4). – P. 351–359. – DOI: 10.12717/DR.2017.21.4.351.
132. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems / M. Benagiano, S. Mancuso, J.J. Brosens, G. Benagiano // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11(11). – P. 1625. – DOI:10.3390/biom11111625.
133. Lüders, H.O. Atlas and classification of electroencephalography / H.O. Lüders, S. Noachtar, W.B. Saunders. – Philadelphia, 2000. – 203 p. – DOI:10.1016/S0887-8994(00)00118-1.
134. Medjedovic, E. The Importance of Doppler Analysis of Uterine Circulation-in Pregnancy for a Better Understanding of Preeclampsia / E. Medjedovic, A. Kurjak // *Med Arch.* – 2021. – Vol. 75 (6). – P. 424–430. – DOI: 10.5455/medarh.2021.75.424–430.
135. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome – A systematic review / J.M. Conway, B.H. Walsh, G.B. Boylan, D.M. Murray // *Early Hum Dev.* – 2018. – Vol. 120. – P. 80–87. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007.
136. Mir, I.N. Placental origins of neonatal diseases: toward a precision medicine approach / I.N. Mir, R. Leon, L.F. Chalak // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 89 (2). – P. 377–383. – DOI: 10.1038/s41390-020-01293-6.
137. MiR-191-5p Disturbed the Angiogenesis in a Mice Model of Cerebral Infarction by Targeting Inhibition of BDNF / Y. Wu, S. Yang, Z. Zheng[et al.] //

Neurol India. – 2021. – Vol. 69 (6). – P. 1601–1607. – DOI: 10.4103/0028–3886.333459.

138. Mutations disrupting neuritogenesis genes confer risk for cerebral palsy / S.C. Jin, S.A. Lewis, S. Bakhtiari [et al.] // Nat. Genet. – 2020. – Vol. 52 (10). – P. 1046–1056. – DOI: 10.1038/s41588–020–0695–1.

139. Neonatal excitotoxicity modifies blood–brain barrier properties increasing its susceptibility to hypertonic shock in adulthood / B.F. Fajardo–Fregoso, J.L. Castañeda–Cabral, C. Beas–Zárate, M.E. Ureña–Guerrero // Int J DevNeurosci. – 2020. – Vol. 80 (4). – P. 335–346. – DOI: 10.1002/jdn.10027.

140. Neonatal head ultrasonography today: a powerful imaging tool! / G. Orman, J.E. Benson, C.F. Kweldam[et al.] // J Neuroimaging. – 2015. – Vol. 25 (1). – P. 31–55. – DOI: 10.1111/jon.12108.

141. Neuroinflammation as a Key Driver of Secondary Neurodegeneration Following Stroke? / S.M. Stuckey, L.K. Ong, L.E. Collins–Praino, R.J. Turner // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22 (23). – P. 13101. – DOI: 10.3390/ijms222313101.

142. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems / N. Miljus, B. Massih, M.A. Weis [et al.] // J Neurochem. – 2017. – Vol. 141 (1). – P. 63–74. – DOI: 10.1111/jnc.13967.

143. Neuroprotective role of exogenous brain–derived neurotrophic factor in hypoxia–hypoglycemia–induced hippocampal neuron injury via regulating Trkb/MiR134 signaling / W. Huang, F. Meng, J. Cao [et al.] // J MolNeurosci. – 2017. – Vol. 62 (1). – P. 35–42. – DOI: 10.1007/s12031–017–0907–z.

144. Nonfetal Imaging During Pregnancy: Placental Disease / P. Jha, G. Masselli, M.A. Ohliger, L. Pöder // RadiolClin North Am. – 2020. – Vol. 58 (2). – P. 381–399. – DOI: 10.1016/j.rcl.2019.11.004.

145. Oorschot, D.E. Treatment of Neonatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research / D.E. Oorschot, R.J. Sizemore, A.R.

Amer// Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (4). – P.1487. – DOI: 10.3390/ijms21041487.

146. Ostrowski, D. Alternative Erythropoietin Receptors in the Nervous System / D. Ostrowski, R. Heinrich / J Clin Med. – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 24. – DOI: 10.3390/jcm7020024.

147. Perfluoroalkyl Substance Exposure and the BDNF Pathway in the Placental Trophoblast / M.J. Marchese, S. Li, B. Liu [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – 694885. – DOI: 10.3389/fendo.2021.694885.

148. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins / I. Giannopoulou, M.A. Pagida, D.D. Briana, M.T. Panayotacopoulou // Hormones. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 25–32. – DOI: 10.1007/s42000–018–0007–7.

149. Photoacoustic assessment of the fetal brain and placenta as a method of non-invasive antepartum and intrapartum monitoring / J. Kang, R.C. Koehler, E.M. Graham, E.M. Boctor // Experimental Neurology. – 2022. – Vol. 347. – P. 113898. – DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113898.

150. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed / L.K. Harris, M. Benagiano, M.M. D'Elios[et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 221 (5). – P. 457–469. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.010.

151. Placental contribution to neonatal encephalopathy / A.A. Penn, P. Wintermark, L.F. Chalak [et al.] // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 26, Is.4. – 101276. – DOI:10.1016/j.siny.2021.101276.

152. Placental MRI and its application to fetal intervention / R. Aughwane, E. Ingram, E.D. Johnstone[et al.] // PrenatDiagn. – 2020. – Vol. 40 (1). – P. 38–48. – DOI: 10.1002/pd.5526.

153. Prognostic accuracy of antenatal Doppler ultrasound for adverse perinatal outcomes in low-income and middle-income countries: a systematic review / S.

Ali, S. Heuving, M.G. Kawooya[et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11(12). – e049799. – DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049799.

154. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells / N. Wagenaar, C.G.M. de Theije, L.S.de Vries [et al.] // *Pediatr Res*. – 2018. – Vol. 83. – P. 372–384. – DOI:10.1038/pr.2017.243.

155. Ravishankar, S. The placenta / S. Ravishankar, R.W. Redline // *HandbClin Neurol*. – 2019. –Vol. 162. – P. 57–66. – DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00003-5.

156. Redline, R.W. Placental pathology: Pathways leading to or associated with perinatal brain injury in experimental neurology, special issue: Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury / R.W. Redline // *Experimental Neurology*. – 2022. –Vol. 347. – 113917. – DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113917.

157. Reuss, M.L. Does the loss of placental hormones contribute to neurodevelopmental disabilities in preterm infants? / M.L. Reuss, N. Paneth, M. Susser// *Developmental Medicine and Child neurology*. – 1994. – Vol. 36 (8). – P. 743–747.

158. Review: The blood–brain barrier; protecting the developing fetal brain / K. Goasdoué, S.M. Miller, P.B. Colditz, S.T. Björkman // *Placenta*. – 2017. – Vol. 54. – P. 111–116. – DOI: 10.1016/j.placenta.2016.12.005.

159. Risk factors for hypoxic–ischemic encephalopathy in cases of severe acidosis: A case–control study / P. Lorain, A. Bower, E. Gottardi[et al.] // *ActaObstetGynecol Scand*. – 2022. – Vol. 101 (4). – P. 471–478. – DOI: 10.1111/aogs.14326.

160. Role of neurotrophins in pregnancy, delivery and postpartum / A. D'Angelo, M. Ceccanti, C. Petrella [et al.] // *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. – 2020. – Vol. 247. – P. 32–41. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.046.

161. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications / X. Guo, H. Yi, T.C. Li [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11 (2). – P. 253. – DOI: 10.3390/biom11020253.

162. Rosenfeld, C.S. The placenta–brain–axis / C.S. Rosenfeld // *J Neurosci Res.* – 2021. – Vol. 99 (1). – P. 271–283. – DOI: 10.1002/jnr.24603.
163. Sahay, A. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development / A. Sahay, A. Kale, S. Joshi // *Neuropeptides.* – 2020. – Vol. 83. – 102075. – DOI: 10.1016/j.npep.2020.102075.
164. Sahay, A.S. Neurotrophins: role in placental growth and development / A.S. Sahay, D.P. Sundrani, S.R. Joshi // *VitamHorm.* – 2017. – Vol. 104. – P. 243–261, – DOI:10.1016/bs.vh.2016.11.002.
165. Senger, D.R. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor / D.R. Senger // *MolBiolCell.* –2010. –Vol. 21 (3). – P. 377–379. – DOI: 10.1091/mbc.e09-07-0591.
166. Shallie, P.D. The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment / P.D. Shallie, T. Naicker // *International Journal of Developmental Neuroscience.* – 2019. – Vol. 73. – P. 41–49. – DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003.
167. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti– and pro–angiogenic therapies genes / M. Shibuya// *Genes Cancer.* – 2011. – Vol. 2 (12). – P. 1097–1105.
168. Six Novel Loci Associated with Circulating VEGF Levels Identified by a Meta–analysis of Genome–Wide Association Studies / S.H. Choi, D. Ruggiero, R. Sorice[et al.] // *PLoS Genet.* – 2016. – Vol. 12 (2). – e1005874. – DOI: 10.1371/journal.pgen.1005874.
169. Small for gestational age infants and the association with placental and umbilical cord morphometry: a digital imaging study / K.I. Ismail, A. Hannigan, P. Kelehan [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33 (21). – P. 3632–3639. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1582628.
170. Solevåg, A.L. Novel interventions to reduce oxidative–stress related brain injury in neonatal asphyxia / A.L. Solevåg, G.M. Schmölder, P.Y. Cheung // *Free*

RadicBiol Med. – 2019. – Vol. 142. – P. 113–122. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028.

171. Structural and functional early human development assessed by three-dimensional and four-dimensional sonography / A. Kurjak, R.K. Pooh, L.T. Merce [et al.] // FertilSteril. – 2005. – Vol. 84, № 5. – P. 1285–1299. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.084.

172. Systemic pro-inflammatory cytokine status following therapeutic hypothermia in a piglet hypoxia–ischemia model / E. Rocha–Ferreira, D. Kelen, S. Faulkner [et al.] // JNeuroinflammation. – 2017. – Vol. 14 (1). –P. 44. – DOI: 10.1186/s12974-017-0821-x.

173. Takahashi, H. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions / H. Takahashi, M. Shibuya // ClinSci (Lond) – 2005. – Vol. 109. –P. 227–41. – DOI: 10.1042/CS20040370.

174. Teramo, K.A. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia / K.A. Teramo, J.A. Widness // Neonatology. – 2009. – Vol. 95 (2). – P. 105–16. – DOI: 10.1159/000153094.

175. Teramo, K.A. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs / K.A Teramo, M.M. Klemetti, J.A. Widness // Pediatr Res. – 2018. – Vol. 84 (6). – P. 807–812. – DOI: 10.1038/s41390-018-0054-4

176. The blood brain barrier in cerebral ischemic injury – Disruption and repair / W. Zhang, L. Zhu, Ch. An [et al.] // Brain Hemorrhages. – 2020. – Vol.1, Is. 1. – P. 34–53. – DOI: 10.1016/j.heest.2019.12.004.

177. The Effect of HRE–Regulated VEGF Expression and Transfection on Neural Stem Cells in Rats / B. Dou, X. Zheng, D. Tan, X. Yin // Front Cell Dev Biol. – 2020. – Vol. 8. – P. 580824. – DOI: 10.3389/fcell.2020.580824.

178. The Interplay Between Nutrition and Stress in Pregnancy: Implications for Fetal Programming of Brain Development / K.L. Lindsay, C. Buss, P.D. Wadhwa,

S. Entringer // *Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 85, Is. 2. – P. 135–149. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.021.

179. The neuroprotective effect of erythropoietin–transduced human mesenchymal stromal cells in an animal model of ischemic stroke / G.–W. Cho, S.–H. Koh, M.–H. Kim [et al.] // *Brain Research*. – 2010. – Vol. 1353. – P. 1–13. – DOI:10.1016/j.brainres.2010.06.013.

180. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease / M.A. Ortega, O. Fraile–Martínez, C. García–Montero [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11 (3). – P.568. – DOI: 10.3390/cells11030568.

181. The potentials and limitations of neuro–biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia / A. Satriano, F. Pluchinotta, F. Gazzolo [et al.] // *Early Hum Dev*. – 2017. – Vol. 105. – P. 63–7. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.005.

182. The potentials and limitations of neuro–biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia / A. Satriano, F. Pluchinotta, F. Gazzolo [et al.] // *Early Hum Dev*. – 2017. – Vol. 105. – P. 63–7.

183. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease / Y. Zhou, X. Zhu, H. Cui [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – 738325. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.738325.

184. Theis, V. VEGF – A Stimulus for Neuronal Development and Regeneration in the CNS and PNS / V. Theis, C. Theiss // *Curr Protein Pept Sci*. – 2018. – Vol. 19 (6). – P. 589–597. – DOI: 10.2174/1389203719666180104113937.

185. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal hypoxia–ischemia: a potential role for brain–derived neurotrophic factor / J. Diaz, S. Abiola, N. Kim [et al.] // *DevNeurosci*. – 2017. – Vol. 39. – P. 257–272. – DOI: 10.1159/000454949.

186. Tong, M. Immunology of the Placenta / M. Tong, V.M. Abrahams // *ObstetGynecolClin North Am.* – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 49–63. – DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.006.
187. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats / L. Wang, Z. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35 (7). – P. 1732–7. – DOI: 10.1161/01.STR.0000132196.49028.a4.
188. Trophoblastorganoids as a model for maternal–fetal interactions during human placentation / M.Y. Turco, L. Gardner, R.R. Kay [et al.] *Nature.* – 2018. – Vol. 564 (7735). – P. 263–267. – DOI: 10.1038/s41586-018-0753-3.
189. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid / D.R. Senger, S.J. Galli, A.M. Dvorak [et al.] // *Science.* – 1983. – Vol. 219 (4587). – P. 983–985.
190. Ultrasound evaluation of the placenta in healthy and placental syndrome pregnancies: A systematic review / V. Schiffer, A. van Haren, L. De Cubber[et al.] // *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* – 2021. – Vol. 262. – P. 45–56. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.042.
191. Umbilical Cord Erythroferrone Is Inversely Associated with Hepcidin, but Does Not Capture the Most Variability in Iron Status of Neonates Born to Teens Carrying Singletons and Women Carrying Multiples / K.M. Delaney, R. Guillet, E.K. Pressman [et al.] // *J Nutr.* – 2021. – Vol. 151 (9). – P. 2590–2600. – DOI: 10.1093/jn/nxab156.
192. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici, A.B. Boşca, S. Şuşman[et al.] // *Rom J MorpholEmbryol.* – 2018. – Vol. 59 (2). – P. 455–467.
193. VEGF expands erythropoiesis via hypoxia–independent induction of erythropoietin in noncanonical perivascular stromal cells / A.C. Greenwald, T. Licht, S. Kumar [et al.] // *J Exp Med.* – 2019. – Vol. 216 (1). – P. 215–230. – DOI: 10.1084/jem.20180752.

194. VEGF–A in Cardiomyocytes and Heart Diseases / M. Braile, S. Marcella, L. Cristinziano[et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (15). – P. 5294. – DOI: 10.3390/ijms21155294.
195. Wardinger, J.E. Placental Insufficiency [Electronic resource] / J.E. Wardinger, S. Ambati // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.* – Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
196. Whole transcriptome analysis of trophoblasts under hypoxia / J. Sun, B. Song, Y. Ban [et al.]// *Placenta.* – 2022. – Vol. (17). –P. 13–20. – DOI:10.1016/j.placenta.2021.10.007

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Критерии антенатального прогнозирования тяжести церебральных нарушений у плода и новорожденного

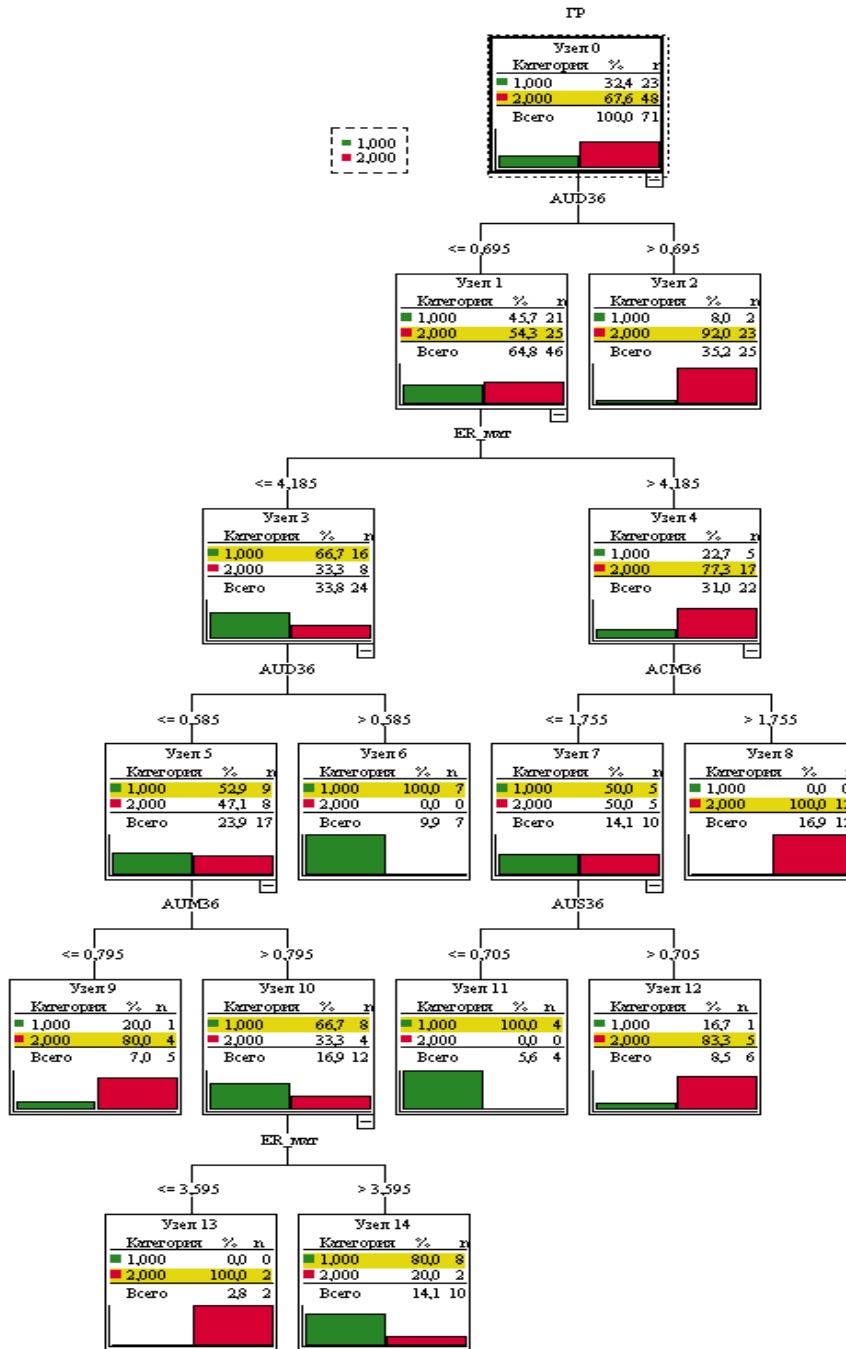
Спецификации	Метод построения	Деревья классификации (CRT)
	Зависимая переменная	Группа
	Независимые переменные	AUD36, AUS36, AUM36, ACM36
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
Результаты	Включены независимые переменные	AUD36, AUM36, ACM36, AUS36
	Число узлов	15
	Число конечных узлов	8
	Глубина	5

Классификация

Наблюденные	Предсказанные		
	1	2	Процент правильных
1	19	4	82,6%
2	2	46	95,8%
Общая процентная доля	29,6%	70,4%	91,5%

Важность независимой переменной

Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность
AUD36	0,048	100,0%
AUS36	0,023	49,1%
ACM36	0,019	40,2%
AUM36	0,011	22,6%



Условия прогноза отсутствия церебральных нарушений:

- $0,585 < P_i \text{ AUD} \leq 0,695$
- $P_i \text{ AUD} \leq 0,695$
- $P_i \text{ AUS} \leq 0,705$
- $P_i \text{ ACM} \leq 1,755$

Прогнозирование церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- $P_i \text{ AUD} \leq 0,585$

$P_i \text{ AUM} > 0,795$

- $P_i \text{ AUD} \leq 0,695$

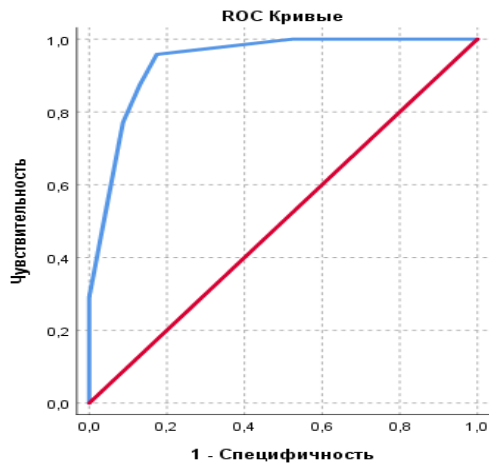
$P_i \text{ ACM} > 1,755$

Прогнозирование тяжелых церебральных нарушений с вероятностью инвалидизирующей патологии (III группа):

- $0,425 < P_i \text{ AUD} \leq 0,645$

$P_i \text{ AUS} > 0,86$

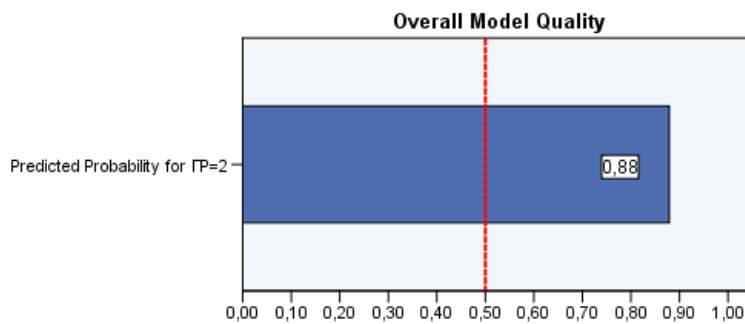
ROC-анализ



Площадь под ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=2

Область
0,941



**Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание**

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.958
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.174
Относительный риск (RR)	5.510
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.455
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.257
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	13.454
Снижение относительного риска (RRR)	4.510
Разность рисков (RD)	0.784
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1.275
Чувствительность (Se)	0.920
Специфичность (Sp)	0.905
Шанс найти фактор риска в основной группе	23.000
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.211
Отношение шансов (OR)	109.250
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.908
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	18.431
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	647.564

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	45.934	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	42.245	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	48.347	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00000	p<0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 6.80</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф	0.804	очень сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.627	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.886	очень сильная
* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea&Parker		

Критерии диагностики и реабилитационных возможностей церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска

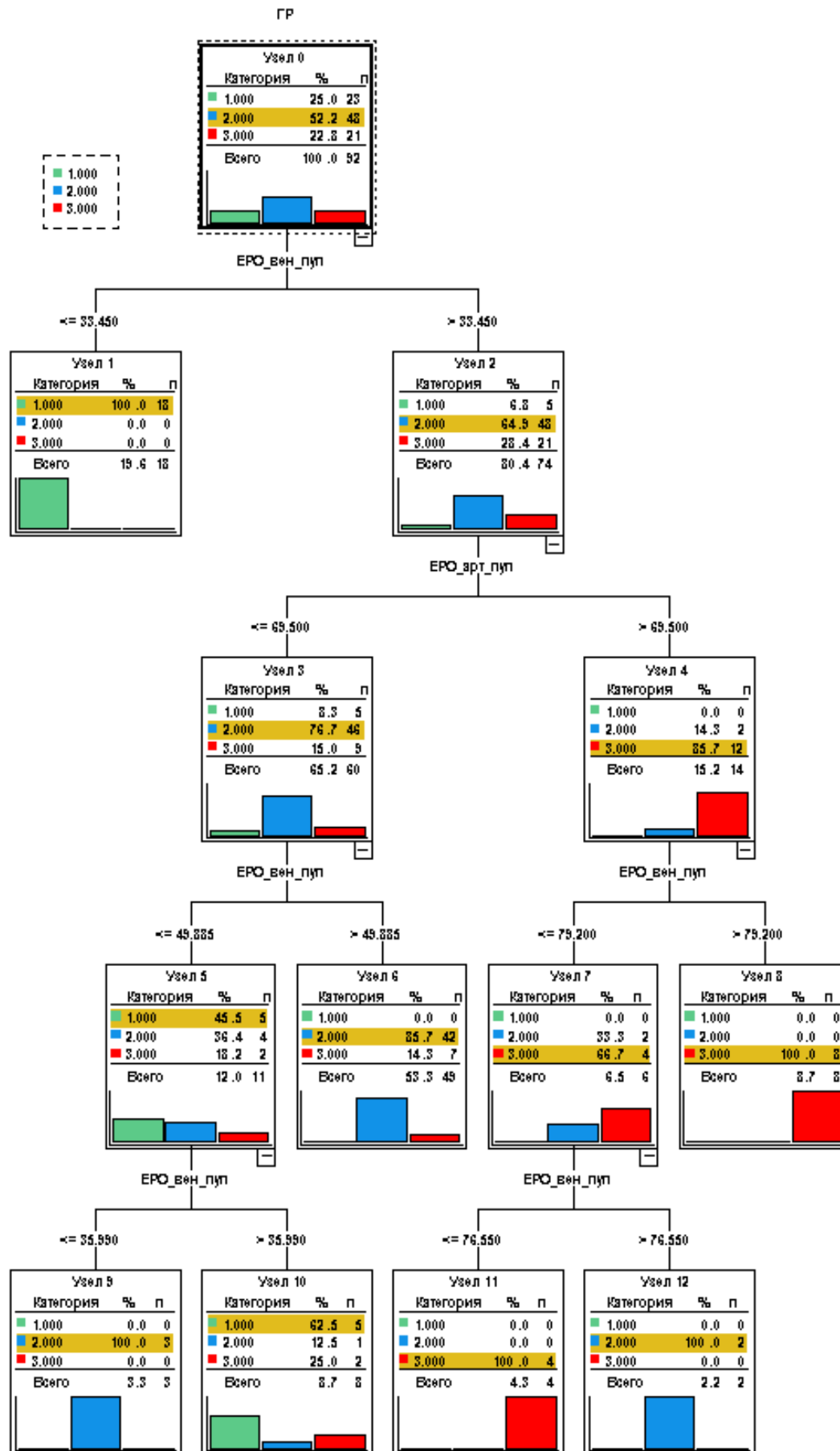
Спецификации	Метод построения	Деревья классификации	
	Зависимая переменная	Группа	
	Независимые переменные	ЕРО_арт_пуп, ЕРО_вен_пуп	
	Проверка	Кросс-проверка	
	Максимальное количество уровней		5
Результаты	Минимальное количество наблюдений в родительском узле		4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле		2
	Включены независимые переменные	ЕРО_вен_пуп, ЕРО_арт_пуп	
	Число узлов		13
	Число конечных узлов		7
	Глубина		4

Классификация

Наблюдаемые	Предсказанные			Процент правильных
	1	2	3	
1	23	0	0	100,0%
2	1	47	0	97,9%
3	2	7	12	57,1%
Общая процентная доля	28,3%	58,7%	13,0%	89,1%

Важность независимой переменной

Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность
ЕРО вен. пуп.	,326	100,0%
ЕРО арт. пуп.	,111	33,9%



Отсутствие церебральных нарушений:

- $EPO\text{ ВП} \leq 33,45$ мМЕ/мл
- $33,45 < EPO\text{ ВП} \leq 35,989$ мМЕ/мл
 $EPO\text{ АП} \leq 69,5$ мМЕ/мл

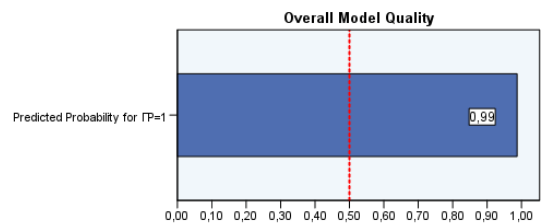
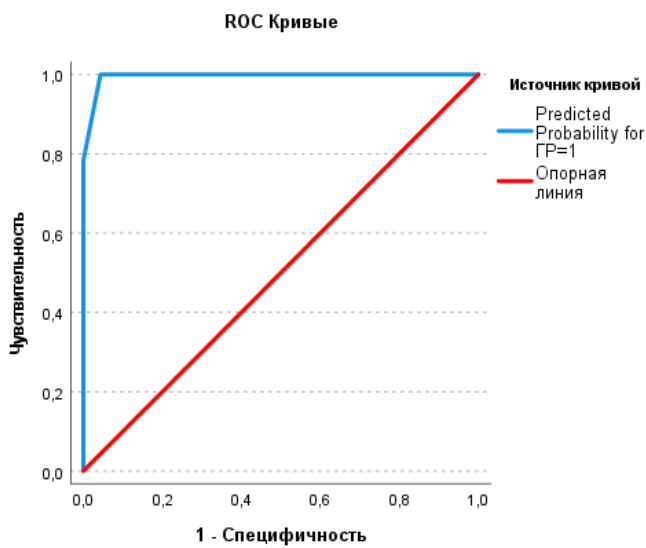
Наличие церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- $76,55 < EPO\text{ ВП} \leq 79,2$ мМЕ/мл
 $EPO\text{ АП} > 69,5$ мМЕ/мл

Наличие тяжелых церебральных нарушений (III группа):

- $EPO\text{ ВП} \leq 76,55$ мМЕ/мл
 $EPO\text{ АП} > 69,5$ мМЕ/мл
- $EPO\text{ ВП} > 79,2$ мМЕ/мл
 $EPO\text{ АП} > 69,5$ мМЕ/мл

ROC – анализ для I группы



Хорошая модель имеет значение больше 0.5
 Значение, меньше 0.5, указывает на то, что модель ничем не лучше, чем случайное предсказание

Площадь под ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for GP=1

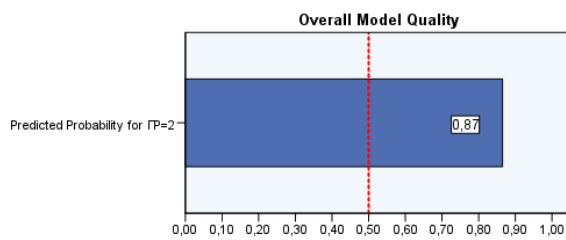
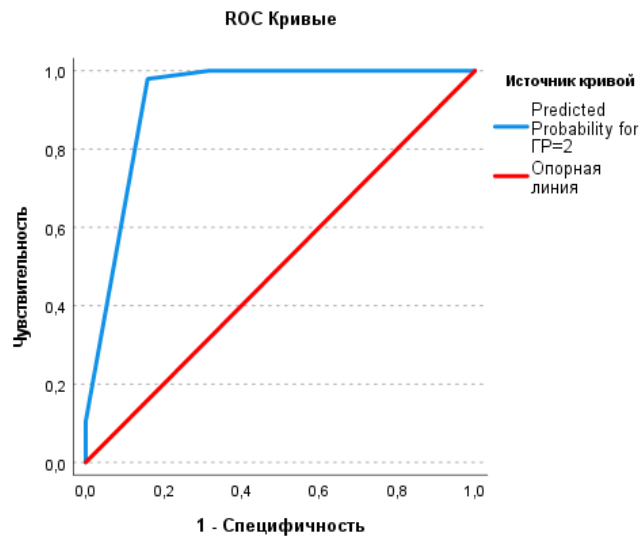
Область
,995

Координаты ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=1

Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
-1,0000	1,000	1,000
,3125	1,000	,043
,8125	,783	,000
2,0000	,000	,000

ROC – анализ для II группы



Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание

Площадь под ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=2

Область
,925

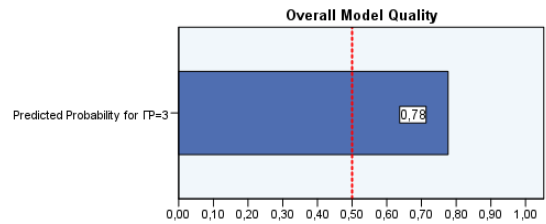
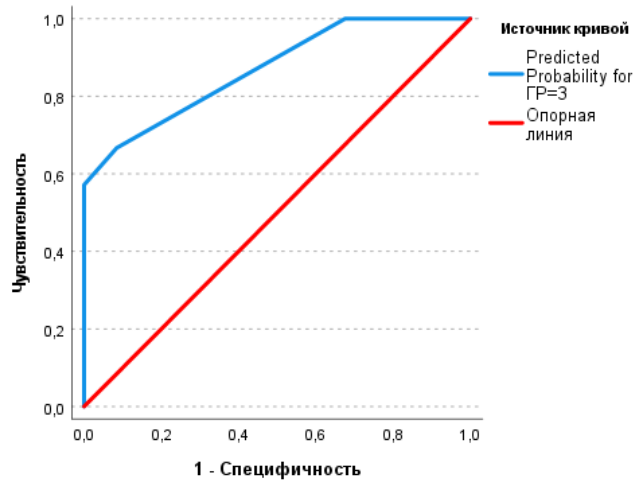
Координаты ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=2

Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
-1,0000	1,000	1,000
,0625	1,000	,318
,4911	,979	,159
,9286	,104	,000
2,0000	,000	,000

ROC - анализ для III группы

ROC Кривые



Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что модель ничем не лучше, чем случайное предсказание

Площадь под ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=3

Область
,869

Координаты ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=3

Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
-1,0000	1,000	1,000
,0714	1,000	,676
,1964	,667	,085
,6250	,571	,000
2,0000	,000	,000

Критерии диагностики степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных из группы перинатального риска

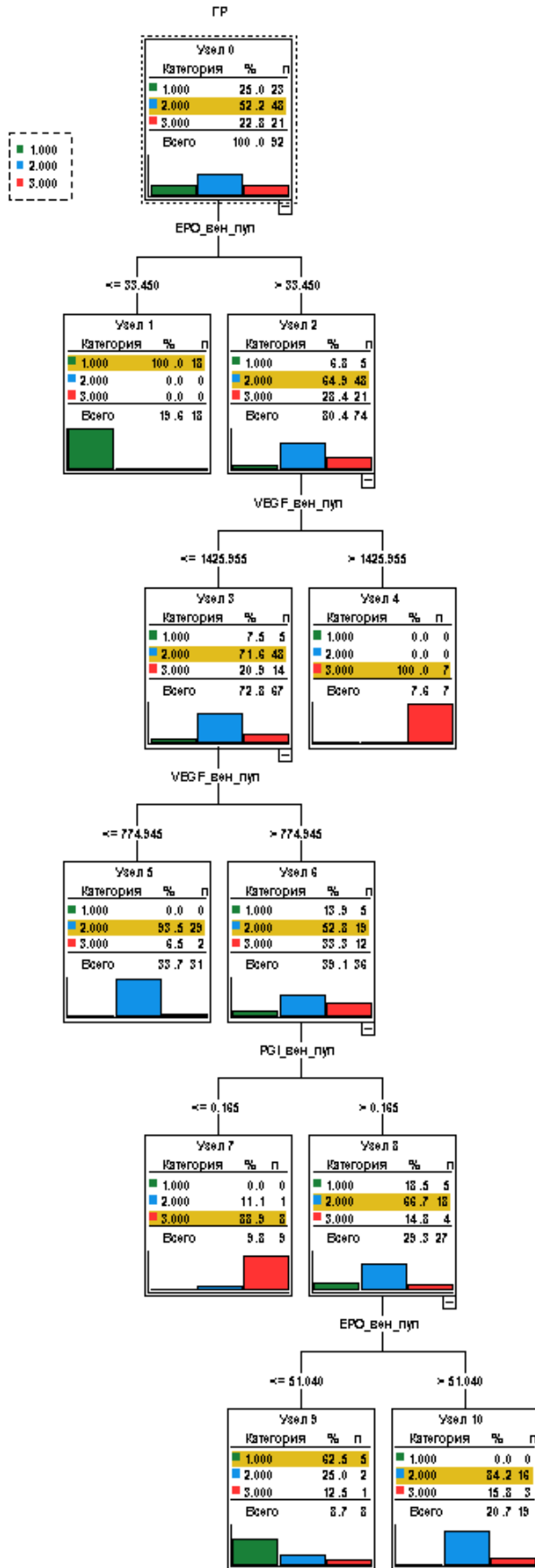
Спецификации	Метод построения	CRT	
	Зависимая переменная	Группа	
	Независимые переменные	EPO_вен._пуп., BDNF_вен._пуп., VEGF_вен._пуп.	
	Проверка	Кросс-проверка	
	Максимальное количество уровней		5
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле		4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле		2
Результаты	Включены независимые переменные	EPO_вен._пуп., VEGF_вен._пуп.	
	Число узлов		11
	Число конечных узлов		6
	Глубина		5

Классификация

Наблюденные	Предсказанные			Процент правильных
	1	2	3	
1	23	0	0	100,0%
2	2	45	1	93,8%
3	1	5	15	71,4%
Общая процентная доля	28,3%	54,3%	17,4%	90,2%

Важность независимой переменной

Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность
EPO_вен._пуп.	,261	100,0%
VEGF_вен._пуп.	,126	48,1%



Отсутствие церебральных нарушений:

- ЕРО ВП $\leq 33,45$ мМЕ/мл

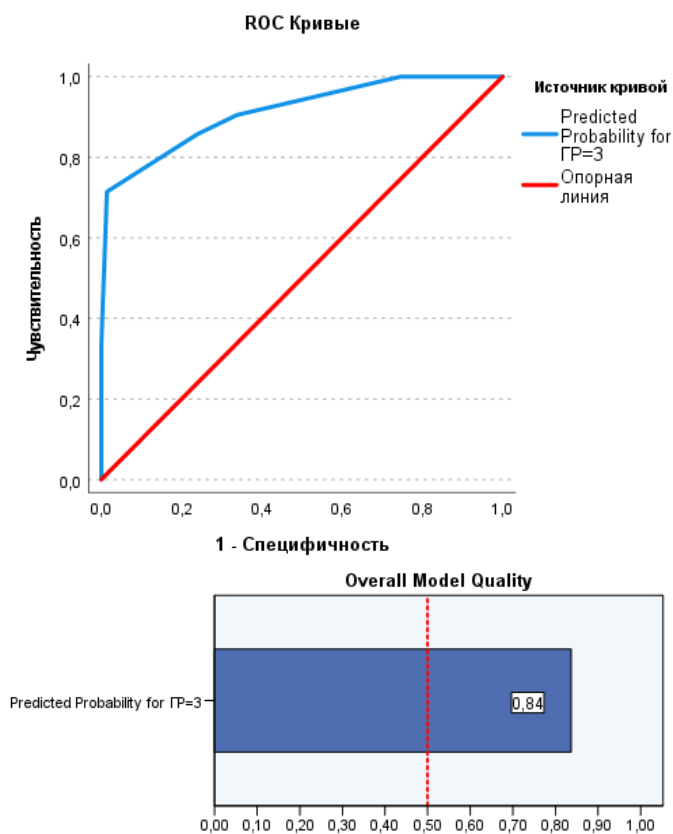
Наличие церебральной патологии средней степени тяжести (II группа):

- ЕРО ВП $> 33,45$ мМЕ/мл
VEGF ВП $\leq 774,945$ пг/мл
- ЕРО ВП $> 51,04$ мМЕ/мл
 $774.945 < \text{VEGF ВП} \leq 1425,955$ пг/мл

Наличие тяжелых церебральных нарушений (III группа):

- ЕРО ВП $> 33,45$ мМЕ/мл
VEGF ВП $> 1425,955$ пг/мл

ROC – анализ для III группы



Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что модель ничем не лучше, чем случайное предсказание

Площадь под ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=3

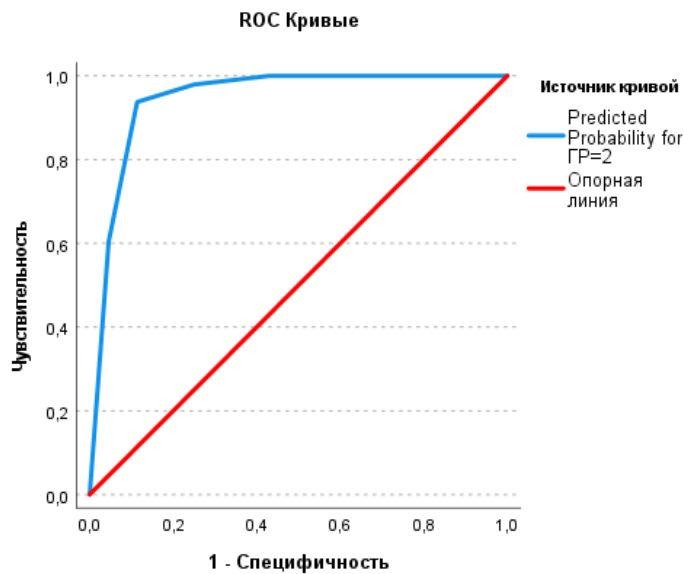
Область
,914

Координаты ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=3

Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
-1,0000	1,000	1,000
,0323	1,000	,746
,0948	,905	,338
,1414	,857	,239
,5234	,714	,014
,9444	,333	,000
2,0000	,000	,000

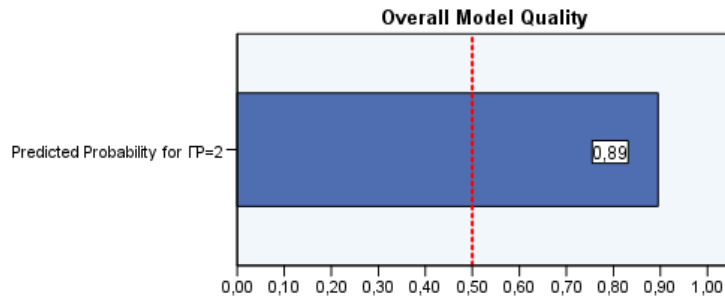
ROC – анализ для II группы



Площадь под ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for ГР=2

Область
,945



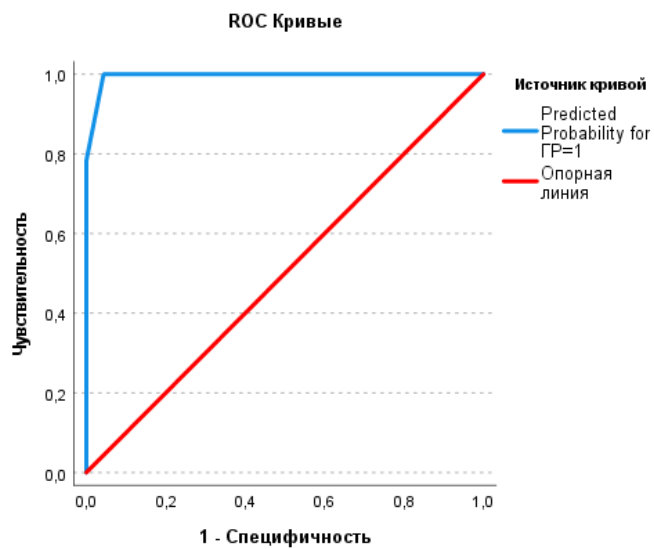
Хорошая модель имеет значение больше 0.5
 Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
 модель ничем не лучше, чем случайное
 предсказание

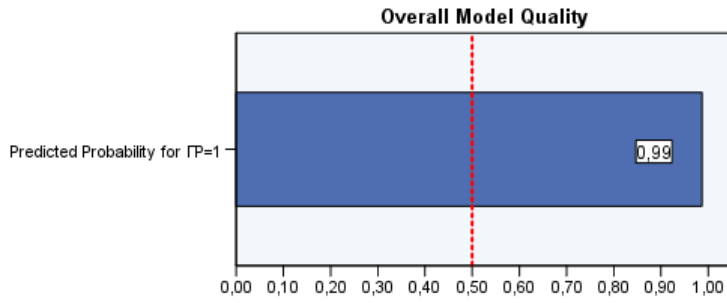
Координаты ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for GP=2

Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
-1,0000	1,000	1,000
,0556	1,000	,432
,1806	,979	,250
,5461	,938	,114
,8888	,604	,045
1,9355	,000	,000

ROC-анализ для I группы





Хорошая модель имеет значение больше 0.5
 Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
 модель ничем не лучше, чем случайное
 предсказание

Площадь под ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for GP=1

Область
,995

Координаты ROC-кривой

Переменные результата проверки: Predicted Вероятность for GP=1

Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
-1,0000	1,000	1,000
,3125	1,000	,043
,8125	,783	,000
2,0000	,000	,000