

- nicheskikh narushenij plechevogo sustava u pacientov s shejno-plechevym sindromom posle travm nadplech'ja. *Rossysky zhurnal biomekhaniki*. – *Russian Journal of Biomechanics*. 2020;24(2):196-202. (In Russ.)).
<https://doi.org/10.15593/RZhBiomeh/2020.2.07>
14. Piraccini E., Byrne H., Maitan S. Cervical facet joint syndrome: a possible cause of chronic cervicobrachial pain. *Minerva Anestesiol.* 2017;83(3):336.
<https://doi.org/10.23736/S0375-9393.16.11671-2>
15. Manchikanti L., Hirsh J. A., Kaye A. D., Boswell M. V. Cervical zygapophysial (facet) joint pain: effectiveness of interventional management strategies. *Postgrad. Med.* 2016;128:54-68.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1105092>
16. Калинин Е. Б., Слияков Л. Ю., Черняев А. В., Гончарук Ю. Р., Лычагин А. В. Полиморфизм проявлений шейно-плечевого синдрома у пациентов с последствиями травм плечевого сустава и надплечья. Клинико-статистическое обоснование. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):590-595. [Kalinsky E. B., Slinyakov L. Yu., Chernyaev A. V., Goncharuk Yu. R., Ly-chagin A. V. Polymorphism of manifestations of the cervical-shoulder syndrome in patients with results of injuries of the shoulder joint and shoulder girdle. Clinical and statistical substantiation. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):590-595. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14147>
17. Дамдинов Б. Б., Сороковиков В. А., Ларионов С. Н., Кошарева З. В., Скляренко О. В. [и др.]. Особенности изменения сагиттального баланса шейного отдела позвоночника при шейно-плечевом синдроме. *Хирургия позвоночника*. 2019;16(2):42-48. [Damdinov B. B., Sorokovikov V. A., Larionov S. N., Koshkareva Z. V., Skljarenko O. V. [et al.]. Osobennosti izmenenija sagittal'nogo balansa shejnogo otdela pozvonochnika pri shejno-plechevom sindrome. *Hirurgija pozvonochnika*. – *Spine surgery*. 2019;16(2):42-48. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.14531/ss2019.2.42-48>

Поступила 17.05.2021

Сведения об авторах:

Калинский Евгений Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф; тел.: 89164227337; e-mail: eugene_kalinsky@mail.ru

Слияков Леонид Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 89166575436; e-mail: slinyakovleonid@mail.ru

Гончарук Юлия Романовна, ординатор кафедры; тел.: 892663757-9; e-mail: julia.goncharuk@mail.ru

Ромадин Дмитрий Владимирович, ординатор кафедры; тел.: 89153493544; e-mail: romadinmd@yandex.ru

Лычагин Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: 89166389545; e-mail: lychagin@travma.moscow

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.1–053.31–001.8–00

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17093>

ISSN – 2073-8137

ПРЕДИКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С АСФИКСИЕЙ

М. С. Панова, А. С. Панченко, В. А. Мудров

Читинская государственная медицинская академия, Российская Федерация

THE PREDICTORS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN NEWBORNS WITH ASPHYXIA

Panova M. S., Panchenko A. S., Mudrov V. A.

Chita State Medical Academy, Russian Federation

Проведено клинико-биохимическое исследование 50 доношенных новорожденных, которые перенесли асфиксию в родах. Группу контроля составил 91 новорожденный без асфиксии. У детей с симптомами гипоксического поражения головного мозга и асфиксией были установлены высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в пуповинной крови. С учетом полученных результатов сформирована диагностическая модель гипоксического поражения головного мозга, основанная на значимости цитокинов, включенных в уравнение бинарной логистической регрессии. Чувствительность модели составляет 0,68, специфичность – 0,84. Полученные результаты могут быть использованы для диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных с целью профилактики развития неврологических расстройств.

Ключевые слова: гипоксическое повреждение, головной мозг, доношенные новорожденные, гипоксия, асфиксия, цитокины, интерлейкины

The clinical and biochemical study of 50 full-term newborns who had suffered asphyxia during labor was carried out. The control group consisted of 91 newborns without asphyxia. It was determined that the children with symptoms of hypoxic brain damage with the history of asphyxia had high concentrations of interleukins (IL): IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α). Taking into account the results obtained, the diagnostic model of the development of hypoxic brain damage was formed, based on the significance of cytokines included in the equation of binary logistic regression. The sensitivity of

the model is 0.68, the specificity is 0.84. Thus, the results obtained should be used to confirm hypoxic brain damage in full-term newborn infants, in order to prevent the development of neurological disorders.

Keywords: hypoxic damage, brain, full-term newborns, hypoxia, asphyxia, cytokines, interleukins

Для цитирования: Панова М. С., Панченко А. С., Мудров В. А. ПРЕДИКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С АСФИКСИЕЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):389-393. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17093>

For citation: Panova M. S., Panchenko A. S., Mudrov V. A. THE PREDICTORS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN NEWBORNS WITH ASPHYXIA. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):389-393. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17093> (In Russ.)

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГП – гипоксическое поражение
ДИ – доверительный интервал
ДЦП – детский церебральный паралич
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ

НСГ – нейросонография
ФНО – фактор некроза опухоли
ЦИ – церебральная ишемия
ЦНС – центральная нервная система
ХГП – хроническая гипоксия плода
ЭЭГ – электроэнцефалография

Каждый год в мире рождаются 4 млн детей, которые переносят перинатальную асфиксию [1, 2]. Асфиксия при рождении остается одной из главных причин патологии ЦНС и неонатальной смертности, находясь на 5-м месте среди самых распространенных причин смерти детей до 5 лет жизни (15–20 % из них умирают в неонатальном периоде) [3, 4]. На долю летальных исходов от асфиксии при рождении приходится 23 % случаев, у выживших детей в 25 % случаев формируется неврологический дефицит [4, 5].

Оценка по шкале Апгар от 4 до 7 баллов через 1 минуту после рождения соответствует умеренной асфиксии. Асфиксия тяжелой степени диагностируется при сумме от 0 до 3 баллов и характеризуется совокупностью клинических проявлений (внутриутробное страдание плода, неврологическая симптоматика, полиорганная недостаточность) и изменением лабораторных показателей (рН пуповинной крови менее 7,0, дефицит оснований более 15 ммоль/л) [6–8].

Действие гипоксии на головной мозг плода является опасным на всех этапах беременности. Дефицит кислорода в родах и внутриутробная гипоксия способны вызвать гипоксическое повреждение нейронов у новорожденных, что приводит к неврологическим последствиям (умственной отсталости, эпилепсии, детскому церебральному параличу и другим заболеваниям) вплоть до летального исхода [2, 9, 10].

Однако не все новорожденные с асфиксией имеют клиническую картину поражения головного мозга. В связи с этим для профилактики в постнатальном периоде неврологического дефицита необходима выработка специальных лабораторных предикторов поражения ЦНС. В качестве одного из таких предикторов могут рассматриваться цитокины [11, 12].

Цель исследования – создание диагностической модели прогнозирования гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных детей на основании данных цитокинового профиля в пуповинной крови.

Материал и методы. Исследование было проведено с 2017 по 2020 год на базах Забайкальского краевого перинатального центра и Краевой клинической больницы. Проанализированы истории родов, клиническая симптоматика и данные дополнительных методов исследования у 141 доношенного новорожденного ребенка. Контрольная (первая) группа включала 91 новорожденного, рожденного без асфиксии, вторая группа состояла из 50 новорожденных, рожденных в состоянии асфиксии. В обеих группах в ма-

теринском анамнезе имелись экстра- и генитальная патология, вредные привычки, осложнения беременности и родов, сопоставимые по частоте развития. Паритет родов также между группами не различался. Новорожденным проводился весь необходимый объем исследования, рекомендованный Минздравом России [6].

Критерии включения в исследование: рождение на сроке гестации 37–41 недель, перенесенная асфиксия, наличие добровольного информированного согласия законного представителя ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: недоношенность (менее 37 недель гестационного возраста), перенесенная беременность (более 41 недели гестации), наличие у ребенка генерализованных инфекционных заболеваний, генетических синдромов и заболеваний, отказ законного представителя ребенка от участия в исследовании.

Хроническая гипоксия плода (ХГП) диагностировалась с помощью кардиотокографии, ультразвуковой доплерографии и биофизического профиля плода. Асфиксию новорожденного устанавливали с учетом критериев методического письма «Резанима-ция и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [6]. Работа основывалась на принципах, изложенных в Хельсинкской декларации WMA по исследованиям в медицине.

Сбор пуповинной крови осуществлялся непосредственно после рождения ребенка открытым способом, самотёком из артерий и вены материнского конца пуповины после её пересечения между двумя зажимами и обработки стерильным раствором. Определение уровней интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) в сыворотке пуповинной крови проводилось методом ИФА. Из специальных инструментальных методов исследования в 1–3 сутки жизни были использованы нейросонография (НСГ) головного мозга (система ультразвукового сканирования Sonolin Q60s, «Siemens», Германия) и электроэнцефалография (ЭЭГ) с использованием компьютерного 16-канального электроэнцефалографа Нейрон-спектр-2 «Нейрософт», Россия).

Статистический анализ выполнен с помощью программы «SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license № Z125-3301–14, IBM, США). Значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Описывались номинальные данные с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для оценки статистической значимости различий исполь-

зовали хи-квадрат Пирсона. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Ме (Q_1 ; Q_3) (распределение признаков отличное от нормального, $p < 0,001$). Для сравнения по одному количественному признаку использовали критерий Манна – Уитни (U). Силу связи между фактором риска и исходом определяли с помощью критерия Крамера (V). Разработана диагностическая модель методом ROC-анализа, связь между независимыми переменными и зависимой бинарной переменной (асфиксия) выявлялась с применением логистического регрессионного анализа.

С учётом дихотомического распределения зависимой переменной факт поражения головного мозга гипоксического генеза у новорожденного подтверждается уравнением бинарной логистической регрессии:

$$ГП = \frac{1}{1 + e^{1,18 - 0,002 \times (ИЛ_6 + ИЛ_8) - 0,19 \times (ИЛ_4 - ФНО_\alpha) - 0,007 \times ИЛ_{1\beta}}},$$

где ГП – коэффициент, отражающий вероятность гипоксического поражения; 1,18 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,002, 0,19 и 0,007 – нестандартизованные коэффициенты b ; ИЛ_{1β}, ИЛ₆, ИЛ₈, ИЛ₄, ФНО_α – концентрации соответствующих цитокинов в пг/мл; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

Результаты и обсуждение. Диагноз ХГП в 1-й группе отмечен у 41,8 % (38/91), во 2-й группе – у 70,0 % (35/50) детей ($\chi^2=10,3$, $p=0,001$, $df=1$). Внутриутробная задержка роста была в 9,9 % (9/91) случаев в 1-й группе и в 8,0 % (4/50) во 2-й группе ($\chi^2=0,1$, $p=0,7$, $df=1$). Дистресс-синдром плода зарегистрирован в 1-й группе у 3,3 % (3/91), во 2-й группе – у 14,0 % (7/50) матерей ($\chi^2=5,6$, $p=0,02$, $df=1$). Мекониальные околоплодные воды встречались у 9,9 % (9/91) рожениц контрольной группы и у 20,0 % (10/50) – в группе с асфиксией ($\chi^2=6,4$, $df=1$, $p=0,01$). Родоразрешение оперативным путём проведено у 23,1 % (21/91) пациенток контрольной группы и у 52,0 % (26/50) матерей детей, родившихся в асфиксии ($\chi^2=13,2$, $df=1$, $p < 0,001$), что свидетельствует о сложности интранатальной диагностики состояния плода.

Мальчики рождались в 1-й группе в 46,2 % (42/91), а во 2 группе – в 52,0 % (26/50) случаев ($\chi^2=0,4$, $df=1$, $p=0,5$). Срок наступления родов в анализируемых группах не различался и составил 39,5 (39,3; 39,5) недель и 39,5 (39,1; 39,5) недель соответственно ($U=2082,5$, $p=0,4$). Не выявлено различий и в массо-ростовых показателях – 3296,7 (3243,0; 3354,6) г и 3323,0 (3187,3; 3356,5) г ($U=2267,5$, $p=0,97$); 52,0 (51,3; 52,0) см и 52,0 (51,2; 52,1) см соответственно ($U=2205,5$, $p=0,76$).

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте в контрольной группе составила 9,0 (8,6; 9,0) баллов, в группе детей с асфиксией – 6,0 (5,3; 6,0) баллов ($U=0,0$, $p < 0,001$), на 5-й минуте – 9,0 (9,0; 9,2) и 8,0 (7,2; 8,0) баллов соответственно ($U=288,0$, $p < 0,001$).

В неонатальном периоде у детей с асфиксией статистически значимые различия клинической картины выявлены в сравнении с контрольной группой по ограниченному числу параметров (табл. 1). Между развитием асфиксии и большинством клинических проявлений имелась слабая сила связи ($V < 0,28$, $p < 0,001$). Исключение составляло снижение двигательной активности, имеющее умеренную по силе связь с асфиксией ($V=0,46$, $p < 0,001$).

В контрольной группе младенцев до 7-го дня жизни отмечались такие транзиторные особенности неврологического статуса, как снижение двигательной активности и врождённых рефлексов, изменение мы-

шечного тонуса. Ацидоз пуповинной крови диагностирован у детей во 2-й группе в 18,0 % (9/50) случаев ($\chi^2=17,5$, $df=1$, $p < 0,001$), что, однако, не позволяет считать его абсолютным критерием развития асфиксии ($V=0,35$, $p < 0,001$).

Данные НСГ у детей с асфиксией продемонстрировали наличие изменений в головном мозге: умеренный общий отек выявлен у 48,0 % (24/50), выраженный отек – у 6,0 % (3/50), внутрижелудочковые кровоизлияния I степени – у 14,0 % (7/50), кисты – у 8,0 % (4/50), расширение желудочков – у 10,0 % (5/50), ишемические очаги в головном мозге – у 2,0 % (1/50) новорожденных. Во 2-й группе в 4,0 % (2/50) случаев на ЭЭГ подтверждено изменение биоэлектрической активности мозга и признаки, характерные для судорожного синдрома ($\chi^2=3,7$, $df=1$, $p=0,06$). Однако это позволяет считать ЭЭГ методом выбора для диагностики повреждения головного мозга гипоксического генеза у доношенных новорожденных ($V=0,2$, $p=0,03$). По окончании раннего неонатального периода церебральная ишемия (ЦИ) II степени диагностирована у 20,0 % (10/50) детей, клинические признаки ЦИ I степени имелись у 80,0 % (40/50) новорожденных.

Таблица 1

Клиническая картина неонатального периода в исследуемых группах, $df=1$

Клиническая картина	Исследуемые группы		Статистическая значимость
	1-я, n=91	2-я, n=50	
Гипотония	39,6 % (36/91)	68,0 % (34/50)	$\chi^2=10,4$ $p=0,001$
Гипорефлексия	60,4 % (55/91)	60,0 % (30/50)	$\chi^2=0,003$ $p=0,96$
Гипертонус/дистония	12,1 % (11/91)	14,0 % (7/50)	$\chi^2=0,1$ $p=0,75$
Гипервозбудимость	1,1 % (1/91)	12,0 % (6/50)	$\chi^2=8,1$ $p=0,004$
Гиподинамия	2,2 % (2/91)	36,0 % (18/50)	$\chi^2=30,3$ $p < 0,001$
Арефлексия	0,0 % (0/91)	6,0 % (3/50)	$\chi^2=5,6$ $p=0,02$
Угнетение ЦНС	0,0 % (0/91)	12,0 % (6/50)	$\chi^2=11,4$ $p=0,001$
Очаговая симптоматика	0,0 % (0/91)	12,0 % (6/50)	$\chi^2=11,4$ $p=0,001$
Гиповолемия	0,0 % (0/91)	8,0 % (4/50)	$\chi^2=7,5$ $p=0,006$
Транзиторное тахипноэ	0,0 % (0/91)	2,0 % (1/50)	$\chi^2=1,8$ $p=0,2$
Снижение диуреза	0,0 % (0/91)	6,0 % (3/50)	$\chi^2=5,6$ $p=0,02$

Результаты исследования уровня ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в пуповинной крови позволили подтвердить возможность их участия в развитии поражения головного мозга гипоксического генеза (табл. 2).

Небольшое повышение концентрации ФНО-α в пуповинной крови могло указывать на повреждение нервной ткани, нарушение апоптоза нервных клеток ещё во внутриутробном периоде, поскольку большинство детей имели в анамнезе хроническую гипоксию [13]. Пиковые же значения ФНО-α в ЦНС в эксперименте наблюдались в течение 6–12 часов после воздействия гипоксии/ишемии [14].

Таблица 2

Концентрация цитокинов в исследуемых группах,
Me (Q₁; Q₃)

Исследуемый цитокин	Исследуемые группы		Статистическая значимость
	1-я, n=91	2-я, n=50	
ИЛ-1β, пг/мл	8,9 (8,5; 17,9)	62,3 (54,6; 91,6)	U=1501,5 p=0,001
ИЛ-4, пг/мл	0,8 (0,8; 1,4)	2,7 (2,5; 4,1)	U=1442,5 p<0,001
ИЛ-6, пг/мл	40,2 (36,7; 63,7)	122,0 (108,2; 170,2)	U=1458,5 p<0,001
ИЛ-8, пг/мл	62,7 (58,3; 91,2)	159,7 (142,4; 200,2)	U=1439,0 p<0,001
ИЛ-10, пг/мл	5,7 (5,5; 10,1)	5,4 (4,9; 8,3)	U=1963,5 p=0,18
ФНО-α, пг/мл	1,1 (1,1; 1,7)	1,8 (1,7; 2,5)	U=1804,5 p=0,04

Наиболее высокие концентрации у детей с асфиксией были отмечены в отношении ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, что объясняется их патогенетическими свойствами в условиях гипоксического повреждения нервной ткани. ИЛ-1β считается маркером как раннего, так и отсроченного нейроповреждения, связанного с развитием воспаления под воздействием гипоксических и ишемических факторов. При этом происходит задержка развития и восстановления белого вещества мозга вследствие остановки клеточного деления [15–17]. Установленное в настоящем исследовании повышение содержания ИЛ-1β у детей с асфиксией частично согласуется с ранее проведенными исследованиями, в которых было показано повышенное содержание провоспалительных цитокинов у новорожденных после эпизодов острой и хронической гипоксии, а также у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) и ЦИ [13, 15–18]. Высокие показатели ИЛ-6 наблюдались у новорожденных с тяжёлым повреждением ЦНС на фоне перенесённой асфиксии. Полагают, что высокие концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 отражают степень повреждения мозга при воздействии гипоксии [16–19].

Повышенная выработка провоспалительных цитокинов оказывает влияние на эндотелий, способствуя гиперпродукции биологически активных веществ, повышенной адгезии, вазоспазму и тромбообразованию. В условиях интранатальной гипоксии данные

процессы могут привести к блокированию микроциркуляторной системы мозга плода [20]. ИЛ-8 является активным хемоаттрактантом, играя роль в процессах ишемии и реперфузии путем блокирования в мозге кровеносных сосудов небольшого диаметра аккумулярованными в них нейтрофилами, что частично подтверждается существованием связи между содержанием ИЛ-8 и показателями индекса резистентности передней мозговой артерии [20, 21].

Интерлейкин-10 подавляет воспаление и иммунный ответ, предотвращая гибель нейронов и препятствуя их апоптозу. Снижение уровней ИЛ-10 у младенцев с асфиксией наблюдалось параллельно с повышением содержания провоспалительных цитокинов в пуповинной крови. В ряде исследований указывается на повышение концентрации ИЛ-10 у детей с ГИЭ [13, 20, 21]. Данные по анализу гипоксического поражения головного мозга и уровню ИЛ-4 очень скудны. По мнению М. Ziemka-Nalecz с соавт., ИЛ-4 способствует эндогенной защите мозга новорожденного [22]. В настоящем исследовании уровень ИЛ-4 у детей с асфиксией на фоне хронической внутриутробной гипоксии был повышен, что может указывать на включение защитных свойств иммунной системы.

Для подтверждения значимости цитокинов с целью диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных использовался метод ROC-анализа. Значение ГП, равное 0,35 и более, подтверждает факт развития поражения головного мозга у новорожденного. Чувствительность разработанной диагностической модели составляет 0,68, специфичность – 0,84. Площадь под ROC-кривой составляет 0,77 (95 % ДИ 0,68–0,85), p<0,001. Стандартная ошибка составляет 0,04.

Таким образом, определение цитокинов в комплексной диагностике ранних стадий гипоксического поражения мозга у доношенных новорожденных может иметь важное практическое значение в плане профилактики развития тяжёлых неврологических расстройств

Закключение. Повышенное содержание ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в пуповинной крови у детей с асфиксией может являться маркером поражения головного мозга, а их комплексное исследование способно оценить риск развития гипоксического поражения ЦНС у доношенных новорожденных детей и предупредить формирование тяжёлых форм неврологической патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Vali P., Gugino S., Koenigsnecht C., Helman J., Chandrasekharan P. [et al.]. The perinatal asphyxiated lamb model: a model for newborn resuscitation. *J. Vis. Exp.* 2018;138:57553. <https://doi.org/10.3791/57553>
2. Перепелица С. А. Ранняя реабилитация новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2020;2(1):71-78. [Perepelica S. A. Early rehabilitation of newborns who have undergone perinatal hypoxia. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina, medicinskaya reabilitaciya.* – *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2020;2(1):71-78. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/rehab19287>
3. Moral Y., Robertson N. J., Goni-de-Cerio F., Alonso-Alcónada D. Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis. *Rev. Neurol.* 2019;68(1):23-36.
4. Шилова Н. А., Харламова Н. В., Андреев А. В., Межинский С. С., Панова И. А. [и др.]. Частота асфиксий и

- объем оказания реанимационной помощи новорожденным в родильном зале. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(2):47-53. [Shilova N. A., Harlamova N. V., Andreev A. V., Mezinskij S. S., Panova I. A. [et al.]. The frequency of asphyxia and the volume of resuscitation care for newborns in the delivery room. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obucheniye.* – *Neonatology: news, opinions, training.* 2020;8(2):47-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53>
5. Чувакова Т. К., Карин Б. Т. Нейрохимические нарушения при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* 2017;3(45):141-144. [Chuvakova T. K., Karin B. T. Nejrohimiicheskie narusheniya pri gipoksi-cheski-ishemicheskoy encefalopatii u novorozhden-nih detej. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* 2017;3(45):141-144. (In Russ.)].
 6. Методическое письмо № 15-4/И/2-2570 «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале», утвержденное Министерством здра-

- воохранения Российской Федерации 04 марта 2020 г. [Methodological letter No. 15-4/И/2-2570 «Resuscitation and stabilization of the newborns condition in the delivery room», approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on March 4, 2020. (In Russ.)].
7. Барышева А. Ю. Неотложные состояния у новорожденных детей: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Barysheva A. Yu. Emergencies in newborns: guide for doctors. Moscow: «GEOTAR-Media», 2020. (In Russ.)].
 8. Шабалов Н. П. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Shabalov N. P. Neonatology. M.: «GEOTAR-Media», 2016. (In Russ.)].
 9. Lima J. P. M., Rayê D., Silva-Rodrigues T., Pereira P. R. P., Mendonca A. P. M. [et al.]. Perinatal asphyxia and brain development: mitochondrial damage without anatomical or cellular losses. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(11):8668-8679. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1019-7>
 10. Janowska J., Sypek J. Therapeutic strategies for leukodystrophic disorders resulting from perinatal asphyxia: focus on myelinating oligodendrocytes. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(5):4388-4402. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0647-7>
 11. Перлман Д. М. Неврология. Проблемы и противоречия в неонатологии. М.: Логосфера, 2015. [Perlman D. M. Neurology. Problems and contradictions in neonatology. Moscow: «Logosfera», 2015. (In Russ.)].
 12. Бурместер Г. Р., Пецутто А. Наглядная иммунология: пер. с англ. М.: Лаборатория знаний, 2019. [Burmester G. R., Pecutto A. Visual immunology: translated from English. Moscow: «Laboratoriya znaniy», 2019. (In Russ.)].
 13. Massaro A. N., Wu Y. W., Bammler T. K., Comstock B., Mathur A. [et al.]. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2018;194:67-75. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.060>
 14. Bajnok A., Berta L., Orban C., Veres G., Zadori D. [et al.]. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia-an observational study. *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):244. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1023-2>
 15. Murray K. N., Parry-Jones A. R., Allan S. M. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front. Cell. Neurosci.* 2015;9:18. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00018>
 16. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M. E., Merin Sigala M. E., Barrera de León J. C., Lemus-Varela M. L. [et al.]. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr. Neonatol.* 2017;58(1):70-76. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.05.001>
 17. Doll D. N., Barr T. L., Simpkins J. W. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging Dis.* 2014;5(5):294-306. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500294>
 18. Sumanovic-Glamuzina D., Culo F., Culo M. I., Konjevođa P., Jerkovic-Raguz M. A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) in neonates with perinatal hypoxia. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2017;17(3):203-210. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2017.1381>
 19. Якорнова Г. В., Ремизова И. И., Чистякова Г. Н., Устьянцева Л. С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(4):50-56. [Yakovnova G. V., Remizova I. I., Chistyakova G. N., Ustyantseva L. S. Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii. – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(4):50-56. (In Russ.)].
 20. Сергеева В. А., Александрович Ю. С., Петренкова Н. С. Предикторы гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017;14(4):16-22. [Sergeeva V. A., Aleksandrovich Yu. S., Petrenkova N. S. Predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation.* 2017;14(4):16-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22>
 21. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Санкт-Петербург: Фолиант, 2018. [Simbirtsev A. S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg: «Foliant», 2018. (In Russ.)].
 22. Ziemka-Nalecz M., Jaworska J., Zalewska T. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2017;76(8):644-654. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx046>

Поступила 17.03.2021

Сведения об авторах:

Панова Марина Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней;
тел.: 89248049229; e-mail: merik2002@mail.ru

Панченко Александра Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; тел.: 89244738087; e-mail: sashawomen@mail.ru

Мудров Виктор Андреевич, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов;
тел.: 89145135346; e-mail: mudrov_viktor@mail.ru