

# ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.15

## Оптимизация диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорождённых

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

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Панова Марина Сергеевна, e-mail: merik2002@mail.ru

### Резюме

**Обоснование.** Проблема ранней диагностики повреждения центральной нервной системы у доношенного новорождённого ребёнка до появления клинических симптомов остаётся актуальной и в настоящее время. Цель исследования. Оптимизировать диагностику гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорождённых путём анализа концентрации цитокинов и нейронспецифической енолазы (НСЕ) в пуповинной крови.

**Материалы и методы.** В ходе I этапа исследования был выполнен проспективный анализ концентраций таких интерлейкинов, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , а также НСЕ, в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорождённых детей испытавших внутриутробную гипоксию и/или асфиксию в родах. Во время II этапа исследования произведён ретроспективный анализ клинических данных и дополнительных инструментальных методов исследования. В качестве условного «золотого стандарта», объективно отражающего развитие гипоксического повреждения головного мозга у новорождённых, использовался метод ультразвуковой визуализации – нейросонография.

**Результаты.** О развитии гипоксического повреждения головного мозга свидетельствует повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  более 30,3 пг/мл, ИЛ-4 – более 1,7 пг/мл, ИЛ-6 – более 79,4 пг/мл, ИЛ-8 – более 107,7 пг/мл, НСЕ – более 10,3 нг/мл и ФНО- $\alpha$  – более 1,6 пг/мл в пуповинной крови у детей, рождённых на доношенном сроке.

**Заключение.** Результаты проведённого нами исследования подтвердили, что комплексная оценка концентрации цитокинов в пуповинной крови позволяет оптимизировать диагностику гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорождённых детей. Оценка данных маркеров непосредственно после рождения позволит оптимизировать тактику ведения новорождённых, перенёвших гипоксическое воздействие внутриутробно и/или интранатально.

**Ключевые слова:** гипоксическое повреждение, головной мозг, гипоксия, асфиксия, цитокины, интерлейкины, нейронспецифическая енолаза

**Для цитирования:** Панова М.С., Панченко А.С., Мудров В.А. Оптимизация диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорождённых. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 133-141. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.15.

## Optimization of Hypoxic Brain Injuries Diagnostics in Full-Term Newborns

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

Chita State Medical Academy (Gorkogo str. 39A, Chita 672000, Russian Federation)

Corresponding author: Marina S. Panova, e-mail: merik2002@mail.ru

### Abstract

The problem of early diagnosis of the central nervous system damage in newborn before the onset of clinical symptoms remains relevant at the present time.

The aim of the study was to optimize the hypoxic brain damage diagnosis in full-term newborns by analyzing the concentration of cytokines in the umbilical cord blood.

**Materials and methods.** During the first stage of the study, a prospective analysis of concentrations of interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), TNF- $\alpha$  and neuron-specific enolase (NSE) in the umbilical cord blood serum of full-term newborns was performed. The second stage of the study included the retrospective analysis of clinical data and instrumental research methods. The main method for diagnosing in the development of hypoxic brain damage in newborns was neurosonography.

**Results.** The development of hypoxic brain damage is evidenced by the concentration of IL-1 $\beta$  over 30.3 pg/ml, IL-4 – over 1.7 pg/ml, IL-6 – over 79.4 pg/ml, IL-8 – over 107.7 pg/ml, NSE – more than 10.3 ng/ml and TNF- $\alpha$  – more than 1.6 pg/ml in umbilical cord blood.

**Conclusion.** The results of the study confirmed that the comprehensive assessment of the cytokines concentration in the umbilical cord blood improves the hypoxic brain damage diagnosis in newborns. Analysis of the level of these mar-

kers immediately after the birth will optimize the management tactics of newborns who have undergone hypoxic exposure in antenatal and intranatal period.

**Key words:** hypoxic damage, brain, hypoxia, asphyxia, cytokines, interleukins, neuron-specific enolase

**For citation:** Panova M.S., Panchenko A.S., Mudrov V.A. Optimization of Hypoxic Brain Injuries Diagnostics in Full-Term Newborns. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 133-141. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.15.

## ВВЕДЕНИЕ

Гипоксические события в жизни плода и новорождённого (внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении) являются важными факторами развития патологии центральной нервной системы (ЦНС). Разработанная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины в 2000 г. и актуальная по настоящее время классификация перинатальных поражений нервной системы включает в себя гипоксические поражения головного мозга [1]. Проблема актуальна, поскольку последствия данных поражений варьируют от умеренно выраженных неврологических проявлений до тяжёлых форм, ярким примером которых является детский церебральный паралич (ДЦП). Неврологические нарушения приводят к ухудшению качества жизни, осложнению социализации ребёнка, в наихудшем случае всё может закончиться летальным исходом [2, 3, 4].

Воздействие гипоксии приводит к включению множества патогенетических реакций, заканчивающихся гибелью нервных клеток головного мозга [5, 6]. Про- и противовоспалительные цитокины, высвобождаемые микровглией, играют весомую роль в патогенезе, что подтверждается повышением концентраций этих цитокинов в крови у детей с церебральной ишемией (ЦИ), гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ), судорогами и другими подобными состояниями, согласно данным большого числа исследователей [3, 7–10]. Кроме определения веществ, участвующих в патогенезе повреждения ЦНС, важным представляется определение специфических маркеров, указывающих на то, что повреждение состоялось. Одним из них является нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), которая также повышается при ишемии и травме мозга, эпилепсии, внутричерепных кровоизлияниях, судорогах и других неврологических заболеваниях [11, 12, 13].

Современными основными методами диагностики специфических морфологических нарушений при ГИЭ (Volpe J.J., 2001) являются: нейросонография (НСГ), компьютерная томография головного мозга (КТ), магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) и электроэнцефалография (ЭЭГ), которые помогают идентифицировать и охарактеризовать точное местоположение, степень и тяжесть поражения головного мозга [1, 2, 6, 15, 16, 17]. НСГ представляет собой недорогой и мобильный метод, обладающий минимальной радиационной нагрузкой. Она помогает обнаружить внутричерепное кровоизлияние, гидроцефалию, перивентрикулярную лейкомаляцию и другие структурные изменения. Повышенный же индекс резистентности средней мозговой артерии, определенный с помощью доплерографии, в сочетании с диффузным повышением эхогенности мозговой паренхимы говорит о тяжёлом поражении [1, 2, 6, 14]. При лёгкой ЦИ показатели НСГ обычно не имеют значимых отклонений, при средней ЦИ выявляются локальные гиперэхогенные очаги, парасагиттальные инфаркты водораздела между передней/средней мозго-

вой артерией и средней/задней церебральной артерией. Повреждение базальных ганглиев имеет худший прогноз для жизни [1, 2, 6, 14]. Совокупно с оценкой клинической симптоматики и структуры головного мозга, мониторинг активности коры методом ЭЭГ у новорождённых является важнейшим инструментом мониторинга состояния ЦНС, (его данные входят в классификацию тяжести ГИЭ по Н.В. Sarnat, M.S. Sarnat, 1976). Результаты ЭЭГ-мониторинга полезны для прогнозирования течения заболевания, принятия решений по дальнейшей реабилитации детей. Данный метод неинвазивен, однако в большинстве клиник он встречает ряд ограничений: не всегда имеется в наличии специальное оборудование, наблюдается сложность интерпретации врачами неонатологами, не везде обеспечивается круглосуточное присутствие нейрофизиолога, методика трудоёмка. Для решения этой проблемы и упрощения применения в клинической практике была создана амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ), которую необходимо проводить всем детям со средним и тяжёлым поражением головного мозга [16, 17]. Полученное графическое отображение активности коры головного мозга легко распознаётся практикующими врачами.

Шкала тяжести ГИЭ по Н.В. Sarnat, M.S. Sarnat нередко ограничена применением седативных препаратов, субъективностью оценки, наличием сопутствующей патологии, невозможностью адекватно оценить ряд рефлексов (например, Моро и сосания) у новорождённых на искусственной вентиляции лёгких [15]. Гипоксические поражения головного мозга сопровождаются угнетением электрической активности коры, судорожной активностью. При интерпретации ЭЭГ важно знать клинический анамнез, поскольку отёк, повышенное внутричерепное давление, а также используемые лекарственные средства могут оказывать существенное влияние на характер полученных данных. Исходя из вышеописанного, в настоящее время ЭЭГ не может расцениваться в качестве изолированного метода, позволяющего судить о прогнозе и исходе заболевания. Для того, чтобы составить максимально точный прогноз, данные ЭЭГ должны применяться вместе с данными других клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики [1, 15, 16].

Несмотря на большое количество методов оценки состояния ЦНС у новорождённых, остаётся актуальным поиск ранних маркеров поражения головного мозга, поскольку не всегда с помощью инструментальных методов диагностики удаётся распознать уже начавшийся патологический процесс.

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) является провоспалительным цитокином, стимулирующим выработку ИЛ-1 $\beta$ , регулирующим апоптоз клеток ЦНС, а также способствующим дифференцировке, пролиферации и последующему развитию лейкоцитов. Существует большое количество данных, подтверждающих роль ФНО- $\alpha$  в гипоксическом повреждении головного мозга у ново-

рождённых, как ишемического, так и геморрагического характера [5, 9, 20]. В эксперименте на новорождённых крысах было показано, что пик его активности в ЦНС наступает через 6–12 часов после гипоксически-ишемического повреждения [21]. Повышенные уровни данного цитокина в плазме крови и ликворе у доношенных детей с асфиксией связаны со структурными изменениями в головном мозге, неврологической симптоматикой в течение 1 года жизни и ДЦП в будущем [5, 9, 20]. Основной биологической функцией ИЛ-10 является подавление воспаления и иммунного ответа. Экспрессия рецепторов к ИЛ-10 в клетках мозга способствует выживанию нейронов и нейроглии посредством блокирования апоптоза данных клеток, снижения уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии рецепторов к ним. Его снижение в пуповинной крови у детей с асфиксией наблюдается наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов. Между тем, согласно литературным данным, у детей с ГИЭ концентрация ИЛ-10 повышается [5, 22, 23]. НСЕ является специфичным маркером повреждения нервной ткани. Согласно некоторым литературным данным, референсные значения НСЕ в крови у детей разного возраста отличаются друг от друга, а в периоде новорождённости зависят от многих факторов, в том числе от срока гестации и метода родоразрешения [11, 12, 13]. Уровень НСЕ повышается при ишемии и травме мозга, эпилепсии, внутричерепных кровоизлияниях, неонатальных судорогах. Концентрация НСЕ остаётся высокой в течение длительного времени после острого периода церебральной ишемии, свидетельствуя о том, что патологический процесс, сопровождающийся структурными нарушениями мембран клеток мозга, продолжается и в грудном возрасте [11, 12, 13]. Интерлейкин-1 $\beta$  синтезируется макрофагами, дендритными, эпителиальными, эндотелиальными клетками, широко известен как один из основных маркеров ранних и поздних стадий повреждения головного мозга, связанных с воспалением после гипоксических и ишемических повреждений [8, 9, 10]. Его высокое содержание у детей с ЦИ говорит о его местном высвобождении в головном мозге после первоначального гипоксического повреждения и играет большую роль в продолжающемся нейроповреждении [9, 10]. Считается, что ИЛ-1 $\beta$  не опасен для олигодендроцитов, но может остановить пролиферацию и, как следствие, задержать развитие и восстановление белого вещества после повреждения [8, 9, 10].

Интерлейкин-4 относится к лигандам гамма-цепи рецепторного комплекса ИЛ-2 [8]. По мнению M. Ziemka-Nalecz et al., ИЛ-4 способствует эндогенной защите мозга новорождённого [24].

Интерлейкин-6 относится к провоспалительным цитокинам, является медиатором межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Чем выше уровень ИЛ-6 у новорождённых детей после перенесённой асфиксии, тем тяжелее поражение ЦНС. Согласно данным большинства авторов, уровень таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, отражает степень гипоксически-ишемического поражения головного мозга [9, 10, 20, 22].

Интерлейкин-8 относится к числу СХС-хемокинов, продуцентами которого являются активированные (при встрече с патогенами) эндотелиальные клетки, лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты, фибробласты и др.

Высокое содержание ИЛ-8 в пуповинной и периферической крови новорождённых указывает на активацию факторов врождённого иммунитета и высокую вероятность реализации неврологической патологии [22, 23].

Поэтому **целью исследования** являлась оптимизация диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорождённых путём анализа концентрации цитокинов в пуповинной крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первый этап исследования выполнен на базе ГУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» и перинатального центра ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита в 2017–2020 гг., включал ретроспективный анализ историй родов и уровня цитокинов у 141 новорождённого. Было выделено три исследуемые группы: 1-я группа (контрольная) включала 52 здоровых новорождённых; 2-я группа – 39 новорождённых, перенёвших хроническую внутриутробную гипоксию; 3-я группа – 50 новорождённых, перенёвших асфиксию в процессе родоразрешения. Критериями включения в исследование явились: рождение на сроке гестации 37–41 неделя, внутриутробная гипоксия, асфиксия в интранатальном периоде, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: недоношенность, переносимость и склонность к перенашиванию (срок гестации более 41 недели), наличие генерализованных инфекций, генетических и врождённых заболеваний, гемолитическая болезнь и интранатальный травматизм новорождённого, отказ родителей от участия в исследовании. Диагноз хронической гипоксии плода был выставлен на основании комплекса инструментальных методов обследования, включающего кардиотокографию, ультразвуковую доплерографию и биофизический профиль плода. Диагноз асфиксии был выставлен на основании клинико-лабораторных показателей, низкой оценки по шкале Апгар [17]. Сбор пуповинной крови осуществлялся непосредственно после рождения ребёнка, открытым способом самотёком из артерий и вены материнского конца пуповины после её пересечения между двумя зажимами и обработки стерильным раствором. Уровни интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ФНО- $\alpha$  и НСЕ в сыворотке пуповинной крови определяли методом ИФА («сэндвич»-методом) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» на аппарате Expert 96.

Второй этап исследования включал ретроспективный анализ историй развития данных новорождённых. Было выделено две исследуемые группы: 1-я группа (контрольная) включала 69 новорождённых, не имеющих структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии; 2-я группа – 72 новорождённых, имеющих структурные изменения головного мозга по данным нейросонографии. Группы сопоставимы по частоте вредных привычек, экстра- и генитальной патологии у матери. Всем новорождённым проводились общие и специальные методы исследования в соответствии с рекомендациями, утверждёнными Минздравом России [17]. Весь спектр обследования выполнен авторами без дополнительных затрат бюджетных средств, в каждом случае получено отдельное информированное добровольное согласие родителей. Специальные мето-

ды исследования включали проведение НСГ с помощью системы ультразвукового сканирования Sonolin Q60s (Siemens, Германия) и ЭЭГ с помощью компьютерного 16-канального электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-2» (Нейрософт, Россия) на 1–3-и сутки раннего неонатального периода. Для исключения значимой сопутствующей патологии использовали лабораторные методы исследования, ультразвуковое исследование внутренних органов, эхокардиографию с помощью системы ультразвукового сканирования Sonolin Q60s (Siemens, Германия), компьютерную томографию головного мозга с помощью аппарата «Aquilion 64» (Toshiba, Япония), рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости с помощью аппарата КРТ-«ОКО» (НИПК «Электрон», Россия), электрокардиографию с помощью аппарата «Nihon-konden cardiofax-C» (Nihon-konden, Япония). В качестве условного «золотого стандарта», объективно отражающего развитие гипоксического поражения головного мозга у новорождённых, использовалась НСГ.

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [18, 19]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, количественные данные – с указанием медианы, первого и третьего квартилей. Анализ статистической значимости различий количественных признаков для трех независимых групп определяли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, для двух независимых групп – Манна – Уитни, качественные признаки оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V). Оценка значимости различий показателей также проводилась за счёт определения отношения шансов. Для выявления связи между независимыми переменными (концентрация цитокинов) и зависимой бинарной переменной (факт гипоксического

Значение изучаемых параметров в исследуемых группах (df = 2)

Таблица 1

The value of the studied parameters in the study groups (df = 2)

Table 1

Параметр	Исследуемые группы			p
	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 50)	
Срок гестации, недели	39,5 (39,2; 39,5)	39,5 (39,3; 39,6)	39,5 (39,1; 39,5)	H = 0,9 p = 0,6
Масса новорождённого, г	3360,0 (3336,6; 3468,5)	3240,0 (3068,5; 3252,5)	3320,0 (3187,3; 3356,5)	H = 3,8 p = 0,2
Рост новорождённого, см	52,0 (51,5; 52,2)	52,0 (50,7; 52,0)	52,0 (51,2; 52,1)	H = 0,4 p = 0,8
Плодово-плацентарный коэффициент	0,18 (0,18; 0,19)	0,18 (0,18; 0,19)	0,18 (0,18; 0,19)	H = 1,2 p = 0,6
Беременность по счёту	3,0 (2,5; 3,2)	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,6; 3,4)	H = 0,05 p = 1,0
Роды по счёту	2,0 (1,8; 2,1)	2,0 (1,8; 2,3)	2,0 (1,8; 2,2)	H = 0,2 p = 0,9
Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты, баллы	9,0 (8,8; 9,0)	8,0 (8,0; 8,6)	6,0 (5,3; 6,0)	H = 103,4 p < 0,001
Оценка по шкале Апгар в конце 5-й минуты, баллы	9,0 (9,0; 9,4)	9,8 (8,8; 9,0)	8,0 (7,2; 8,0)	H = 83,4 p < 0,001

Концентрация цитокинов в исследуемых группах (df = 2)

Таблица 2

Concentration of cytokines in the study groups (df = 2)

Table 2

Исследуемый цитокин	Исследуемые группы			p
	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 50)	
НСЕ, нг/мл	8,2 (7,7; 9,0)	10,3 (10,0; 12,4)	10,9 (10,5; 13,6)	H = 5,4 p = 0,07
ИЛ-1β, пг/мл	6,3 (6,2; 12,7)	8,3 (8,0; 28,5)	62,2 (54,5; 91,5)	H = 13,1 p = 0,001
ИЛ-4, пг/мл	0,5 (0,5; 1,0)	1,1 (1,0; 2,1)	2,9 (2,5; 4,1)	H = 17,4 p < 0,001
ИЛ-6, пг/мл	29,3 (28,8; 69,9)	40,4 (35,2; 67,6)	122,0 (108,2; 170,2)	H = 13,9 p = 0,001
ИЛ-8, пг/мл	55,0 (53,8; 103,5)	52,9 (49,5; 89,7)	159,7 (142,5; 200,2)	H = 13,3 p = 0,001
ИЛ-10, пг/мл	4,1 (3,9; 5,1)	7,1 (6,9; 17,4)	5,3 (5,0; 8,3)	H = 1,8 p = 0,4
ФНО-α, пг/мл	0,9 (0,9; 1,7)	1,1 (1,0; 1,9)	1,8 (1,7; 2,5)	H = 5,6 p = 0,06



повреждения головного мозга) выполняли логистический регрессионный анализ. Диагностическая ценность разработанной модели, определена путём построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [16]. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Группы, входящие в структуру I этапа исследования, не различались по большинству исследуемых параметров, за исключением оценки по шкале Апгар, что позволяет судить о значимости последующих выводов (табл. 1).

Между тем, несмотря на малую численность, данные группы статистически значимо отличались по большинству изучаемых цитокинов (табл. 2).

Несмотря на гипотетически функциональную связь между НСЕ, ИЛ-10, ФНО-α и фактом гипоксического поражения головного мозга, статистически значимых различий в ходе I этапа нашего исследования обнаружено не было ( $H \leq 5,6$ ;  $df = 2$ ;  $p \geq 0,06$ ). Содержание ИЛ-1β в 3-й исследуемой нами группе было выше, чем в группе контроля в 9,9 (4,3; 14,8) раза ( $U = 797,0$ ;  $p = 0,001$ ), в сравнении со 2-й группой в 7,5 (1,9; 11,4) раза ( $U = 704,5$ ;  $p = 0,02$ ). Концентрация ИЛ-4 в 3-й группе нашего исследования превышала таковую в 1-й группе в 5,8 (5,0; 8,2) раза ( $U = 739,0$ ;  $p < 0,001$ ), во 2-й группе в 2,6 (1,2; 4,1) раза ( $U = 703,5$ ;

$p = 0,02$ ). Повышенные показатели этого цитокина у детей с гипоксическими событиями, вероятнее всего, говорят о включении защитных механизмов. Содержание ИЛ-6 в 3-й группе было выше, чем в группе контроля в 4,2 (1,5; 5,9) раза ( $U = 771,5$ ;  $p < 0,001$ ), в сравнении со 2-й группой в 3,0 (1,6; 4,8) раза ( $U = 687,0$ ;  $p = 0,02$ ). Уровень ИЛ-8 в 3-й исследуемой нами группе был выше в сравнении с 1-й группой в 2,9 (1,4; 3,7) раза ( $U = 806,0$ ;  $p = 0,001$ ), в сравнении со 2-й группой в 3,0 (1,6; 4,0) раза ( $U = 633,0$ ;  $p = 0,005$ ). Таким образом, оценка концентрации ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке пуповинной крови при рождении позволяет определить группу новорождённых, перенёсших асфиксию в интранатальном периоде. Между тем, оценка данных параметров не всегда позволяет выявить новорождённых, перенёсших хроническую гипоксию ( $U \geq 800,0$ ;  $p \geq 0,05$ ). По данным НСГ у 23,5 % (21/89) детей 2-й и 3-й группы встречался умеренный общий отёк, у 3,3 % (3/89) – выраженный отёк головного мозга, у 7,8 % (7/89) – внутрижелудочковые кровоизлияния I степени, у 4,4 % (4/89) – кисты, у 5,6 % (5/89) – расширение желудочков, у 1,1 % (1/89) – ишемические очаги в головном мозге.

**Результаты II этапа исследования.** Гипоксическое воздействие на ЦНС играет весомую роль в развитии перинатальной заболеваемости и наиболее значимым представляется ранняя диагностика повреждения головного мозга у новорождённых, так как наличие структурных изменений в перспективе связано со снижением качества жизни. Во 2-ю исследуемую группу включены новорождённые со струк-

Частота осложнений беременности и родов в исследуемых группах ( $df = 1$ )

Таблица 3

The frequency of pregnancy's and childbirth's complications in the study groups ( $df = 1$ )

Table 3

Осложнения беременности и родов	Исследуемые группы		p
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 72)	
Угрожающие преждевременные роды	4,3 % (3/69)	20,8 % (15/72)	$\chi^2 = 8,6$ $p = 0,003$
Анемия	49,3 % (34/69)	44,4 % (32/72)	$\chi^2 = 0,3$ $p = 0,6$
Отеки беременной	13,0 % (9/69)	9,7 % (7/72)	$\chi^2 = 0,4$ $p = 0,5$
Хроническая гипоксия плода	21,7 % (15/69)	80,6 % (58/72)	$\chi^2 = 48,8$ $p < 0,001$
Задержка роста плода	5,8 % (4/69)	20,8 % (15/72)	$\chi^2 = 6,8$ $p = 0,009$
Преэклампсия	5,8 % (4/69)	8,3 % (6/72)	$\chi^2 = 0,3$ $p = 0,6$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1,4 % (1/69)	5,6 % (4/72)	$\chi^2 = 1,7$ $p = 0,2$
Дискоординация родовой деятельности	4,3 % (3/69)	1,4 % (1/72)	$\chi^2 = 1,1$ $p = 0,3$
Слабость родовой деятельности	5,8 % (4/69)	12,5 % (9/72)	$\chi^2 = 1,9$ $p = 0,2$
Быстрые роды	11,6 % (8/69)	6,9 % (5/72)	$\chi^2 = 0,9$ $p = 0,3$
Мекониальный характер околоплодных вод	4,3 % (3/69)	26,4 % (19/72)	$\chi^2 = 13,0$ $p < 0,001$
Хориоамнионит	0,0 % (0/69)	1,4 % (1/72)	$\chi^2 = 1,0$ $p = 0,3$
Дистоция плечиков плода	1,4 % (1/69)	5,6 % (4/72)	$\chi^2 = 1,7$ $p = 0,2$
Патология пуповины	26,1 % (18/69)	34,7 % (25/72)	$\chi^2 = 1,2$ $p = 0,3$
Дистресс плода	0,0 % (0/69)	13,9 % (10/72)	$\chi^2 = 10,3$ $p = 0,001$

турными изменениями головного мозга по данным НСГ, частота осложнений беременности и родов, которых статистически значимо отличались от результатов исследования 1-й группы только по ряду параметров (табл. 3).

Родоразрешение путём операции кесарева сечения в 1-й группе наблюдалось у 17,4 % (12/69), во 2-й группе – у 48,6 % (35/72) матерей ( $\chi^2 = 15,5; df = 1; p < 0,001$ ). Частота рождения мальчиков в 1-й группе составила 43,5 % (30/69), во 2-й группе – 52,8 % (38/72) случаев ( $\chi^2 = 1,2; df = 1; p = 0,3$ ).

Определенный интерес представляет не только оценка статистически значимых различий в исследуемых группах, но и определение степени связи между фактом развития гипоксического повреждения головного мозга и существенными факторами риска (табл. 4).

Указанные факторы риска обладают достаточной информативностью для врача акушера-гинеколога в рамках выбора метода родоразрешения, для врача-неонатолога являются факторами риска по развитию гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных и позволяют определить оптимальную тактику ведения новорожденного.

Клиническая картина неонатального периода в 1-й группе статистически значимо отличалась от тако-

вой во 2-й исследуемой группе по ограниченному числу параметров (табл. 5).

Между тем, следует отметить, что между фактом развития гипоксического повреждения головного мозга и гипотонией новорожденного имеется слабо выраженная связь ( $V = 0,26; p = 0,002$ ). Аналогичной силой связи отличается гиповолемия ( $V = 0,17; p = 0,047$ ) и гипервозбудимость новорожденного ( $V = 0,22; p = 0,008$ ), что не позволяет использовать клиническую симптоматику в качестве метода ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных.

Следует сказать, что согласно данным ЭЭГ изменение биоэлектрической активности мозга и судорожные признаки наблюдались у 2,8 % (2/72) детей 2-й исследуемой группы ( $\chi^2 = 1,9; df = 1; p = 0,2$ ), что не позволяет считать ЭЭГ методом выбора для диагностики гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных ( $V = 0,2; p = 0,003$ ). По истечению раннего неонатального периода диагноз церебральная ишемия (ЦИ) II степени был выставлен 12,5 % (9/72) детям 2-й исследуемой группы, клинические признаки ЦИ I степени имели 87,5 % (63/72) новорожденных.

Исследование уровня большинства изученных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО- $\alpha$  и НСЕ

Таблица 4  
Определение степени связи между фактом развития гипоксического повреждения головного мозга и существенными факторами риска

Table 4  
Determination of the association's degree between the fact of the hypoxic brain damage development and significant risk factors

Осложнения беременности и родов	Коэффициент Крамера (V)	OR	95 % ДИ	p
Угрожающие преждевременные роды	0,25	5,8	1,6; 21,0	$p = 0,003$
Хроническая гипоксия плода	0,59	14,9	6,6; 33,8	$p < 0,001$
Задержка роста плода	0,22	4,3	1,3; 13,6	$p = 0,009$
Мекониальный характер околоплодных вод	0,30	7,9	2,2; 28,1	$p < 0,001$
Дистресс плода	0,27	> 11,0	> 1,4; 88,2	$p = 0,001$

Таблица 5  
Клиническая картина неонатального периода в исследуемых группах, df = 1

Table 5  
Clinical during the neonatal period in the test groups, df = 1

Клиническая картина	Исследуемые группы		p
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 72)	
Гипотония	36,2 % (25/69)	62,5 % (45/72)	$\chi^2 = 9,7$ $p = 0,002$
Гипорефлексия	55,1 % (38/69)	65,3 % (47/72)	$\chi^2 = 1,5$ $p = 0,2$
Гипертонус/дистония	10,1 % (7/69)	15,3 % (11/72)	$\chi^2 = 0,8$ $p = 0,4$
Гипервозбудимость	0,0 % (0/69)	9,7 % (7/72)	$\chi^2 = 7,1$ $p = 0,008$
Гиподинамия	8,7 % (6/69)	19,4 % (14/72)	$\chi^2 = 3,3$ $p = 0,07$
Арефлексия	1,4 % (1/69)	2,8 % (2/72)	$\chi^2 = 0,3$ $p = 0,6$
Угнетение ЦНС	4,3 % (3/69)	4,2 % (3/72)	$\chi^2 = 0,003$ $p = 1,0$
Очаговая симптоматика	1,4 % (1/69)	6,9 % (5/72)	$\chi^2 = 2,6$ $p = 0,1$
Гиповолемия	0,0 % (0/69)	5,6 % (4/72)	$\chi^2 = 3,9$ $p = 0,047$
Транзиторное тахипноэ	0,0 % (0/69)	1,4 % (1/72)	$\chi^2 = 1,0$ $p = 0,3$
Отёчность и снижение диуреза	0,0 % (0/69)	4,2 % (3/72)	$\chi^2 = 2,9$ $p = 0,09$

Концентрация цитокинов в исследуемых группах

Таблица 6

Concentration of cytokines in the study groups

Table 6

Исследуемый цитокин	Исследуемые группы		p
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 72)	
НСЕ, нг/мл	8,6 (8,4; 10,1)	10,8 (10,6; 12,7)	U = 1953,5 p = 0,03
ИЛ-1β, пг/мл	8,3 (8,3; 20,4)	40,8 (40,2; 67,1)	U = 1778,0 p = 0,003
ИЛ-4, пг/мл	0,7 (0,7; 1,2)	2,7 (2,1; 3,4)	U = 1611,5 p < 0,001
ИЛ-6, пг/мл	36,4 (36,1; 72,8)	89,3 (86,0; 129,9)	U = 1737,0 p = 0,002
ИЛ-8, пг/мл	65,0 (64,7; 106,1)	116,4 (109,3; 153,9)	U = 1975,5 p = 0,04
ИЛ-10, пг/мл	4,1 (4,1; 5,6)	6,8 (6,8; 12,8)	U = 2474,0 p = 0,97
ФНО-α, пг/мл	0,9 (0,9; 1,6)	1,6 (1,6; 2,3)	U = 1921,5 p = 0,02

Значимость показателей в структуре разработанной модели

Таблица 7

Significance of indicators in the structure of the developed model

Table 7

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ Exp(B)
Константа	-0,7	0,3	4,4	0,04	0,5	
НСЕ	0,04	0,03	2,0	0,16	1,05	1,0; 1,1
ИЛ-1β	0,005	0,06	0,8	0,4	1,05	1,0; 1,1
ИЛ-4	0,2	0,1	3,5	0,06	1,20	1,0; 1,5
ИЛ-6	0,001	0,002	0,7	0,4	1,05	1,0; 1,1
ИЛ-8	-0,001	0,002	0,2	0,7	1,05	1,0; 1,1
ФНО-α	-0,04	0,1	0,2	0,7	1,01	1,0; 1,2

в пуповинной крови позволяет эффективно провести раннюю диагностику гипоксического повреждения головного мозга (табл. 6).

Учитывая дихотомическое распределение зависимой переменной, для определения факта развития гипоксического повреждения головного мозга оценивалась значимость цитокинов, включённые в уравнение бинарной логистической регрессии (табл. 7).

Таким образом, путём бинарной логистической регрессии разработан способ ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у новорождённого, выражающийся следующей формулой:

$$D = \frac{1}{1 + e^{0,7 - 0,001(5 \times \text{ил}1\beta + \text{ил}6 - \text{ил}8) - 0,04(5 \times \text{ил}4 - \text{ФНО}\alpha + \text{НСЕ})}}$$

где D – коэффициент гипоксического поражения головного мозга, 0,7 – константа (регрессионный коэффициент  $b_0$ ); 0,001, 0,04 и 5 – нестандартизованные коэффициенты b; ИЛ<sub>1β</sub> – концентрация ИЛ-1β, пг/мл; ИЛ<sub>6</sub> – концентрация ИЛ-6, пг/мл; ИЛ<sub>8</sub> – концентрация ИЛ-8, пг/мл; ИЛ<sub>4</sub> – концентрация ИЛ-4, пг/мл; ФНОα – концентрация ФНО-α, пг/мл; НСЕ – концентрация НСЕ, нг/мл; e – основание натурального логарифма (e ~ 2,72). Значение D, равное 0,5 и более, свидетельствует о развитии гипоксического повреждения головного мозга у новорождённого.

Чувствительность разработанной диагностической модели составляет 0,6, специфичность – 0,8. Площадь

под ROC-кривой составляет 0,70 (95% ДИ: 0,61–0,79). Стандартная ошибка составляет 0,04 (рис. 1).

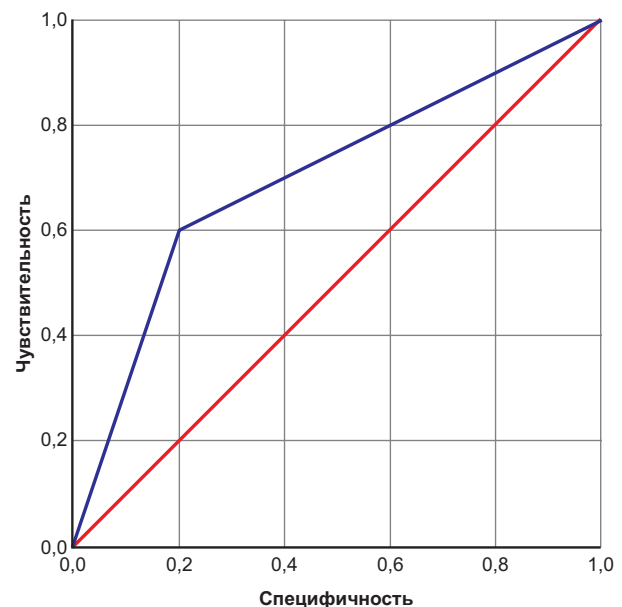


Рис. 1. Площадь под ROC-кривой

Fig. 1. Area under the ROC curve

Таким образом, у детей, имевших структурные изменения головного мозга, более часто встречалась различной степени выраженности неврологическая симптоматика. Данные НСГ и клинической картины были подтверждены повышенным уровнем цитокинов, участвующих в патогенезе гипоксических поражений ЦНС. Повышенный уровень НСЕ указывает на нейрорповреждение. С целью ранней доклинической диагностики создан вышеописанный алгоритм, позволяющий не только своевременно назначить необходимый объём обследования, но и в перспективе скорректировать тактику ведения и лечения новорождённого.

Учитывая сложность необходимых расчётов, для упрощения использования способа в повседневной клинической практике создано приложение для Android в среде разработки Delphi (Delphi 10.3.3 Rio, Embarcadero Technologies, license No. 2UHK-Z9NG5B-DYPETV-3J8D, США), которое позволяет рассчитать вероятность гипоксического повреждения головного мозга у конкретного новорождённого в течение нескольких секунд.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования подтвердили, что комплексная оценка концентрации цитокинов в пуповинной крови позволяет оптимизировать диагностику гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорождённых.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., ред. *Руководство по перинатологии*. М.: Информ-Навигатор; 2019: 2528.
2. Барышева А.Ю., ред. *Неотложные состояния у новорождённых детей: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 416.
3. Placha K, Luptakova D, Vasiak L, Ujhazy E, Juranek I. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. *Neuro Endocrinol*. 2016; 37(2): 79-96.
4. Петренкова Н.С., Сергеева В.А., Пахомов Д.А. Гемодинамические паттерны у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией при проведении терапевтической гипотермии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; (2): 72-77.
5. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2018; 194: 67-75. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060
6. Перлман Д.М. *Неврология. Проблемы и противоречия в неонатологии*. М.: Логосфера; 2015: 392.
7. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, et al. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Cytokine*. 2018; 111: 119-124. doi: 10.1016/j.cyt.2018.08.011
8. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci*. 2015; (9): 18. doi: 10.3389/fncel.2015.00018
9. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela ML, Torres-Mendoza BM, et al. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following peri-

natal asphyxia in newborns. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58(1): 70-76. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001

10. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging Dis*. 2014; 5(5): 294-306. doi: 10.14336/AD.2014.0500294

11. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В., и др. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорождённых с нарушениями ЦНС. *СТМ*. 2015; 7(2): 25-32. doi: 10.17691/stm2015.7.2.03

12. Моргун А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Окунева О.С., Антонова С.К., и др. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорождённых детей. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 3: 3-11.

13. Mazarico E, Llubra E, Cabero L, Sánchez O, Valls A, Martin-Ancel A, et al. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(19): 3197-3203. doi: 10.1080/14767058.2018.1460347

14. Шабалов Н.П. *Неонатология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 704.

15. Блинов Д.В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 4: 91-98. doi: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098

16. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография у доношенных новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6(2): 52-63. doi: 10.24411/2308-2402-2018-00018

17. Методическое письмо № 15-4/И/2-2570 «Реанимация и стабилизация состояния новорождённых детей в родильном зале», утверждённое Министерством здравоохранения Российской Федерации 4 марта 2020 г.

18. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. URL: <https://www.icjme.org>

19. Lang T, Altman D. Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2014; 52(1): 1-11. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006

20. Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложнённой беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(4): 50-56.

21. Bajnok A, Berta L, Orban C, Veres G, Zadori D, Barta H, et al. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia – an observational study. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1): 244. doi: 10.1186/s12974-017-1023-2

22. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018: 512.

23. Чистякова Г.Н., Ремизова Л.Л., Газиева Л.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорождённых с перинатальной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59(2): 66-70. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65

24. 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. doi: 10.1093/jnen/nlx046

### REFERENCES

1. Ivanov DO, ed. *Guide to Perinatology*. Moscow: Inform-Navigator; 2019: 2528. (In Russ.)
2. Barysheva AY, ed. *Emergencies in newborns: guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020: 416. (In Russ.)



3. Placha K, Luptakova D, Baciak L, Ujhazy E, Juranek I. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. *Neuro Endocrinol.* 2016; 37(2): 79-96.
4. Petrenkova NS, Sergeeva VA, Pakhomov DA. Hemodynamic patterns in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2017; (2): 72-77. (In Russ.)
5. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2018; 194: 67-75. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060
6. Perlman DM. Neurology. *Problems and contradictions in neonatology.* Moscow: Logosfera; 2015: 392. (In Russ.)
7. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, et al. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Cytokine.* 2018; 111: 119-124. doi: 10.1016/j.cyt.2018.08.011
8. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 18. doi: 10.3389/fncel.2015.00018
9. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela ML, Torres-Mendoza BM, 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. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001
10. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Agng Dis.* 2014; 5(5): 294-306. doi: 10.14336/AD.2014.0500294
11. Vedunova MV, Terentjeva KA, Shchelchkova NA, Kosareva MA, Mishchenko TA, Khaletskaya OV, et al. Determining concentration of neurotrophic factors and neuron specific enolase in the blood of newborns with central nervous system damages as a new approach in clinical diagnostics. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2015; 7(2): 25-32. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2015.7.2.03
12. Morgun AV, Ovcharenko NV, Taranushenko TE, Ustinova SI, Okuneva OS, Antonova SK, et al. Apoptosis markers and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of the central nervous system in newborns. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2013; 3: 3-11. (In Russ.)
13. Mazarico E, Llubra E, Cabero L, Sánchez O, Valls A, Martin-Ancel A. et al. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(19): 3197-3203. doi: 10.1080/14767058.2018.1460347
14. Shabalov NP. *Neonatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 704. (In Russ.)
15. Blinov DV. The diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain injury in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 8(4): 91-98. (In Russ.). doi: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098
16. Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigor'ev EV. Amplitude-integrated electroencephalography in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2018; 6(2): 52-63. (In Russ.). doi: 10.24411/2308-2402-2018-00018
17. Methodical guidance No. 15-4/1/2-2570 "Resuscitation and stabilization of the condition of newborns in the delivery room", authorized by Ministry of Health of Russian Federation, dated 04.03.2020. (In Russ.)
18. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. URL: <https://www.icjme.org>
19. Lang T, Altman D. Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud.* 2014; 52(1): 1-11. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
20. Yakornova GV, Remizova II, Chistyakova GN, Ustyantseva LS. 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. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015; 60(4): 50-56. (In Russ.)
21. Bajnok A, Berta L, Orban C, Veres G, Zadori D, Barta H, et al. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia – an observational study. *J Neuroinflammation.* 2017; 14(1): 244. doi: 10.1186/s12974-017-1023-2
22. Simbirtsev AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Saint-Petersburg: Folio; 2018: 512. (In Russ.)
23. Ust'janceva LS, Chistjakova GN, Remizova II, Zaharova SYu, Shamova KP, Bychkova SV. Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017; 62(3): 59-65. (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65
24. 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. doi: 10.1093/jnen/nlx046

#### Сведения об авторах

**Панова Марина Сергеевна** – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: merik2002@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3144-4889>

**Панченко Александра Сергеевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sashawomen18@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2313-3941>

**Мудров Виктор Андреевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

#### Information about the authors

**Marina S. Panova** – Teaching Assistant at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Chita State Medical Academy, e-mail: merik2002@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3144-4889>

**Alexandra S. Panchenko**, – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Chita State Medical Academy; e-mail: sashawomen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2313-3941>

**Viktor A. Mudrov** – Cand. Sc. (Med.), Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of General Medicine and Dentistry Department, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Статья получена: 18.01.2021. Статья принята: 13.04.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.  
Received: 18.01.2021. Accepted: 13.04.2021. Published: 15.06.2021.