

© ПАНОВА М. С., ПАНЧЕНКО А. С., МУДРОВ В. А., ЗИГАНШИН А. М.

УДК 616.1-053.31-001.8-00

DOI: 10.20333/25000136-2022-1-51-58

Возможности ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных

М. С. Панова¹, А. С. Панченко¹, В. А. Мудров¹, А. М. Зиганшин²¹Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа 450008, Российская Федерация

Цель исследования. Создать технологию ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных.

Материал и методы. На базе родовспомогательных учреждений г. Чита за 2017-2020 гг. проведен ретроспективный анализ историй родов и уровня цитокинов у 89 новорожденных. Было выделено две исследуемые группы: 1 группа включала 39 новорожденных с хронической гипоксией в анамнезе; 2 группа – 50 новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии. В сыворотке пуповинной крови методом ИФА определяли уровни интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ФНО-α и НСЕ. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты. В структуру обучаемой нейронной сети были включены 6 входных нейронов, отражающие уровень значимых интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8) и оценку по шкале Апгар в конце первой и пятой минут. Процент неверных предсказаний полученной нейросети составил 17,4 %.

Заключение. Комплексный подход, основанный на интеграции в структуре нейронной сети результатов оценки по шкале Апгар в конце первой и пятой минут жизни и уровня цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 в пуповинной крови, позволяет с точностью до 82,6 % диагностировать развитие гипоксического повреждения головного мозга. Применение данной технологии в клинической практике позволит в перспективе своевременно диагностировать патологию центральной нервной системы и снизить частоту неблагоприятных неврологических исходов.

Ключевые слова: технология, ранняя диагностика, гипоксическое повреждение, головной мозг, доношенный новорожденный.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Панова МС, Панченко АС, Мудров ВА, Зиганшин АМ. Возможности ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(1):51-58. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-51-58

Possibilities in early diagnostics of hypoxic brain damage in full-term newborns

M. S. Panova¹, A. S. Panchenko¹, V. A. Mudrov¹, A. M. Ziganshin²¹Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation²Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation

The aim of the research. To create a technology for early diagnosis of hypoxic brain damage in full-term newborns.

Material and methods. A retrospective analysis of birth histories and cytokine levels in 89 newborns in 2017-2020 was carried out at the premises of perinatal centres in Chita. A total of two study groups were outlined: group 1 included 39 newborns with chronic hypoxia; group 2 included 50 newborns with birth asphyxia. The levels of interleukins (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), TNF-α and NSE in the of umbilical cord blood serum were measured via the immunoenzymatic method. Statistical processing of the results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (International Business Machines Corporation, USA).

Results. The structure of the trained neural network included 6 input neurons reflecting the level of relevant interleukins (IL-1β, IL-4, IL-6 and IL-8) and the Apgar score at the end of the first and fifth minutes. The percentage of incorrect predictions of the obtained neural network was 17.4 %.

Conclusion. A complex approach based on integration of the Apgar score at the end of the first and fifth minutes of life and the level of the cytokines IL-1β, IL-4, IL-6 and IL-8 in umbilical cord blood in the structure of the neural network allows the diagnosis of hypoxic brain damage development with an accuracy of 82.6 %. Application of this technology in clinical practice will make it possible to timely diagnose the pathology of the central nervous system and reduce the frequency of adverse neurological outcomes.

Key words: technology, early diagnosis, hypoxic damage, brain, full-term newborn.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Panova MS, Panchenko AS, Mudrov VA, Ziganshin AM. Possibilities in early diagnostics of hypoxic brain damage in full-term newborns. *Siberian Medical Review.* 2022;(1):51-58. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-51-58

Введение

Внутриутробная гипоксия и интранатальная асфиксия являются весомыми факторами риска для развития заболеваний со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Гипоксические поражения головного мозга включены в классификацию перинатальных

поражений нервной системы (Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2000 г) [1]. Неврологические последствия вышеуказанных состояний (например, детский церебральный паралич (ДЦП), гиперреактивность, нарушение моторного развития) существенно снижают качества жизни

ребенка. Ряд исследований подтвердил, что последствия гипоксических поражений ЦНС не проявляли себя в раннем возрасте, могут манифестировать позже, в более старших возрастных группах [2, 3, 4].

Для диагностирования топики морфологических нарушений в головном мозге, их степени тяжести используются нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и электроэнцефалография (ЭЭГ) [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9]. Скрининговым методом является НСГ, помогающая выявить внутричерепное кровоизлияние, гидроцефалию, перивентрикулярную лейкомаляцию и другие структурные изменения. При тяжелых поражениях обнаруживаются диффузное повышение эхогенности мозговой паренхимы и повышение индекса резистентности средней мозговой артерии (доплерография) [1, 2, 6, 10]. Средняя церебральная ишемия (ЦИ) характеризуется локальными гиперэхогенными очагами, парасагитальными инфарктами водораздела передней/средней мозговой и средней/задней артериями. Повреждение базальных ганглиев имеет более худший прогноз для жизни. При легкой степени ЦИ никаких структурных изменений не обнаруживается [1, 2, 6, 10]. Оценка активности коры методом ЭЭГ у новорожденных используется для мониторинга состояния ЦНС (его данные входят в классификацию тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) по Sarnat NB, Sarnat MS, 1976). Гипоксические поражение головного мозга сопровождаются угнетением электрической активности коры, судорожной активностью, его результаты прогнозируют течение заболевания. Не смотря на все плюсы ЭЭГ-мониторинг имеет ряд ограничений в виде наличия специального оборудования, сложности интерпретации врачами неонатологами и обеспечения круглосуточного присутствия нейрофизиолога, трудоемкостью методики. Альтернативой служит амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ), которую необходимо проводить всем детям со средним и тяжелым поражением головного мозга [8, 9]. Создаваемый данной аппаратурой график может быть легко интерпретирован практикующими докторами. Расшифровывая данные ЭЭГ, необходимо учитывать клинический анамнез, поскольку отек, повышенное внутричерепное давление, а также используемые лекарственные средства могут оказывать существенное влияние на характер полученных данных. Кроме того, шкала тяжести ГИЭ по Sarnat NB, Sarnat MS может быть ограничена седацией пациента, субъективизмом оценки, наличием сопутствующей патологии, невозможностью адекватно оценить ряд рефлексов (например, Моро и сосания) у новорожденных на искусственной вентиляции легких [7]. Результаты ЭЭГ применяются совокупно с данными других

дополнительных методов обследования и клинической симптоматикой [1, 7, 8].

Таким образом, инструментальные методы диагностики не всегда могут обнаружить уже начавшийся патологический процесс, а такие высокочувствительные методы как КТ и МРТ применяются только при выраженной клинической симптоматике, что не всегда бывает при гипоксических поражениях головного мозга (особенно легкой степени). Поэтому остается актуальным поиск ранних маркеров поражения ЦНС и упрощение их интерпретации практическими докторами.

Воздействие гипоксии приводит к включению множества патогенетических реакций, заканчивающихся гибелью нервных клеток головного мозга. Одним из звеньев патогенетической цепи, приводящей к повреждению клеток головного мозга вследствие действия гипоксии, является выработка микроглией цитокинов. Этот процесс был подтвержден рядом исследователей, которые показали повышение концентраций этих веществ у детей с ЦИ, ГИЭ, судорогами и другими подобными состояниями. [3, 5, 6, 11, 12, 13, 14].

Интерлейкин (ИЛ)-6 относится к группе провоспалительных цитокинов, как фактор межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Высокий уровень ИЛ-6 у младенцев с интранатальной асфиксией коррелирует с тяжестью поражения ЦНС. Ряд исследователей выявил связь между уровнем ИЛ-1 β и ИЛ-6 и степенью гипоксически-ишемического поражения головного мозга [13, 14, 15, 16]. Другой провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) стимулирует выработку ИЛ-1 β , регулирующим апоптоз клеток ЦНС, а также способствующим дифференцировке, пролиферации и последующему развитию лейкоцитов. У детей как с ишемическим, так и с геморрагическим поражением головного мозга, в том числе на фоне асфиксии, обнаруживались его повышенные концентрации в плазме крови и ликворе, были связаны со структурными изменениями в головном мозге и различными неврологическими расстройствами на первом году жизни [5, 13, 15]. ИЛ-1 β 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 [12, 13, 14]. ИЛ-1 β высвобождается как сразу после гипоксического повреждения, так и в отсроченных фазах нейроповреждения [13, 14]. Для олигодендроцитов он не опасен, однако он тормозит пролиферативные процессы и, соответственно, задерживает после повреждения развитие и восстановление белого вещества [12, 13, 14].

СХС-хемокин ИЛ-8, который вырабатывают при встрече с патогенами активированные лимфоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, нейтрофилы и др., также показал высокие цифры концентраций в пуповинной и периферической крови новорожденных. Это указывает на активацию факторов врожденного иммунитета и высокую вероятность реализации неврологической патологии [16, 17].

Такие цитокины как ИЛ-4 и ИЛ-10 считаются противовоспалительными. ИЛ-4 – лиганд гамма-цепи рецепторного комплекса ИЛ-2 [16]. Он способствует эндогенной защите мозга новорожденного (M. Ziemka-Nalecz et al.) [18]. ИЛ-10 подавляет иммунный ответ. Экспрессия к нему рецепторов в клетках ЦНС путем блокирования апоптоза способствует выживанию нейронов и нейроглии, снижению уровня провоспалительных цитокинов. 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, 16, 17].

Специфическим маркером в крови, указывающим на наличие нейрповреждение, является нейронспецифическая енолаза (НСЕ), которая повышается при ишемии и травме мозга, эпилепсии, внутричерепных кровоизлияниях, судорогах и других неврологических заболеваниях [19, 20, 21]. Она достаточно специфичный маркер повреждения нервной ткани. Референсные значения в крови у детей отличаются друг от друга, зависят от возраста, а в периоде новорожденности от срока гестации и метода родоразрешения [19, 20, 21]. Уровень НСЕ повышается при ишемии и травме мозга, эпилепсии, внутричерепных кровоизлияниях, неонатальных судорогах. Учитывая то, что структурные изменения клеточных мембран могут продолжаться ещё длительное время после гипоксических эпизодов, высокие концентрация НСЕ наблюдаются в разных возрастных группах [19, 20, 21].

Целью исследования явилась оценка возможностей ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных.

Материал и методы

На базе ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» и перинатального центра ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита в 2017-2020гг. проведен проспективный анализ историй родов и уровня цитокинов у 89 новорожденных. Было выделено две исследуемые группы: 1 группа включала 39 новорожденных с хронической гипоксией в анамнезе; 2 группа – 50 новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии. Группы исследования были сформированы случайным образом из числа детей, рожденных в указанных родовспомогательных стационарах за указанный период времени. Исследуемые группы

были сопоставимы по частоте осложнений родов и экстрагенитальной патологии матери. 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 врожденных заболеваний, гемолитическая болезнь и интранатальный травматизм новорожденного, 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 клиничко-лабораторных показателей, низкой оценки по шкале Апгар [9]. Сбор пуповинной крови осуществлялся непосредственно после рождения ребенка, открытым способом самотеком из артерий и вены материнского конца пуповины после ее пересечения между двумя зажимами и обработки стерильным раствором. Уровни интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ФНО- α и НСЕ в сыворотке пуповинной крови определяли методом ИФА («сэндвич»-методом) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» на аппарате Expert 96. Весь спектр обследования выполнен авторами без дополнительных затрат бюджетных средств, в каждом случае получено отдельное информированное добровольное согласие родителей. Исследование прошло экспертизу локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 27.11.2019 г., протокол № 98. Специальные методы 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 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).

Таблица 1

Значение изучаемых параметров в исследуемых группах

Table 1

The value of the studied parameters in the study groups

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=39	2 группа, n=50	
Срок гестации, недели	39,5 [39,3; 39,7]	39,5 [39,1; 39,5]	U=871,5, p=0,38
Масса новорожденного, г	3240,0 [3068,5; 3252,5]	3323,0 [3287,3; 3356,4]	U=842,0, p=0,27
Рост новорожденного, см	51,0 [50,7; 51,7]	52,0 [51,2; 52,1]	U=901,5, p=0,54
Плодово-плацентарный коэффициент	0,18 [0,18; 0,19]	0,18 [0,18; 0,19]	U=899,0, p=0,52
Беременность по счету, абсолютное число	2,5 [2,4; 3,1]	3,0 [2,6; 3,4]	U=968,5, p=0,96
Роды по счету, абсолютное число	2,0 [1,9; 2,3]	2,0 [1,8; 2,2]	U=961,5, p=0,91
Число аборт в анамнезе, абсолютное число	0,5 [0,3; 0,5]	0,0 [0,0; 0,7]	U=974,0, p=0,99
Число выкидышей в анамнезе, абсолютное число	0,0 [0,0; 0,4]	0,0 [0,0; 0,5]	U=852,5, p=0,15
Оценка по Апгар в конце 1 минуты, баллы	8,5 [8,3; 8,6]	6,0 [5,4; 6,0]	U=0,0, p<0,001
Оценка по Апгар в конце 5 минуты, баллы	9,0 [8,8; 9,1]	7,0 [7,0; 7,6]	U=192,0, p<0,001

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [22, 23]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Анализ нормальности распределения количественных признаков, с учетом численности 1 группы равной менее 50 новорожденных, 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 [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Концентрации интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ФНО- α и НСЕ в сыворотке пуповинной крови были включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение

Число новорожденных мужского пола 1 группе составило 48,7 % (19/39), во 2 группе – 52,0 % (26/50), что, однако, не имело статистически значимых различий ($\chi^2=0,09$, $p=0,76$). Меконияльный характер околоплодных вод имел место в 23,1 % (9/39) случаев в 1 группе и 26,0 % (13/50) – 2 группы ($\chi^2=0,1$, $p=0,75$). Исследуемые группы были сопоставимы и по другим изучаемым параметрам, за исключением оценки

по шкале Апгар, что позволяет судить о значимости последующих выводов (табл. 1).

Несмотря на гипотетически функциональную связь между концентрацией всех исследуемых цитокинов и гипоксическим поражением головного мозга, статистически значимые различия были обнаружены только при сравнении уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 в исследуемых группах (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация цитокинов в исследуемых группах

Table 2

Concentration of cytokines in the study groups

Исследуемый цитокин	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=39	2 группа, n=50	
НСЕ, нг/мл	10,4 [10,0; 12,4]	10,9 [10,6; 13,7]	U=957,0, p=0,88
ИЛ-1 β , пг/мл	8,4 [8,0; 28,5]	62,3 [54,6; 91,6]	U=704,5, p=0,02
ИЛ-4, пг/мл	1,1 [1,0; 2,1]	2,9 [2,5; 4,1]	U=703,5, p=0,02
ИЛ-6, пг/мл	40,5 [35,2; 67,6]	122,0 [108,2; 170,2]	U=687,0, p=0,02
ИЛ-8, пг/мл	52,9 [49,5; 89,7]	159,7 [142,4; 200,2]	U=633,0, p=0,005
ИЛ-10, пг/мл	7,0 [6,9; 17,5]	5,4 [4,9; 8,3]	U=860,0, p=0,34
ФНО- α , пг/мл	1,1 [1,0; 1,9]	1,8 [1,7; 2,5]	U=836,5, p=0,25

По данным НСГ, структурные изменения головного мозга в 1 группе имели 23,1 % (9/39), во 2 группе – 52,0 % (26/50) новорожденных ($\chi^2=2,86$, $p=0,09$), что свидетельствует о значимости асфиксии в развитии структурных повреждений головного мозга. Между тем, при анализе структуры повреждений головного мозга статистически значимых различий не обнаружено, что не позволяет считать асфиксию основным предиктором конкретного вида повреждения (табл. 3).

Частота структурных повреждений головного мозга в исследуемых группах

Table 3

Frequency of structural brain damage in the study groups

Клиническая картина	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=39	2 группа, n=50	
Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени	5,1 % (2/39)	10,0 % (5/50)	$\chi^2=0,72$, $p=0,4$
Перивентрикулярный отек	15,4 % (6/39)	30,0 % (15/50)	$\chi^2=2,6$, $p=0,11$
Выраженный отек головного мозга	0,0 % (0/39)	6,0 % (3/50)	$\chi^2=2,42$, $p=0,12$
Ишемические очаги в паренхиме головного мозга	0,0 % (0/39)	2,0 % (1/50)	$\chi^2=0,79$, $p=0,37$
Кисты	2,6 % (1/39)	6,0 % (3/50)	$\chi^2=0,6$, $p=0,49$
Расширение боковых желудочков	5,1 % (2/39)	6,0 % (3/50)	$\chi^2=0,03$, $p=0,86$

О некотором преобладании структурных повреждений головного мозга у детей, рожденных в состоянии асфиксии, свидетельствовало преобладание во 2 группе снижения двигательной активности, угнетения ЦНС и очаговой симптоматики (табл. 4).

У детей, рожденных в состоянии асфиксии, в отличие от новорожденных 1 группы, в 14,0 % (7/50) случаев отмечались воспалительные изменения крови ($\chi^2=5,93$, $p=0,02$), в 10,0 % (5/50) случаев – электролитные нарушения в ($\chi^2=4,13$, $p=0,04$), в 18,0 % (9/50) случаев – ацидоз ($\chi^2=7,81$, $p=0,005$). Следует сказать, что согласно данным ЭЭГ, изменение биоэлектрической активности мозга и судорожные признаки наблюдались у 4,0 % (2/50) детей только 1 исследуемой группы ($\chi^2=1,6$, $p=0,21$), что не позволяет считать ЭЭГ методом выбора для диагностики гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных. По истечению раннего неонатального периода диагноз церебральная ишемия (ЦИ) II степени был выставлен 18,0 % (9/50) детей только 2 исследуемой группы ($\chi^2=7,81$, $p=0,005$).

Технология ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных реализована на базе многослойного персептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 17,4 %. В структуру обучаемой нейронной сети были включены 6 входных нейронов, отражающие уровень значимых интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8) и оценку по шкале Апгар в конце первой и пятой минут. Нейронная сеть содержала один скрытый слой, состоящий из трех функциональных единиц, и 2 выходных нейрона (рис. 1).

Нейрон «Структурныеизменения=0» отвечал за случаи рождения детей без структурных изменений головного мозга, «Структурныеизменения=1» – за структурные изменения головного мозга. В качестве функции активации в скрытом слое выступал гиперболический тангенс, в выходном слое – Softmax, в качестве функции ошибки – перекрестная энтропия. Исходя из значений предсказанной псевдовероятности, полученная нейросеть позволяет достаточно эффективно дифференцировать вероятность развития

Таблица 4

Клиническая картина неонатального периода в исследуемых группах

Table 4

Clinical during the neonatal period in the study groups

Клиническая картина	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=39	2 группа, n=50	
Гипотония	53,8 % (21/39)	68,0 % (34/50)	$\chi^2=1,86$, $p=0,17$
Гипорефлексия	76,9 % (30/39)	60,0 % (30/50)	$\chi^2=2,86$, $p=0,09$
Гипертонус / дистония	12,8 % (5/39)	14,0 % (7/50)	$\chi^2=0,03$, $p=0,87$
Гипервозбудимость	2,6 % (1/39)	12,0 % (6/50)	$\chi^2=2,69$, $p=0,1$
Гиподинамия	5,1 % (2/39)	36,0 % (18/50)	$\chi^2=11,99$, $p=0,001$
Арефлексия	0,0 % (0/39)	6,0 % (3/50)	$\chi^2=2,42$, $p=0,12$
Угнетение ЦНС	0,0 % (0/39)	12,0 % (6/50)	$\chi^2=5,02$, $p=0,03$
Очаговая симптоматика	0,0 % (0/39)	12,0 % (6/50)	$\chi^2=5,02$, $p=0,03$
Гиповолемия	0,0 % (0/39)	8,0 % (4/50)	$\chi^2=3,27$, $p=0,07$
Транзиторное тахипноэ	0,0 % (0/39)	2,0 % (1/50)	$\chi^2=0,79$, $p=0,37$
Отечность и снижение диуреза	0,0 % (0/39)	6,0 % (3/50)	$\chi^2=2,42$, $p=0,12$

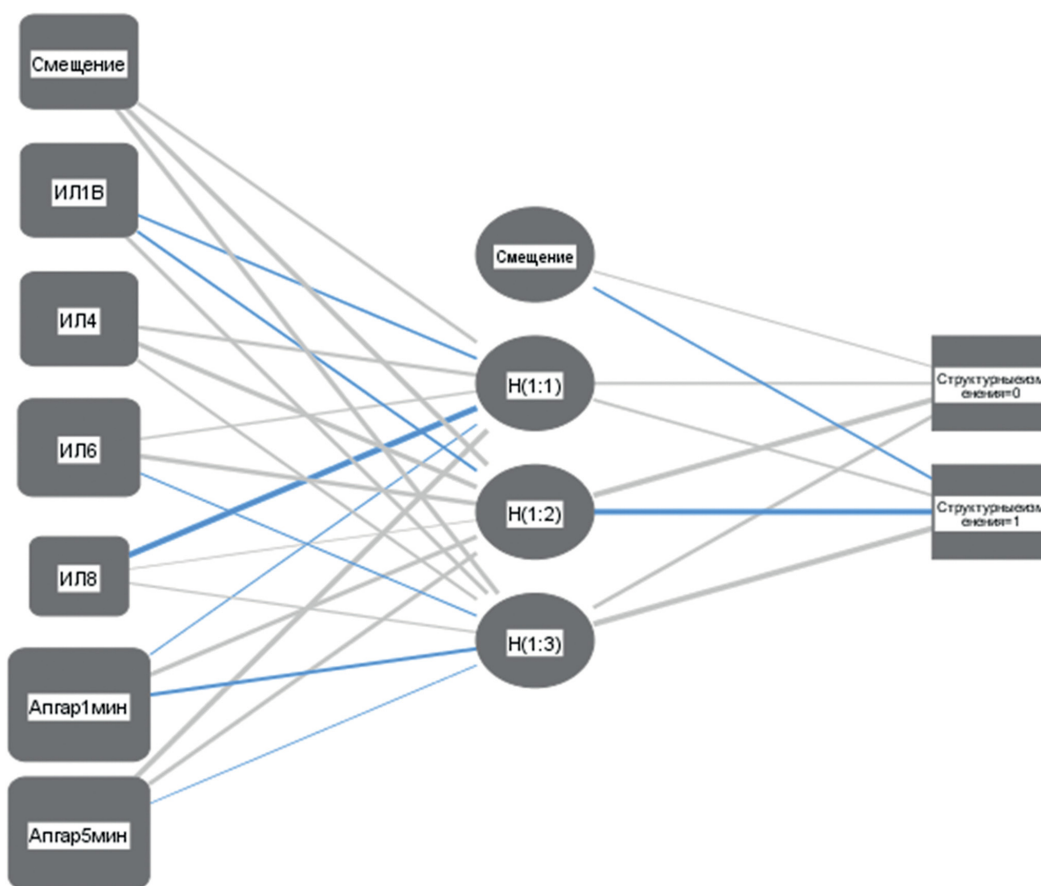


Рисунок 1. Конфигурация многослойного перцептрона.
Figure 1. Multilayer perceptron configuration.

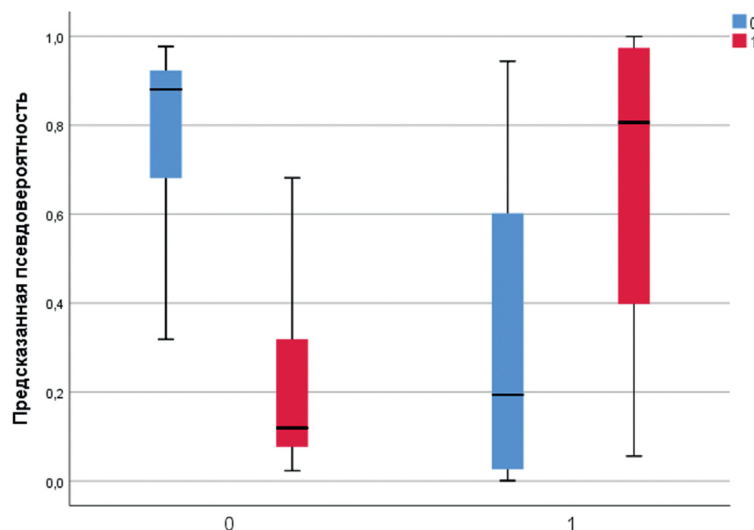


Рисунок 2. Оценка предсказанной псевдовероятности развития гипоксического поражения головного мозга в исследуемых группах, $p < 0,001$.

Figure 2. Assessment of the predicted pseudo-likelihood of developing hypoxic brain damage in the study groups, $p < 0,001$.

структурных изменений головного мозга у доношенных новорожденных, перенесших в ante- и/или интранатальном периодах гипоксию (рис. 2).

В процессе тестирования нейронной сети на выборке, состоящей из 20 новорожденных, процент

неверных предсказаний составил 10,0 % (2/20). Увеличение информативности модели (AUC=0,903, Sp=0,819, Se=0,814, $p < 0,001$), вероятно, связано с низкой численностью тестируемой выборки. Отсутствие функциональной зависимости между результатом

прогноза и объективной действительностью может быть связано не только с погрешностями забора и проведения лабораторных анализов, но и объясняться сложностью патофизиологических процессов.

Заключение

Комплексный подход, основанный не только на оценке состояния новорожденного по шкале Апгар, данных клинической картины, но и включающий определение непосредственно после рождения уровня значимых интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) в сыворотке пуповинной крови, позволяет с точностью до 82,6 % диагностировать развитие гипоксического повреждения головного мозга. Данный метод позволит своевременно провести высокоточные методы нейровизуализации для подтверждения диагноза и своевременно начать необходимую терапию для снижения частоты развития неблагоприятных неврологических исходов.

Литература / References

1. Руководство по перинатологии. Под ред. Иванова Д.О. М.: Информ-Навигатор; 2019. 2528 с. [Ivanov DO, editor. *Guide to Perinatology*. Moscow: Inform-Navigator; 2019. 2528 p. (In Russian)]
2. Неотложные состояния у новорожденных детей: руководство для врачей. Под ред. Барышева А.Ю. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 416 с. [Barysheva AYU, editor. *Emergencies in newborns: guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 416 p. (In Russian)]
3. Placha K, Luptakova D, Baciak L, Ujhazy E, Juraneck I. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. *Neuro Endocrinology Letters*. 2016;37(2):79–96.
4. Петренкова НС, Сергеева ВА, Пахомов ДА. Гемодинамические паттерны у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией при проведении терапевтической гипотермии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;(2):72-77. [Petrenkova NS, Sergeeva VA, Pakhomov DA. Hemodynamic patterns in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017;(2):72-77. (In Russian)]
5. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, Chang T, Mayock DE, Mulkey SB, 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
6. Джеффри Перлман. Неврология. Проблемы и противоречия в неонатологии. М.: Логосфера. 2015. 392 с. [Jeffrey Perlman. *Problems and contradictions in neonatology*. Logosfera. 2015. 392 p. (In Russian)]
7. Блинов ДВ. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(4):91-98. [Blinov DV. The diagnostic value of electroencephalogram and biochemical markers of brain injury in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016;8(4):91-98. (In Russian)] DOI: 17749/2077-8333.2016.8.4.091-098
8. Задворнов АА, Голомидов АВ, Григорьев ЕВ. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Неонатология*. 2018;6(2):52-63. [Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigor'ev EV. Amplitude-integrated electroencephalography in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology*. 2018;6(2):52-63. (In Russian)] DOI:24411/2308-2402-2018-00018
9. Методическое письмо № 15-4/И/2-2570 от 04 марта 2020г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». Ссылка активна на 06.2021. [Methodical guidance № 15-4/I/2-2570 dtd 04.03.2020. «Resuscitation and stabilization of the condition of newborns in the delivery room». (In Russian)] <https://mz19.ru/upload/iblock/d0e/Methodicheskoe-pismo-Reanimatsiya-i-stabilizatsiya-sostoyaniya-novorozhdennykh-detey-v-rodilnom-zale.pdf>
10. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 704 с. [Shabalov NP. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 704 p. (In Russian)]
11. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, Calderisi M, Buonocore G, Longini M. 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
12. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;(9):18. DOI: 3389/fncel.2015.00018
13. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela ML, Torres-Mendoza BM, 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):70-76. DOI:10.1016/j.pedneo.2016.05.001
14. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging and Disease*. 2014;5(5):294-306. DOI: 14336/AD.2014.0500294
15. Якорнова ГВ, Ремизова ИИ, Чистякова ГН, Устьянцева ЛС. 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. [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 Russian)]

16. Симбирцев АС. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018. 512 с. [Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. Saint Petersburg: Folio; 2018. 512 p. (In Russian)]

17. Чистякова ГН, Ремизова ЛЛ, Газиева ЛА, Бычкова СВ, Занина ЕВ, Чарипова БТ. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(2):66-70. [Chistyakova GN, Remizova LL, Gazieva LA, Bychkova SV, Zanina EV, Charipova BT. Pro - and anti-inflammatory mediators in newborns with perinatal pathology. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(2):66-70. (In Russian)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65

18. 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

19. Ведунова МВ, Терентьева КА, Щелчкова НА, Косарева МА, Мищенко ТА, Халецкая ОВ, Мухина ИВ. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(2):25-32. [Vedunova MV, Terentieva KA, Shchelchkova NA, Kosareva MA, Mishchenko TA, Khatlenskaya OV, Mukhina IV. 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. *Modern Technology in Medicine*. 2015;7(2):25-32. (In Russian)] DOI:17691/stm2015.7.2.03

20. Моргун АВ, Овчаренко НВ, Таранушенко ТЕ, Устинова СИ, Окунева ОС, Антонова СК, Гилязова ДФ, Успенская ОА, Сатина АБ. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей. *Сибирское медицинское*

обозрение. 2013;(3):3-11 [Morgun AV, Ovcharenko NV, Taranushenko TE, Ustinova SI, Okuneva OS, Antonova SK, Gilyazova DF, Uspenskaya OA, Satina AB. Apoptosis markers and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of the central nervous system in newborns. *Siberian Medical Review*. 2013;(3):3-11. (In Russian)]

21. Mazarico E, Llurba E, Cabero L, Sánchez O, Valls A, Martin-Ancel A, Cardenas D, Gómez R. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. *The Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(19):3197-3203. DOI:10.1080/14767058.2018.1460347

22. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(1):36-47. DOI: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00006

23. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31-36. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4

Сведения об авторах

Панова Марина Сергеевна, ассистент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(302)2354324; e-mail: merik2002@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3144-4889>

Панченко Александра Сергеевна, д.м.н., доцент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(302)2354324; e-mail: sashawomen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2313-3941>

Мудров Виктор Андреевич, к.м.н., доцент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 660000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(302)2354324; e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Зиганшин Айдар Миндиярович, к.м.н., доцент, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(347)2729231; e-mail: Zigaidar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Author information

Marina S. Panova, Associate Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky Str, Chita, Russian Federation 660000; Phone: +7 (302) 2354324; e-mail: merik2002@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3144-4889>

Alexandra S. Panchenko, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky Str, Chita, Russian Federation 660000; Phone: +7 (302) 2354324; e-mail: sashawomen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2313-3941>

Viktor A. Mudrov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky Str, Chita, Russian Federation 660000; Phone: +7 (302) 2354324; e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Aydar M. Ziganshin, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str, Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +7(347)2729231; e-mail: Zigaidar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Дата поступления 30.06.2021

Дата рецензирования 26.08.2021

Принята к печати 21.12.2021

Received 30 June 2021

Revision Received 26 August 2021

Accepted 21 December 2021