

doi : 10.52485/19986173_2023_2_89

УДК:616-053.32-073

¹ Панова М.С., ² Панченко А.С., ¹ Мудров В.А.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Мета-анализы последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости беременных женщин, приводящей к развитию гипоксических состояний у плода. Зачастую последствия проявляют себя поражениями головного мозга. Поражения центральной нервной системы детского населения несет высокую социальную нагрузку на государство и общество. Поэтому поиски решения задач ранней диагностики не теряют своей актуальности во всем мире.

Цель исследования. Разработать технологию ранней диагностики гипоксических состояний у доношенных новорожденных.

Материалы и методы. В исследование включено 105 доношенных новорожденных, которые были разделены на 3 группы: 1 группа – доношенные новорожденные, рожденные в умеренной асфиксии, 2 группа – доношенные новорожденные, имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар, 3 группа – доношенные новорожденные, не имевшие в анамнезе перенесенной хронической гипоксии плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». Статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона.

Результаты. В структуру обучаемой нейронной сети были включены 12 входных нейронов, отражающие уровень значимых анамнестических факторов риска течения беременности (угроза прерывания, преэклампсия, плацентарная недостаточность) и иммунологических параметров (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей (ФНО)- α , нейронспецифическая енолаза (НСЕ) в пуповинной крови). Полученная нейросеть обладает высокой чувствительностью и специфичностью для всех исследуемых групп, точность предсказаний составила 96,2%.

Заключение. Совокупность параметров анамнестических факторов риска течения беременности и данных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ в пуповинной крови, включенных в структуру нейронной сети, позволяет с высокой долей вероятности диагностировать развитие гипоксических состояний у доношенных новорожденных. Применение данной технологии в практическом здравоохранении позволит осуществлять раннюю диагностику патологии центральной нервной системы.

Ключевые слова: технология, новорожденные, цитокины, гипоксия, асфиксия.

¹ Panova M.S., ² Panchenko A.S., ¹ Mudrov V.A.

NEW TECHNOLOGIES FOR THE DIAGNOSIS OF HYPOXIC CONDITIONS IN THE TERM NEWBORN

¹ Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, Russia, 672000;

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, Russia, 194100

A meta-analysis of the recent years indicates an increase rate of morbidity in pregnant women, leading to the development of hypoxic conditions in the fetus. It often leads to future brain lesions. Lesions of the central nervous system in children place a heavy social burden on the state and society. Therefore, the search for solutions to the problems of early disease detection does not lose its relevance throughout the entire world.

The aim of the study: To develop a technology for early diagnosis of hypoxic conditions in full-term newborns.

Material and method: The study included 105 full-term newborns, which were divided into 3 groups: group 1 - full-term newborns born in moderate asphyxia, group 2 - full-term newborns who experienced chronic fetal hypoxia and were born with a normal Apgar score, group 3 - full-term newborns who did not experience

chronic fetal hypoxia and were born with a normal Apgar score. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics (Version 25.0) software package. Statistically significant parameters were included in the database, which formed the basis for training the multilayer perceptron.

Results: *The structure of the trained neural network included 12 input neurons, reflecting the level of significant anamnestic risk factors for pregnancy (threatened miscarriage, preeclampsia, placental insufficiency) and immunological parameters (interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- α , neuron-specific enolase (NSE) in cord blood). The resulting neural network has high sensitivity and specificity for all the studied groups, the accuracy of predictions was 96.2%.*

Conclusions: *The combination of parameters of anamnestic risk factors for the course of pregnancy and data on the concentrations of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , NSE in cord blood, included in the structure of the neural network, makes it possible to diagnose the development of hypoxic conditions with a high degree of probability in term newborns. The use of this technology in practical healthcare will allow early detection of the pathology of the central nervous system.*

Key words: *technology, newborns, cytokines, hypoxia, asphyxia.*

Внутриутробная гипоксия может привести к рождению ребенка в состоянии асфиксии, которая влечет за собой различные неврологические заболевания в постнатальном периоде [1]. Согласно данным Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, заболеваемость новорожденных с внутриутробной гипоксией, асфиксией в родах на территории России в 2020 году составила 13,3% (данные Минздрава Российской Федерации «Федеральное статистическое наблюдение») и в мире составляет 5-9 случаев на 1000 родившихся живыми [2]. Среди когорты доношенных новорожденных частота церебральной ишемии (ЦИ) составляет 1-3 случая на 1000, из них неврологические исходы формируют 30% в форме эпилепсии, детского церебрального паралича, когнитивных нарушений [3].

Целью исследования явилась разработка новой технологии ранней диагностики гипоксических состояний у доношенных новорождённых.

Материалы и методы. В работе были соблюдены принципы Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association of Helsinki, 1964, редактированная в октябре 2013 г на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Форталеза, Бразилия) и «Правила клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказами Минздравом РФ от 19.03.2003 г. №266. Диссертационное исследование прошло экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии от 24.05.2017 г. протокол № 74, от 27.11.2019г. № 98.

В исследование включены 105 доношенных новорожденных, рожденных в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» и перинатальном центре ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита в период с 2017 по 2020 гг. Было выделено 3 исследуемых группы: 1 группа (n=26) – доношенные новорожденные, рожденные в умеренной асфиксии и имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода, 2 группа (n=38) – доношенные новорожденные, имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар, 3 контрольная группа (n=41) – доношенные новорожденные, не имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар.

Критериями включения в исследование явились: рождение на доношенном сроке беременности (37-41 неделя), внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: недоношенность, переношенность (срок гестации более 41 недели), наличие инфекционных и генетических заболеваний, гемолитическая болезнь новорожденного, родовой травматизм, отказ родителей от участия в исследовании.

Диагноз хронической гипоксии плода был выставлен на основании результатов кардиотокографии, ультразвуковой доплерографии и данных биофизического профиля плода. Диагноз умеренной асфиксии был выставлен согласно методическому письму

«Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» (2020 г.) на основании клинико-лабораторных показателей, низкой оценки по шкале Апгар [4].

Неврологический осмотр новорожденного включал оценку: поведенческого состояния, коммуникабельности, мышечного тонуса, безусловных рефлексов, спонтанной двигательной активности, исследования функции черепных нервов, сухожильных рефлексов, выявление возможного источника болевых ощущений в конце первых и седьмых суток после рождения [5].

Сбор пуповинной крови осуществлялся непосредственно после рождения ребенка, открытым способом самотеком из артерий и вены плодового конца пуповины после ее пересечения между двумя зажимами и обработки стерильным раствором.

Концентрации интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ФНО- α и нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке пуповинной крови определяли методом ИФА («сэндвич»-методом) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» на аппарате Expert 96. Специальные методы исследования включали проведение нейросонографии (НСГ) с помощью системы ультразвукового сканирования Sonolin Q60s (Siemens, Германия) и электроэнцефалографии (ЭЭГ) с помощью компьютерного 16-канального электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-2» (Нейрософт, Россия) на 3 сутки раннего неонатального периода.

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [6, 7]. Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп равной 50 новорожденных и менее, проводился путем оценки критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q_1 ; Q_3). Для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,017$). Для сравнения количественных показателей зависимых исследуемых групп использовали ранговый критерий Уилкоксона, который в заключении SPSS автоматически преобразуется в величину Z (z-score). Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. В случае наличия малых выборок определяли критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V). Для попарного сравнения номинальных данных использовали критерий Фишера. Для сравнения номинальных показателей зависимых исследуемых групп использовали критерий Мак-Нимара [8]. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение. На первом этапе с целью выявления факторов риска, предрасполагающих к возникновению гипоксических состояний у доношенных новорожденных, был проведен анализ течения беременности и родов. Значимым показателем оказалась угроза прерывания беременности (табл.1): её частота статистически значимо не отличалась в 1 и 2 группах ($F=0,35$, $p>0,05$), а между тем в 3 группе практически не имела

места ($F<0,05$, $p<0,05$), сила связи средняя ($V=0,29$, $p<0,001$). Данное осложнение является доказанным фактором риска возникновения поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей [4]. Кроме этого было отмечено, что во всех группах имели место патология сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, нейроциркуляторная дистония) и мочевыделительной систем (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, гестационный пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, умеренная протеинурия), хронический цервицит в стадии ремиссии. У ряда беременных были обнаружены иммуноглобулины класса G к TORCH инфекциям. Некоторые женщины курили на протяжении всей беременности (табл.1).

Таблица 1.

Особенности течения беременности в исследуемых группах

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона
Курение во время беременности	7,7% (2/26)	15,8% (6/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=2,81$, df=2, $p=0,25$
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11,5% (3/26)	10,5% (4/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2=1,51$, df=2, $p=0,47$
TORCH-инфекции (IgG+)	34,6% (9/26)	28,9% (11/38)	29,3% (12/41)	$\chi^2=0,28$, df=2, $p=0,87$
Хронический цервицит в стадии ремиссии	30,8% (8/26)	34,2% (13/38)	34,1% (14/41)	$\chi^2=0,1$, df=2, $p=0,95$
Рвота беременной	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, df=2, $p=0,24$
Заболевания мочевыделительной системы	23,1% (6/26)	44,7% (17/38)	39,0% (16/41)	$\chi^2=3,2$, df=2, $p=0,2$
Угроза прерывания беременности	26,9% (7/26)	15,8% (6/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=9,62$, df=2, $p=0,014$

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

Во второй половине беременности значимыми осложнениями были хроническая плацентарная недостаточность (ХрПН), хроническая гипоксия плода, преэклампсия и дистресс плода (табл. 2). Преэклампсия показала слабую силу связи в нашем исследовании ($V=0,2$, $p<0,05$), однако она является одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [9]. ХрПН, показала очень сильную связь ($V=0,98$, $p<0,05$). После истощения компенсаторных механизмов возникают структурные изменения в фетоплацентарном комплексе, а в органах и тканях плода развиваются необратимые изменения, которые могут привести либо к серьезным нарушениям в состоянии новорожденного, либо к летальному исходу [1]. Дистресс плода (сила связи средняя, $V=0,24$, $p<0,05$) возникает вследствие резкого снижения/прекращения поступления кислорода [10] и также является одной из ведущих причин возникновения перинатальной патологии [11]. Остальные осложнения течения беременности (гестационная анемия, отеки беременной, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) не показали значимых результатов.

Таблица 2.

Структура осложнений течения второй половины беременности

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Гестационная анемия	38,5% (10/26)	55,3% (21/38)	48,9% (20/41)	$\chi^2=1,75$, df=2, $p=0,42$	$F_{1-2}=0,21$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,46$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,65$, $p_{2-3}>0,05$.

Хроническая плацентарная недостаточность	100,0% (26/26)	100,0% (38/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=100,86$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=NaN$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
Хроническая гипоксия плода	100,0% (26/26)	100,0% (38/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=105,0$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=NaN$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
Отеки беременной	7,7% (2/26)	5,3% (2/38)	9,8% (4/41)	$\chi^2=0,57$, df=2, p=0,75	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,68$, $p_{2-3}>0,05$.
Преэклампсия	7,7% (2/26)	10,5% (4/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=6,32$, df=2, p=0,04	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,15$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,049$, $p_{2-3}<0,05$.
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3,8% (1/26)	2,6% (1/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=0,12$, df=2, p=0,94	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p_{2-3}>0,05$.
Дистресс плода	15,4% (4/26)	7,9% (3/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,12$, df=2 , p=0,017	$F_{1-2}=0,43$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,11$, $p_{2-3}>0,05$.

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

Анализ интранатального периода в 1-й, 2-й и 3-й группах выявил наличие таких особенностей как: слабость родовой деятельности (7,7%, 13,2% и 7,3% соответственно), быстрые роды (15,4%, 2,6% и 7,3% соответственно), обвитие пуповиной (34,6%, 26,3% и 24,4% соответственно). Во 2-й и 3-й группе проводилась амниотомия (7,9% и 4,9%) и встречались неправильное вставление головки плода (5,3% и 4,9%), аномалии прикрепления пуповины (7,9% и 2,4%). Только в контрольной группе была дискоординация родовой деятельности (7,3%). Статистически значимых отличий между перечисленными факторами обнаружено не было.

На следующем этапе исследования изучены клинические данные новорожденных детей. Младенцы всех групп были сопоставимы по массо-ростовым показателям, масса/длина тела составили: в 1-й группе 3352,5 г (3108,7; 3361,6) / 53,0 см (50,8; 53,0), во 2-й группе 3250,0 г (3080,4; 3266,7) / 52,0 см (50,8; 52,0), в 3-й группе 3350,0 г (3350,0; 3498,4) / 52,0 см (51,7; 52,5), $p>0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса).

Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты/в конце 5 минуты составила: в 1-й группе 5,5 (5,0; 5,5) баллов / 8,0 баллов (7,2; 8,0), во 2-й группе 8,0 (8,0; 8,6) баллов / 9,0 (8,8; 9,0) баллов, в 3-й группе 9,0 (8,7; 9,0) баллов / 9,0 (9,0; 9,4) баллов. Значимые отличия в конце 1 минуты наблюдались между двумя основными группами, а также между первой и третьей группами ($U=0,0$, $p<0,001$). Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты значимо отличалась между всеми группами ($U_{1-2}=96,0$, $p_{1-2}<0,001$, $U_{1-3}=32,0$, $p_{1-3}<0,001$, $U_{2-3}=536,0$, $p_{2-3}=0,01$). Всем детям 1-й группы был выставлен диагноз умеренная асфиксия. Согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» (2020 г) [4], средняя и умеренная асфиксия при рождении (P21.1) соответствует оценке по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 минуту после рождения, тяжёлая асфиксия (P21.0) – от 0 до 3 баллов через 1 минуту после рождения. Высокое прогностическое значение имеет оценка в конце 5 минуты. Однако низкая оценка по Апгар не всегда является следствием гипоксического воздействия, может быть при медикаментозной депрессии, внутриутробной инфекции и других состояний, приводящие к нарушению дыхания [4, 11].

При оценке неврологического статуса (табл.3) было отмечено, что преобладающим и значимым симптомом оказалась мышечная гипотония, в обеих основных группах, сохраняющийся в динамике к концу 7-х суток жизни, сила связи этих признаков относительно сильная. На втором месте было снижение рефлексов спинального автоматизма, частота которого снизилась в динамике во 2-й и 3-й группах (для конца 1-х суток сила связи средняя, для конца 7-х суток относительно сильная). Синдром гипервозбудимости (со средней силы

связи) и сниженная двигательная активность (с относительно сильной силой связи) имели значимость только для 1-й группы и не изменяли свою частоту в динамике. Не показала значимый результат рассеянная неврологическая симптоматика (расширение зрачков, девиация языка, опускание угла рта). Сохраняющаяся неврологическая симптоматика в динамике позволяет с высокой долей вероятности диагностировать гипоксическое поражение головного мозга у новорожденных и разграничить патологию ЦНС с транзиторной неврологической дисфункцией [5].

Таблица 3.

Особенности неврологического статуса в конце первых и в конце седьмых суток у доношенных новорожденных исследуемых групп (χ^2 , $df=2$, критерий Фишера)

Неврологические симптомы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Мышечная гипотония	Конец 1-х суток (V=0,46)	76,9% (20/26)	52,6% (20/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2=22,28$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,07$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,003$, $p_{2-3}<0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,6)	84,6% (22/26)	52,6% (20/38)	9,8% (4/41)	$\chi^2=38,1$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,02$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=0,5	p=1,0	p=0,22	Критерий Мак-Нимара	
Снижение рефлексов спинального автоматизма	Конец 1-х суток (V=0,29)	57,7% (15/26)	76,3% (29/38)	43,9% (18/41)	$\chi^2=8,59$, $df=2$, $p=0,014$	$F_{1-2}=0,17$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,32$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,006$, $p_{2-3}<0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,56)	65,4% (17/26)	57,9% (22/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=33,36$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,61$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=0,63	p=0,016	p<0,001	Критерий Мак-Нимара	
Синдром гипервозбудимости	Конец 1-х суток (V=0,21)	15,4% (4/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,63$, $df=2$, $p=0,013$	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,21)	15,4% (4/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,63$, $df=2$, $p=0,013$	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	p=1,0	NaN	Критерий Мак-Нимара	
Рассеянная неврологическая симптоматика	1 сутки	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, $df=2$, $p=0,24$	$F_{1-2}=0,41$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,39$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=NaN$, $p_{2-3}>0,05$.
	7 сутки	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, $df=2$, $p=0,24$	$F_{1-2}=0,41$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,39$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=NaN$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	NaN	NaN	Критерий Мак-Нимара	

Снижение двигательной активности	1 сутки (V=0,59)	46,2% (12/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=33,5$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,001$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	7 сутки (V=0,56)	42,3% (11/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=29,96$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,001$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	p=1,0	NaN	Критерий Мак-Нимара	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

Всем новорожденным была проведена нейросонография (НСГ), которая показала наличие структурно-функциональных изменений головного мозга в обеих основных группах: в 1-й группе 57,7%, во 2-й группе 21,1% ($F_{1-2}=0,004$, $p_{1-2}<0,05$, $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$, $F_{2-3}=0,002$, $p_{2-3}<0,05$). В контрольной группе изменений головного мозга выявлено не было. Преобладающими и значимыми были умеренный перивентрикулярный отек для 1-й (30,8%) и 2-й групп (13,2%), ($F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$, $F_{2-3}=0,02$, $p_{2-3}<0,05$), субэпидимальное кровоизлияние 1 степени (СЭК) для 1-й группы (19,2%) ($F_{1-3}=0,007$, $p_{1-3}<0,05$), во 2-й группе – 5,3%.

Как в 1-й, так и во 2-й группе были обнаружены кисты (7,7% и 2,6% соответственно), только во 2-й группе имело место расширение боковых желудочков (5,3%), в 1-й в 7,7% отмечено снижение индекса резистентности (ИР) артериального русла, в 3,8% – повышение ИР артериального русла. Вышеуказанные показатели значимых различий не имели.

Степень церебральной ишемии (ЦИ) определяется в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (выраженность неврологических нарушений, а также характер и распространенность структурно-морфологических изменений вещества головного мозга) [13]. Диагноз «Церебральная ишемия» выставляется по истечении раннего неонатального периода после уточнения характера и выраженности структурного поражения головного мозга с помощью методов нейровизуализации. При ЦИ 1 степени (легкой) у новорожденного наблюдается возбуждение и/или угнетение ЦНС, длящееся не более 5-7 суток. Для ЦИ 2 степени (средней) в неврологическом статусе характерно угнетение и/или возбуждение ЦНС более 7 суток, судороги, симптомы внутричерепной гипертензии, вегетативно-висцеральные нарушения. Тяжелая ЦИ (3 степени) характеризуется прогрессирующей потерей церебральной активности свыше 10 суток, а также сменой фаз церебральной активности – угнетение, кома/возбуждение/судороги (с возможным эпистатусом). Отмечается дисфункция стволовых отделов мозга, декортикация, децеребрация, вегетативно-висцеральные нарушения, прогрессирующая внутричерепная гипертензия [11].

Кроме ЦИ, согласно вышеуказанной классификации, к гипоксическим поражениям ЦНС относятся внутричерепные кровоизлияния. Для внутрижелудочковых кровоизлияний 1-й степени (СЭК) характерно отсутствие неврологических симптомов [11].

В данном исследовании с учетом анамнеза, клинической картины и НСГ с доплеровским исследованием, признаки ЦИ 1 степени имел 21 (80,7%) ребенок 1 группы и 13 (34%) детей 2 группы ($RR=2,36$ [95% CI 1,46-3,81]), таким образом риск возникновения гипоксического поражения головного мозга более чем в два раза выше у детей, имеющих сочетание хронической гипоксии плода в анамнезе и асфиксии при рождении.

Следствием внутриутробного страдания плода от хронической гипоксии явилось рождение малого/маловесного плода, частота которого не отличалась в 1-й (15,4%) и 2-й группах (21,1%), ($F=0,75$, $p>0,05$). В 3 группе рождение малого/маловесного плода не отмечалось ($F<0,002$, $p<0,05$). Основным звеном патогенеза задержки роста плода является нарушение инвазии трофобласта и, как следствие, недостаточный объем перфузии плаценты [1].

С учетом того, что асфиксия при рождении не имеет точных биохимических критериев, было предложено множество критериев для её прогнозирования и диагностики (рН пуповинной крови, наличие ацидоза, оценка по шкале Апгар, признаки дистресса плода и другие критерии) [4, 5, 11]. Однако, вследствие динамичной интранатальной физиологии применение данных критериев встречает ряд ограничений. Поэтому до настоящего времени остается актуальным поиск маркеров, которые имели бы высокую значимость в дополнительной диагностике гипоксических состояний.

В качестве таких маркеров мы рассматривали цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α и НСЕ в пуповинной крови). У детей, рожденных в состоянии умеренной асфиксии и имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 оказались значимо выше, чем группе детей, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и родившихся с нормальной оценкой по шкале Апгар и в контрольной группе (табл. 4). Концентрация ИЛ-10, ФНО- α и НСЕ не отличалась между группами.

Таблица 4.

Иммунологические параметры пуповинной крови в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
ИЛ-1 β , пг/мл	28,1 (28,1; 113,1)	5,1 (5,1; 28,5)	2,3 (2,3; 14,5)	H=7,97, df=2, p=0,02	U₁₋₂=339,5, p₁₋₂=0,03; U₁₋₃=333,5, p₁₋₃=0,009; U₂₋₃=667,0, p₂₋₃=0,27.
ИЛ-4, пг/мл	3,2 (2,5; 3,8)	0,3 (0,3; 2,2)	0,01 (0,01; 1,1)	H=14,36, df=2, p=0,001	U₁₋₂=326,5, p₁₋₂=0,02; U₁₋₃=275,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=584,0, p₂₋₃=0,04.
ИЛ-6, пг/мл	29,3 (29,3; 204,2)	9,2 (9,2; 66,4)	8,1 (8,1; 76,9)	H=8,77, df=2, p=0,01	U₁₋₂=333,0, p₁₋₂=0,03; U₁₋₃=320,5, p₁₋₃=0,006; U₂₋₃=657,0, p₂₋₃=0,23.
ИЛ-8, пг/мл	82,7 (82,7; 205,6)	19,8 (19,8; 90,5)	13,0 (13,0; 105,6)	H=8,97, df=2, p=0,01	U₁₋₂=325,0, p₁₋₂=0,02; U₁₋₃=310,5, p₁₋₃=0,004; U₂₋₃=700,5, p₂₋₃=0,44.
ИЛ-10, пг/мл	2,4 (2,4; 8,6)	3,6 (3,6; 17,7)	3,6 (3,6; 5,0)	H=1,11, df=2, p=0,57	U ₁₋₂ =432,0, p ₁₋₂ =0,4; U ₁₋₃ =454,0, p ₁₋₃ =0,31; U ₂₋₃ =759,0, p ₂₋₃ =0,84.
ФНО- α , пг/мл	1,5 (1,5; 3,2)	1,1 (1,0; 1,9)	0,7 (0,7; 1,9)	H=5,56, df=2, p=0,06	U ₁₋₂ =380,5, p ₁₋₂ =0,12; U ₁₋₃ =363,0, p ₁₋₃ =0,03; U ₂₋₃ =659,5, p ₂₋₃ =0,24.
НСЕ, нг/мл	9,1 (9,1; 14,7)	10,1 (9,8; 12,4)	6,9 (6,9; 9,2)	H=3,63, df=2, p=0,16	U ₁₋₂ =486,5, p ₁₋₂ =0,92; U ₁₋₃ =412,0, p ₁₋₃ =0,12; U ₂₋₃ =610,0, p ₂₋₃ =0,1.

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

На клеточном и молекулярном уровнях процесс гибели клетки в гипоксических условиях проходит ряд стадий с участием многих веществ, которые представляют интерес для изучения в настоящее время. Гипоксический фактор запускает такие мембранные процессы как активация перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности, рецепторов NMDA, калиевых каналов, приток кальция и перекисное окисление липидов. В клетках происходит образование свободных радикалов, эйкозаноидов, простагландинов, лейкотриенов и цитокинов. Подробное изучение этих патологических процессов позволило внедрить в практику метод терапевтической гипотермии, позволяющий предотвратить гибель нейронов [5, 11]. На сегодняшний день она является единственным патогенетически обусловленным методом лечения гипоксического поражения головного мозга, поскольку блокирует вышеперечисленные механизмы [11].

Имеются четкие утвержденные критерии для проведения терапевтической гипотермии. В них входят срок гестации, масса ребенка, оценка по шкале Апгар, потребность в искусственной вентиляции легких, клиническая симптоматика, данные газового состава крови и ЭЭГ [11]. Однако, остается возможным на основании изучения патогенеза гипоксического поражения головного мозга, включение новых лабораторных критериев для её проведения.

Патофизиологические процессы асфиксии при рождении имеют тесную связь с такими медиаторами воспаления, как цитокины. Провоспалительные цитокины принимают участие в каскаде патобиохимических процессов, проводя к гипоксическому повреждению ЦНС, путем его прямого повреждения, ослабления эндотелия зародышевого матрикса, возникновения кровоизлияний. Несмотря на то, что общеизвестна их роль в регуляции апоптоза клеток в ЦНС, а также в дифференцировке, пролиферации и инфильтрации лейкоцитов, их диагностическая точность до настоящего времени вызывает ряд спорных вопросов [12]. Наличие этого факта побудило нас к осуществлению данной работы.

Недавно проведенный систематический обзор показал высокую эффективность ИЛ-1 β и ИЛ-6 в диагностике асфиксии и её исходов [12]. Высокие уровни данных цитокинов связывают с неблагоприятными неврологическими последствиями у детей с асфиксией в родах [13]. Превышение порогового значения концентрации ИЛ-6 более 24 пг/мл было ассоциировано с задержкой нервно-психического развития в будущем [14]. У доношенных детей с гипоксическими повреждениями головного мозга были обнаружены подъем уровня цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 на 2-е-4-е сутки жизни [15]. Высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 были выявлены у детей с поражениями головного мозга и имевших низкую массу при рождении [16].

У детей как с ишемическим, так и с геморрагическим поражением головного мозга, в том числе на фоне асфиксии, обнаруживались повышенные концентрации ФНО- α в плазме крови и ликворе, были связаны со структурными изменениями в головном мозге и различными неврологическими расстройствами на первом году жизни [17, 18].

ИЛ-4 мало изучен в ключе гипоксических поражений головного мозга у новорожденных. Являясь противовоспалительным цитокином, он, по мнению M. ZiemkaNalecz et al., способствует эндогенной защите мозга новорожденного [19].

Экспрессия к рецепторам ИЛ-10 в клетках ЦНС путем блокирования апоптоза способствует выживанию нейронов и нейроглии, снижению уровня провоспалительных цитокинов. Высокие его уровни были обнаружены у маловесных детей с поражениями ЦНС [15].

НСЕ – изомер фермента енолазы, внутриклеточный фермент клеток ЦНС, необходимый для осуществления гликолиза и являющийся одним из специфических лабораторных признаков нейрповреждения. Высокие концентрации данного маркера были обнаружены при перинатальной энцефалопатии, ГИЭ. Также НСЕ играет большую роль в катamnестическом наблюдении за детьми с поражениями ЦНС, поскольку ряд исследований показало неблагоприятные исходы у младенцев с её высокими уровнями. Высокие концентрации НСЕ также были обнаружены у детей раннего возраста с когнитивными нарушениями [20].

Полученные данные нашего исследования, а также сравнение их с данными других авторов, позволяют сделать вывод о том, что цитокины и НСЕ не могут быть изолированно использованы для диагностики гипоксических состояний у новорожденных. Необходим комплексный подход с использованием новых современных технологий.

Для создания модели ранней диагностики гипоксических состояний у новорожденных была выбрана процедура многослойного перцептрона. Число входных нейронов составило 12 единиц, в качестве входных нейронов выступали параметры исследования (наличие/отсутствие угрозы прерывания, преэклампсии и/или плацентарной недостаточности во время беременности, уровень цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ), имеющие наиболее значимую и патогенетически обоснованную роль. Учитывая число входных нейронов, было решено включить в архитектуру многослойного перцептрона 2

скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 6 и 5 соответственно, и позволяющее при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход. Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях использовался гиперболический тангенс. В качестве функции активации в выходном слое также выступал гиперболический тангенс, что соответствует исходному дизайну исследования. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 3 целевые (зависимые) переменные (1 группа – доношенные новорожденные, рожденные в умеренной асфиксии, 2 группа – доношенные новорожденные, имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар, 3 группа – доношенные новорожденные, не имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 1.

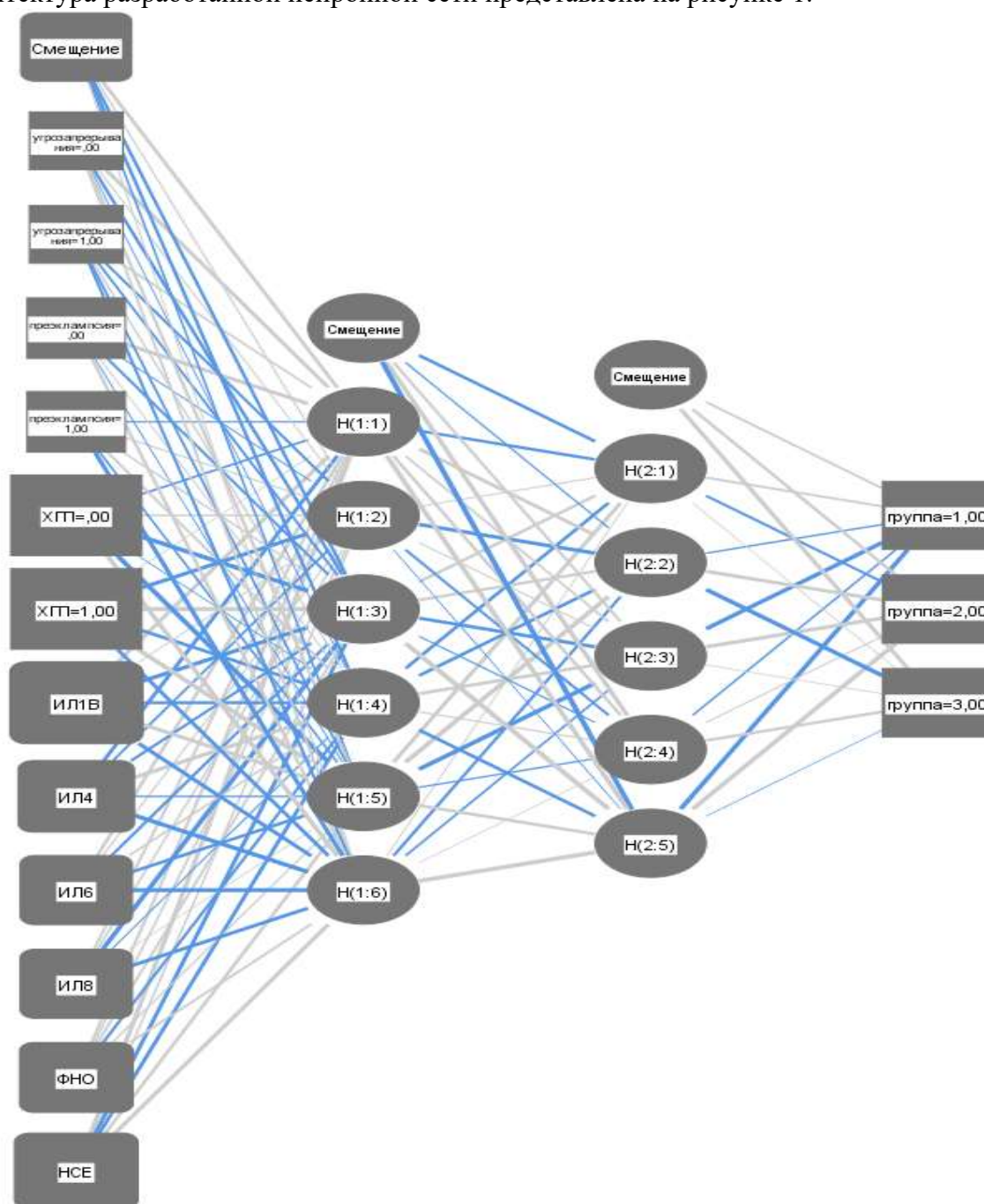


Рис. 1. Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие гипоксических состояний у доношенных новорожденных.

Точность диагностики с помощью разработанной сети составила 96,2%. Полученная нейронная сеть обладает высокой ценностью как для ранней диагностики асфиксии у доношенных новорожденных, так и для диагностики гипоксических состояний у доношенных новорожденных (табл. 5).

Таблица 5.

Информативность разработанной технологии ранней диагностики гипоксических состояний у доношенных новорожденных

Ранняя диагностика	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
1 группа	0,98	$p < 0,001$	0,89	1,00
2 группа	0,98	$p < 0,001$	1,00	0,96
3 группа	1,00	$p < 0,001$	1,00	1,00

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейронная сеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под соответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (рис. 2).

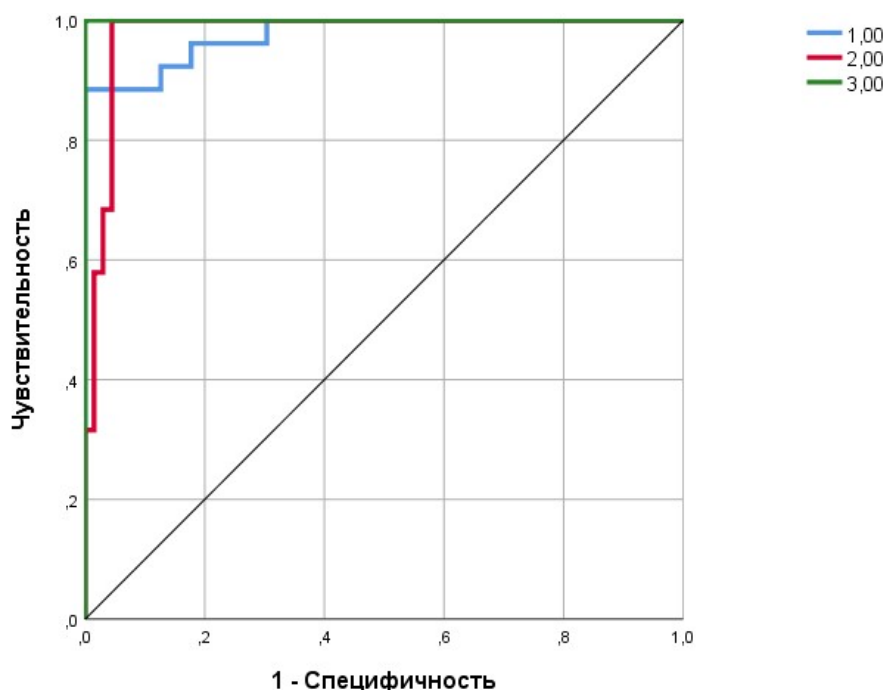


Рис. 2. Площадь под ROC-кривыми.

Заключение. Таким образом, использование технологии нейросети, включающей базы данных анамнестических факторов риска (наличие/отсутствие угрозы прерывания, преэклампсии и/или плацентарной недостаточности во время беременности) и иммунологических параметров (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ) в пуповинной крови, позволит с высокой долей вероятности прогнозировать возникновение гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Панова М.С. (70%) – сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.

Панченко А.С. (15%) – научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.
Мудров В.А. (15%) – анализ и интерпретация данных, статистический анализ, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Кузнецов П.А., Козлов П.В. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного. Лечебное дело. 2017. 4. 9-15.
2. Laptook A.R. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. Clin. Perinatol. Elsevier Inc, 2016. 43 (3). 529-545.
3. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2018. 17 (5). 303-314. DOI:10.18502/ijrm.v17i5.4598.
4. Методическое письмо № 15-4/И/2-2570 от 04 марта 2020г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». Ссылка активна на 02.03.2023. <https://mz19.ru/upload/iblock/d0e/Metodicheskoe-pismo-Reanimatsiya-i-stabilizatsiya-sostoyaniya-novorozhdennykh-detey-v-rodilnom-zale.pdf>
5. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М. Медпресс-информ. 2020.
6. 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> (Accessed February 25, 2023).
7. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31-36. <https://doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4>.
8. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) : учебное пособие. М. : Логосфера, 2022. 143 с. ISBN 9785986570884.
9. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019. 366. l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381.
10. Федеральная служба государственной статистики, данные за 2021 год. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник. Росстат. Москва. 2021. 24-26.
11. Клинические рекомендации «Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей» утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 06 февраля 2019 г.
12. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: a systematic review. Int J Reprod Biomed. 2018. 17(5). 303–14. DOI: 10.18502/ijrm.v17i5.4598.
13. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Moradi A. Predictive value of biochemical and hematological markers in prognosis of asphyxic infants. Caspian J Intern Med. 2020. 11(4). 377-383. DOI: 10.22088/cjim.11.4.377.
14. Boskabadi H., Maamouri G., Zakerihamidi M., Bagheri F., Mashkani B., Mafinejad S., Faramarzi R., Boskabadi A., Khodashenas E., Heidari E., Rakhshanizadeh F. Interleukin-6 as a prognostic biomarker in perinatal asphyxia. Iran J Child Neurol. 2021. 15(3). 119-130. DOI: 10.22037/ijcn.v15i3.21773.
15. Кузьмина Е.С., Барычева Л.Ю., Агранович О.В., Идрисова А.С. Иммунологические предикторы при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022. 2. 38-40. DOI: 10.53529/2500-1175-2022-2-38-40.
16. Yue S.L., Eke A.C., Vaidya D., Northington F.J., Everett A.D., Graham E.M. Perinatal blood biomarkers for the identification of brain injury in very low birth weight growth-restricted infants. J Perinatol. 2021. 41(9). 2252-2260. DOI: 10.1038/s41372-021-01112-8.
17. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C., Chang T., Mayock D.E., Mulkey S.B., Van Meurs K., Juul S. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. The Journal of Pediatrics. 2018. 194. 67-75. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060.

18. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E., Barrera de León J.C., Lemus-Varela M.L., Torres-Mendoza B.M., Beas-Zarate C. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatrics and Neonatology*. 2017. 58(1). 70. DOI:10.16/j.pedneo.2016.05.001.
19. Ziemka-Nalecz M., Jaworska J., Zalewska T. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2017. 76(8). 644-654. DOI: 10.1093/jnen/nlx046.
20. Aliev M., Tilavkulov M., Xolmurodova X., Xudayberdieva D., Turovov M. Значение биомаркеров при поражении центральной нервной системы (литературный обзор). *Science and innovation*. 2022. 1 (4). 83-94. DOI: 10.5281/zenodo.6902980.

References:

1. Kuznetsov P.A., Kozlov P.V. Fetal hypoxia and newborn asphyxia. *Lechebnoe delo*. 2017. 4. 9–15. in Russian.
2. Laptook A.R. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clin. Perinatol*. Elsevier Inc, 2016. 43 (3). 529–545
3. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018. 17 (5). 303–314. DOI:10.18502/ijrm.v17i5.4598
4. Methodical guidance № 15-4/I/2- 2570 dtd 02.03.2023. «Resuscitation and stabilization of the condition of newborns in the delivery room». <https://mz19.ru/upload/iblock/d0e/Metodicheskoe-pismo-Reanimatsiya-i-stabilizatsiya-sostoyaniya-novorozhdennykh-detey-v-rodilnom-zale.pdf>. in Russian.
5. Palchik A.B. Lectures on developmental neurology. Moscow. Medpress-inform. 2020. in Russian.
6. 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> (Accessed February 25, 2023).
7. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31-36. <https://doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4>.
8. Mudrov V. A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in plain language): textbook. Moscow : Logosfera, 2022. 143 p. ISBN 9785986570884. in Russian.
9. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019. 366. l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381
10. The Federal State Statistics Service has published data for 2021. Healthcare in Russia. 2021: statistical collection. Rosstat. Moscow. 2021. 24-26. in Russian.
11. Clinical recommendations "Therapeutic hypothermia in newborn children" approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on February 06, 2019. in Russian.
12. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: a systematic review. *Int J Reprod Biomed*. 2018. 17(5). 303–14. DOI: 10.18502/ijrm.v17i5.4598
13. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Moradi A. Predictive value of biochemical and hematological markers in prognosis of asphyxic infants. *Caspian J Intern Med*. 2020. 11(4):377-383. DOI: 10.22088/cjim.11.4.377
14. Boskabadi H., Maamouri G., Zakerihamidi M., Bagheri F., Mashkani B., Mafinejad S., Faramarzi R., Boskabadi A., Khodashenas E., Heidari E., Rakhshanizadeh F. Interleukin-6 as a prognostic biomarker in perinatal asphyxia. *Iran J Child Neurol*. 2021. 15(3). 119-130. DOI: 10.22037/ijcn.v15i3.21773
15. Kuzmina E.S., Barycheva L.Yu., Agranovich O.V., Idrisova A.S. Immunological predictors in hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022. 2. 38-40. DOI: 10.53529/2500-1175-2022-2-38-40. in Russian.

16. Yue S.L., Eke A.C., Vaidya D., Northington F.J., Everett A.D., Graham E.M. Perinatal blood biomarkers for the identification of brain injury in very low birth weight growth-restricted infants. *J Perinatol.* 2021. 41(9). 2252-2260. DOI: 10.1038/s41372-021-01112-8.
17. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C., Chang T., Mayock D.E., Mulkey S.B., Van Meurs K., Juul S. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of Pediatrics.* 2018. 194. 67-75. DOI: 1016/j.jpeds.2017.10.060
18. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E., Barrera de León J.C., Lemus-Varela M.L., Torres-Mendoza B.M., Beas-Zarate C. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatrics and Neonatology.* 2017. 58(1). 70. DOI:1016/j.pedneo.2016.05.001
19. Ziemka-Nalecz M., Jaworska J., Zalewska T. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 2017. 76(8). 644-654. DOI: 1093/jnen/nlx046.
20. Aliev M., Tilavkulov M., Xolmurodova X., Xudayberdieva D., Turopov M. The importance of biomarkers in central nervous system lesions (literature review). *Science and innovation.* 2022. 1 (4). 83-94. DOI: 10.5281/zenodo.6902980. in Russian.