

Стратегия перинатальной нейропротекции у детей: современное состояние проблемы и перспективы

Е.Б. Павлинова ✉, А.А. Губич, О.А. Савченко

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Определить существующие возможности защиты головного мозга у детей при неблагоприятном течении перинатального периода.

Основные положения. Поражения центральной нервной системы являются одними из наиболее распространенных патологических состояний в периоде новорожденности. В статье представлены современные данные по патогенезу перинатальной травмы головного мозга. Дана характеристика различных терапевтических и профилактических стратегий перинатальной нейропротекции, описаны современные методики, препараты-кандидаты для ее обеспечения. Особое внимание уделено их механизмам действия, а также преимуществам и недостаткам.

Заключение. Дополнительные стратегии для предупреждения и терапии поражений головного мозга крайне необходимы для улучшения исхода и прогноза у недоношенных и доношенных новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные дети, перинатальная нейропротекция, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция.

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Губич А.А., Савченко О.А. Стратегия перинатальной нейропротекции у детей: современное состояние проблемы и перспективы. Доктор.Ру. 2024;23(3):49–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-49-54

Perinatal Neuroprotection Strategy in Children: Current State of the Problem and Prospects

E.B. Pavlinova ✉, A.A. Gubich, O.A. Savchenko

Omsk State Medical University; 77 Kuybyshev Str., Omsk, Russian Federation 644001

ABSTRACT

Aim. To determine the existing possibilities for protecting the brain in children during an unfavorable course of the perinatal period.

Key points. Injury of the central nervous system are one of the most common pathological conditions in the neonatal period. The article presents modern data on the pathogenesis of perinatal brain injury. Characteristics of various therapeutic and preventive strategies for perinatal neuroprotection are given, modern methods and candidate drugs for providing it are described. Particular attention is paid to their mechanisms of action, as well as advantages and disadvantages.

Conclusion. Additional strategies for the prevention and treatment of brain injury are urgently needed for improve the outcome and prognosis of preterm and full-term neonates.

Keywords: newborns, perinatal neuroprotection, intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia.

For citation: Pavlinova E.B., Gubich A.A., Savchenko O.A. Perinatal neuroprotection strategy in children: current state of the problem and prospects. Doctor.Ru. 2024;23(3):49–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-49-54

Слаженная работа команды врачей неонатологов-реаниматологов, наличие четких инструкций и порядков проведения реанимационных и стабилизационных мероприятий в родильном зале способствуют выживанию детей различного гестационного возраста. Несмотря на достижения в области интенсивной терапии, головной мозг новорожденных по-прежнему в ряде случаев остается уязвимым для возникновения перинатальной травмы [1].

Поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются одними из наиболее распространенных патологических состояний в периоде новорожденности. Чаще всего встречаются гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), которая в большей степени характерна для доношенных новорожденных. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) чаще наблюдаются у детей, рожденных преждевременно [2].

В течение многих десятков лет проводится анализ механизмов, лежащих в основе повреждения головного мозга при рождении, ведется поиск надежных нейромаркеров этого состояния, а также его предикторов [3]. В настоящее время неонатологи, педиатры, нейробиологи пытаются разработать стратегии, обеспечивающие нейропротекцию, чтобы свести к минимуму неврологические последствия перенесенной перинатальной травмы головного мозга.

Защита головного мозга у новорожденных по-прежнему ограничивается общими профилактическими и поддерживающими мерами. Продолжаются различные клинические исследования по изучению новых адъювантных стратегий нейропротекции у доношенных и недоношенных новорожденных детей. Несмотря на многообещающие успехи, достигнутые при изучении различных препаратов-кандидатов, методик, все еще необходимы исследования для дальнейшего

✉ Павлинова Елена Борисовна / Pavlinova, E.B. — E-mail: 123elena@mail.ru

установления детальных механизмов их действия, клинические испытания с более крупными выборками для выяснения оптимального времени, дозировки, способов введения препаратов, определения подходящей когорты пациентов [4].

Цель обзора — определить существующие возможности защиты головного мозга у детей при неблагоприятном течении перинатального периода.

ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Известно, что ГИЭ развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, появившихся в результате асфиксии при рождении¹. При этом выделяют несколько последовательных этапов повреждения головного мозга. В острую, или первичную, фазу происходит в основном необратимая гибель клеток головного мозга, в латентную фазу — частичное восстановление окислительного метаболизма. Вторичная фаза возникает после травмы головного мозга средней и тяжелой степени; начинается через несколько часов, в среднем в течение 6–15 часов [5].

При исследовании на микроскопическом и молекулярном уровнях зафиксированы цитотоксический отек, эксайтотоксичность, массивный приток ионов кальция в клетки, окислительный стресс, воспаление и, в большинстве случаев, гибель клеток вследствие некроза или апоптоза.

Третичная фаза характеризуется персистенцией поражения головного мозга в течение недель, месяцев или даже лет после первичного гипоксически-ишемического повреждения [4–6]. Важно оказывать лечебное воздействие до вторичной фазы, во время терапевтического окна, когда нейроны, находящиеся в состоянии апоптоза, еще способны восстанавливаться.

ВЖК — это группа внутричерепных кровоизлияний различной этиологии, возникающих в субэпендимарной таламо-каудальной зоне с возможным распространением в желудочки и паренхиму головного мозга [7]. Этиология перинатальных и интравентрикулярных кровоизлияний (ПИВК) является многофакторной, сложной и гетерогенной. Присущая сосудам зародышевого матрикса хрупкость предрасполагает к кровотечениям, а колебания мозгового кровотока могут приводить к разрыву сосудов [1, 8, 9]. Незрелая венозная система головного мозга у детей, рожденных преждевременно, очень восприимчива к венозному застою и стазам, что также имеет значение в прогрессировании ПИВК и его последствий [10].

Между вентрикулофугальными (от сосудистого сплетения к периферии) и вентрикулопетальными (начинающимися на поверхности мозга и спускающимися вглубь него) артериями имеется зона, которая особо чувствительна к падению перфузионного давления и снижению мозгового кровотока [11]. Именно в этой зоне происходит повреждение мозгового вещества при ПВЛ — некроз и/или глиоз белого мозгового вещества, обусловленный перинатальными причинами и локализующийся преимущественно в областях, прилегающих дорзально и латерально по отношению к наружным краям боковых желудочков, при незначительном поражении более отдаленных от этих очагов участков белого вещества [12].

Гипоксия-ишемия, инфекция и воспаление представляют собой наиболее хорошо изученные механизмы, которые нару-

шают развитие клеток белого вещества головного мозга — клеток-предшественников олигодендроцитов. Воспаление может вызвать деструктивные процессы в результате прямого воздействия на олигодендроциты и нейроны или вторично в результате активации клеток микроглии, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов [13, 14].

В ответ на повреждающий фактор в периоды критического развития головного мозга глиальные предшественники не созревают до нормально функционирующих олигодендроцитов, способных к миелинизации, а нейроны генерируют упрощенную дендритную сеть с уменьшением образования синапсов, что приводит к снижению скорости роста коры и подкорки и нарушению межнейронных связей [1].

Микроглия бурно реагирует на гипоксически-ишемические атаки и активируется за счет увеличения образования оксида азота, глутамата и активных форм кислорода (АФК), продуцируя массу воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β или фактор некроза опухоли (ФНО) α . Происходит также активация астроцитов, генерирующих воспалительные цитокины, например ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и интерферон γ , которые вызывают апоптоз нейронов, ингибируют нейрогенез и способствуют прямому повреждению иммунных клеток. Взаимодействие цитокинов, лимфоцитов и нейтрофилов усугубляет повреждение мозговой ткани [15].

Во время внутриутробного развития многие факторы, в частности гипоксия, воспаление, инфекции, способны вызывать перепроизводство АФК [16, 17]. Реакции свободно-радикального окисления приводят к окислению липидов, белков и полисахаридов, а также к фрагментации ДНК, модификации оснований и разрывам цепей. Это становится причиной множества биологически деструктивных эффектов [18].

Различные состояния материнского организма во время беременности могут вызвать гипоксию плода (сосудистые, метаболические нарушения у матери — преэклампсия, ожирение, диабет и другие), что повышает риск окислительного и нитрозативного стресса [18, 19]. Высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот в головном мозге у плода предрасполагают к окислительному стрессу.

Нарушения в системе гемостаза, наличие тромбогенных полиморфизмов, которые могут приводить к тромботическим и ишемическим событиям, участие витамина К в процессах коагуляции — все эти факторы могут являться одними из ключевых звеньев в патогенезе ВЖК и ПВЛ [20–22].

Перинатальные поражения головного мозга ассоциированы с неблагоприятными долгосрочными последствиями различной степени тяжести. Существует вероятность формирования нейросенсорных нарушений слуха и зрения, эпилепсии. В настоящее время чаще наблюдается сложное сочетание когнитивных, двигательных, поведенческих и психосоциальных нарушений, чем изолированных двигательных [1, 23–25].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Клинические исследования в области нейропротекции развивающегося мозга показали существование каскада биохимических процессов, которые начинаются еще в утробе матери при наличии предрасполагающих факторов и которые

¹ Проект клинических рекомендаций «Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах». Год утверждения 202_. 65 с. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.raspm.ru/files/encefalopatiya.pdf> (дата обращения — 15.02.2024).

можно частично нарушить, что в итоге приведет к уменьшению повреждения головного мозга. При создании терапевтических и профилактических стратегий по защите головного мозга необходимо учитывать множество механизмов, лежащих в основе патогенеза перинатального поражения ЦНС, а также время воздействия предполагаемых методик и препаратов (анте-, интра- или постнатально). Следует обеспечить стабилизацию дыхания, гемодинамики, препятствовать развитию окислительного стресса, эксайтотоксичности, апоптоза клеток и воспаления. Преимуществом будут обладать те препараты-кандидаты и методики, действие которых направлено сразу на несколько мишеней.

Аntenатальное введение глюкокортикостероидов остается одним из наиболее доступных методов профилактики структурных изменений головного мозга. Введение стероидов способствует созреванию легких, что снижает вероятность респираторного дистресс-синдрома новорожденных или его тяжелого течения. Отмечается лучшая постнатальная регуляция дыхания и гемодинамики (артериального давления). Прямой церебральный защитный эффект связан со стабилизацией сосудистой сети зародышевого матрикса.

Стероиды вызывают вазоконстрикцию сосудов головного мозга, тем самым обеспечивая защиту от ВЖК и вазодилатации, обусловленной гиперкапнией [1, 26].

Беременным женщинам на сроке гестации 23–34 недели при угрозе преждевременных родов следует назначать курс глюкокортикостероидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома недоношенных и снижения риска возможных неблагоприятных осложнений, таких как ВЖК и некротизирующий энтероколит (уровень доказательности рекомендации А) [27]. В ряде исследований, Кокрейновских систематических обзорах сообщается о возможных стратегиях профилактики церебрального паралича у новорожденных детей, в том числе и об эффективности введения стероидов [9, 26, 28, 29].

Использование сульфата магния ($MgSO_4$) в антенатальном периоде может быть важной частью нейропротекции у новорожденных детей. В ЦНС магний является неконкурентным блокатором рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA-рецепторов) и модулирует приток кальция. Существует несколько гипотез о его протективном действии. Одна из них — предотвращение эксайтотоксичности за счет антагонистического действия на NMDA-рецепторы и снижения уровня внеклеточного глутамата. Магний также предотвращает эксайтотоксическое повреждение, вызванное кальцием, оказывает противовоспалительный эффект за счет уменьшения окислительного стресса и уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) [1, 30].

Отмечено, что при моделировании состояния гипоксии, гипоксии-ишемии, воспаления и эксайтотоксичности у различных видов животных (мышей, крыс, свиней) предварительное введение сульфата магния уменьшало размеры индуцированных поражений и уровни воспалительных цитокинов, предотвращало гибель клеток и улучшало долгосрочное поведение. Данные подтверждаются рядом научных работ [2, 28, 31].

Аллопуринол обладает антиоксидантными свойствами, их обеспечивает хелатирование несвязанного железа и прямое удаление свободных гидроксильных радикалов. Он оказывает ингибирующее действие на ксантиноксидазу — фермент, участвующий в окислительном стрессе. Аллопуринол уменьшал повреждение головного мозга при моделировании неврологических нарушений у грызунов. Сообщается

о нескольких клинических исследованиях с разными результатами по эффективности препарата. Они различаются временем, кратностью введения препарата, когортами пациентов [4]. В ряде случаев есть указания на применение препарата антенатально [4].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) представляет собой нейрогормон, синтезируемый эпифизом, секреция которого обеспечивает регуляцию циркадного ритма. Помимо этого, мелатонин обладает мощной антиоксидантной и противовоспалительной активностью. Отмечена легкость его прохождения через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры [4]. На животных моделях с индуцированным поражением головного мозга продемонстрировано, что мелатонин обеспечивает нейропротекцию сам по себе и в качестве адьюванта при терапевтической гипотермии (ТГ) [32, 33].

N-ацетилцистеин (N-acetylcysteine, NAC) — предшественник синтеза глутатиона и эффективный сульфгидрил-содержащий антиоксидант. Он является поглотителем свободных радикалов кислорода, повышает уровень глутатиона, снижает окислительно-восстановительный потенциал, число погибших клеток и уровни воспалительных цитокинов, ингибирует синтазу оксида азота. NAC может ослаблять демиелинизацию в мозолистом теле, в белом веществе головного мозга [15].

Данные, полученные на животных моделях, показали более выраженное уменьшение объема инфаркта головного мозга у животных, получавших комбинацию NAC и ТГ, чем у животных, у которых эти методики применяли изолированно. Введение NAC во время беременности не оказывает тератогенного действия, препарат может проникать через плаценту [4].

Использование ТГ в качестве стандарта лечения умеренной и тяжелой ГИЭ стало важным методом сведения к минимуму перинатального поражения ЦНС. Однако это вмешательство в настоящее время ограничено гестационным возрастом ребенка (более 35 недель) и массой тела при рождении (более 1800 г), а наиболее уязвимая когорта пациентов не попадает под эти критерии, что обусловлено фундаментальным принципом неонатальной помощи — предотвращением гипотермии у недоношенных детей [34]. Протективные эффекты данного метода связаны со снижением притока внутриклеточного кальция, уровней провоспалительных цитокинов и возбуждающих аминокислот, таких как аспарат и глутамат. В экспериментальных моделях пролонгированная гипотермия (72 часа) индуцировала уменьшение некроза и апоптоза нейронов [1, 5, 6].

Эффективность ТГ во многом зависит от тяжести ГИЭ. Нейропротекторный эффект менее выражен при тяжелой ГИЭ, поскольку латентный период при такой степени поражения головного мозга короче и отмечаются более высокая энергетическая недостаточность, ускоренный некроз нейронов коры, базальных ганглиев, таламуса, тяжелое повреждение белого вещества головного мозга [5, 6]. Лучшие результаты при использовании метода отмечены при умеренном повреждении головного мозга.

Методика ТГ в настоящее время включена в национальные рекомендации многих стран мира при условии соблюдения критериев отбора и протоколов проведения гипотермии у доношенных и поздних недоношенных новорожденных в умеренной или тяжелой асфиксии, основанных на данных опубликованных рандомизированных клинических исследований (у этого метода уровень доказательности 2А) [35].

Сообщается о снижении вероятности церебрального паралича при профилактическом применении метилксантина (кофеина) [29]. Кофеина цитрат (триметилксантин) стимулирует дыхательный центр, повышая его чувствительность к гиперкапнии, что приводит к увеличению средней частоты дыхания и дыхательного объема, улучшению легочного кровотока и функции дыхания [36]. Для успешной экстубации маловесных пациентов рекомендуется использовать кофеин с целью стимуляции регулярного дыхания и предотвращения апноэ (уровень доказательности рекомендаций А) [27].

Терапия с применением кофеина уменьшает частоту, продолжительность и тяжесть эпизодов гипоксемии, которая связана с неблагоприятными последствиями для развития нервной системы. Кофеин — специфический ингибитор по крайней мере двух аденозиновых рецепторов (подтипов A1 и A2a), присутствующих в различных органах и тканях, в том числе в ЦНС, увеличение их количества и активация ассоциированы с развитием и интенсификацией воспалительных процессов.

Кофеин также является ингибитором фосфодиэстеразы и предотвращает распад циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышенный уровень цАМФ приводит к стимуляции ЦНС. Сообщается, что кофеина цитрат может связываться с кальциевыми каналами и высвобождать кальций из внутриклеточного пространства. Таким образом, высказано предположение, что терапия кофеином может оказывать нейропротективное действие [36].

Эритропоэтин представляет собой гликопротеиновый цитокин, являющийся фактором роста, с молекулярной массой 30,4 кДа, синтезируемый печенью в период внутриутробного развития и почками после рождения. Основная его роль — стимулирование эритропоэза в костном мозге. В неонатологии он чаще используется в качестве препарата для лечения анемии.

Рецепторы для эритропоэтина (ЕpoR) были обнаружены на олигодендроцитах, астроцитах, микроглии, нейронах и эндотелиальных клетках по всей ЦНС, таким образом, можно предположить его существенное значение в нормальном развитии мозга [37, 38].

Уровень ЕpoR после эпизода гипоксии увеличивается, но уровень эритропоэтина одновременно пропорционально не возрастает. Если ЕpoR остаются в несвязанном состоянии, то запускается апоптотическая гибель клеток [38].

В моделях на животных показана роль эритропоэтина в уменьшении воспаления, ограничении окислительного стресса, стимулировании ангиогенеза, нейрогенеза, олигодендрогенеза [4, 38].

Дарбэпоэтин представляет собой стимулятор эритропоэза, но биологически модифицированный для более длительного действия. Клинические испытания нацелены на изучение эритропоэтина в качестве адьюванта к ТГ при перинатальном поражении ЦНС. Предлагаются различные дозировки (высокие и низкие) и схемы введения препаратов (время введения, кратность, длительность терапии) [2].

Супероксиддисмутазы (СОД) — это группа металлоферментов, которые образуют первую линию защиты от повреждений, опосредованных АФК. СОД катализируют дисмутацию свободного радикала супероксидного аниона в молекулярный кислород и перекись водорода и таким образом уменьшают уровень супероксидного аниона, оказывающего повреждающее действие на клетки при высокой концентрации. Ограничениями для применения СОД в качестве терапевтических агентов являются их нестабильность, высокая

иммуногенность, низкое поглощение клетками и меньший период полувыведения из циркуляции *in vivo*.

Синтезировано много миметиков СОД, которые можно использовать в качестве препаратов при большом количестве заболеваний, при которых нативная СОД неэффективна. Использование СОД в эксперименте приводило к уменьшению воспаления, ишемии и гипоксии, что также актуально при поражении головного мозга у новорожденных детей [39, 40].

Ксенон относится к ингаляционным анестетикам. Отмечено его ингибирующее влияние на NMDA-рецепторы, при этом он активирует антиапоптотические белки и факторы роста, модулирует действие воспалительных цитокинов. Сложности при применении данного препарата заключаются в его способе введения, необходимости использования специальных систем, не определены сроки введения и дозировки [26].

Эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) и инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor 1, IGF-1) обладают нейропротективными свойствами, а также способствуют регенерации нервных клеток. На моделях мышей J. Scafidi и соавт. показали, что либо селективная избыточная экспрессия человеческого рецептора EGF в клетках линии олигодендроцитов, либо интраназальное введение EGF сразу после повреждения приводит к уменьшению гибели этих клеток и усилению образования новых из клеток-предшественников [41]. Применение IGF-1 на животных моделях также давало защитный эффект против повреждения белого вещества головного мозга (при гипоксии-ишемии, липополисахарид-индуцированном воспалении). Отмечались предотвращение гибели клеток-предшественников олигодендроцитов и стимуляция миелинизации. Факторы, ограничивающие его использование, — необходимость введения агента внутрь желудочков и его дозозависимый эффект: низкие дозы эффективны, высокие дозы токсичны [42].

Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) становится новой многообещающей терапевтической стратегией для лечения тяжелых деструктивных заболеваний неонатального периода со сложной многофакторной этиологией, в т. ч. бронхолегочной дисплазии, ПИВК, ГИЭ. Первоначальная гипотеза о том, что МСК оказывают положительный эффект путем дифференцировки в нейрональные клетки в целом была отвергнута. МСК секретируют различные паракринные факторы, которые имеют противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и антифибротическое свойства, усиливают регенерацию поврежденных клеток и тканей [42].

Они способствуют выделению IGF-1, фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor), нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor), увеличивающих пролиферацию и выживаемость нейронов и глиальных клеток [26].

Помимо цитокинов и факторов роста, МСК секретируют внеклеточные везикулы (extracellular vesicles) — гетерогенные наборы мембраносвязанных носителей со сложными грузами, включающие белки, липиды и нуклеиновые кислоты, которые передают сигналы другим клеткам и изменяют их функции.

МСК, происходящие из пуповинной крови, Вартонова студня и плаценты, демонстрируют повышенную секрецию хемокинов, провоспалительных белков и факторов роста, а также более высокую скорость пролиферации клеток, чем МСК, полученные из других тканей.

Возможные пути введения стволовых клеток — внутривенный, внутрибрюшинный, интратрахеальный, интраназальный и внутрижелудочковый. Близость МСК к месту

повреждения может влиять на оказываемые ими терапевтические эффекты. Таким образом, локальная, а не системная инъекция может являться предпочтительным путем трансплантации МСК при заболеваниях новорожденных. Считается, что трансплантация МСК сразу после повреждения может быть необходима для большей терапевтической эффективности [1, 43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бремя последствий перинатального поражения ЦНС значительно во всем мире. Очевидно, что дополнительные стратегии для предупреждения и терапии поражений головного мозга крайне необходимы для улучшения исхода и прогноза у недоношенных и доношенных новорожденных детей.

Улучшение неврологических исходов — сложная задача, поскольку повреждение возникает в незрелом и раз-

вивающемся головном мозге, в его основе лежат сложные и многофакторные патофизиологические механизмы. Следовательно, необходимо обеспечивать нейропротекцию не одним агентом, который модифицирует или контролирует только один путь, а сразу несколькими, влияющими на несколько путей, или выбирать препараты/методики с множественными механизмами действия.

Для внедрения указанных методов в рутинную клиническую практику и составления рекомендаций для их применения необходимы большие рандомизированные контролируемые исследования, а их нередко сложно осуществить в неонатальной практике. Доклинические разработки содержат значительное количество данных по многообещающим защитным агентам, что, несомненно, приближает врачей к обеспечению адекватной нейропротекции в перинатальном периоде.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Павлинова Е.Б. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Губич А.А., Савченко О.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Pavlinova, E.B. — review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Gubich, A.A., Savchenko, O.A. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90067. The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90067.

Об авторах / About the authors

Павлинова Елена Борисовна / Pavlinova, E.B. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, Россия, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77. eLIBRARY.RU SPIN: 3129-9420. <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>. E-mail: 123elena@mail.ru

Губич Анастасия Андреевна / Gubich, A.A. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, Россия, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77. eLIBRARY.RU SPIN: 2311-9908. <https://orcid.org/0000-0002-5446-2126>. E-mail: nastya930108@mail.ru

Савченко Ольга Анатольевна / Savchenko, O.A. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, Россия, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77. eLIBRARY.RU SPIN: 4596-7138. <https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>. E-mail: olgasav1978@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Leijser L.M., de Vries L.S. Preterm brain injury: germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;162:173–99. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4
- McNally M.A., Soul J.S. Pharmacologic prevention and treatment of neonatal brain injury. *Clin. Perinatol.* 2019;46(2):311–25. DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.006
- Bersani I., Pluchinotta F., Dotta A., Savarese I. et al. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(4):471–86. DOI: 10.1515/ccm-2019-0725
- Canovas-Ahedo M., Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipoxico-isquémica neonatal [Combined therapy in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2019;91(1):59.e1–7. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.04.007
- Silveira R.C., Procianny R.S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2015; 91(6 suppl.1):S78–83. DOI: 10.1016/j.jpmed.2015.07.004
- Carreras N., Alsina M., Alarcon A., Arca-Diaz G. et al. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2018;94(3):251–7. DOI: 10.1016/j.jpmed.2017.05.009
- Иова А.С., ред. Внутривентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Основы персонализированной медицинской помощи: учебное пособие. СПб.: СпецЛит; 2020. 64 с. Iova A.S., ed. Intraventricular hemorrhages in premature newborns. *Fundamentals of personalized medical care: a textbook*. SPb.: SpetsLit; 2020. 64 p. (in Russian)
- Lim J., Hagen E. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: perinatal and delivery room factors. *Neoreviews*. 2019;20(8):e452–63. DOI: 10.1542/neo.20-8-e452
- Handley S.C., Passarella M., Lee H.C., Lorch S.A. Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population based cohort. *J. Pediatr.* 2018;200:24–9.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.020
- Romantsik O., Bruschetini M., Moreira A., Thebaud B. et al. Stem cell-based interventions for the prevention and treatment of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;9(9):CD013201. DOI: 10.1002/14651858.CD013201.pub2
- Софронова Л.Н., Фёдорова Л.А. Недоношенный ребенок. Справочник. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2020. 312 с. Sofronova L.N., Fedorova L.A. *Premature baby. Directory*. M.: Editorial board of the StatusPraesens; 2020. 312 p. (in Russian)
- Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Пальчик А.Б. и др. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего

- возраста. СПб.: СнецЛум; 2017. 215 с. Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Palchik A.B. et al. Emergency neurology of newborns and young children. SPb.: SpetsLit; 2017. 215 p. (in Russian)
13. Boyle A.K., Rinaldi S.F., Norman J.E., Stock S.J. Preterm birth: inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J. Reprod. Immunol.* 2017;119:62–6. DOI: 10.1016/j.jri.2016.11.008
 14. Leviton A., Allred E.N., Dammann O., Engelke S. et al. Systemic inflammation, intraventricular hemorrhage, and white matter injury. *J. Child. Neurol.* 2013;28(12):1637–45. DOI: 10.1177/0883073812463068
 15. Qin X., Cheng J., Zhong Y., Mahgoub O.K. et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front. Mol. Neurosci.* 2019;12:88. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00088
 16. van Westering-Kroon E., Huizing M.J., Villamor-Martinez E., Villamor E. Male disadvantage in oxidative stress-associated complications of prematurity: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1490. DOI: 10.3390/antiox10091490
 17. Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;142:61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
 18. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Arrigo T. et al. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014;2014:358375. DOI: 10.1155/2014/358375
 19. Torres-Cuevas I., Parra-Llorca A., Sanchez-Illana A., Nunez-Ramiro A. et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox. Biol.* 2017;12:674–81. DOI: 10.1016/j.redox.2017.03.011
 20. Glover Williams A., Odd D., Bates S., Russell G. et al. Elevated international normalized ratio (INR) is associated with an increased risk of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019;41(5):355–60. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001509
 21. Hochart A., Nuytten A., Pierache A., Bauters A. et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital. J. Pediatr.* 2019;45(1):113. DOI: 10.1186/s13052-019-0709-8
 22. Poralla C., Traut C., Hertfelder H.J., Oldenburg J. et al. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation. *J. Perinatol.* 2012;32(11):869–73. DOI: 10.1038/jp.2011.182
 23. Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Миронова А.К., Джуккаева М.М. и др. Риски формирования неврологической патологии у глубоко недоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. *Медицинский совет.* 2021;1:20–9. Milovanova O.A., Amirkhanova D.Yu., Mironova A.K., Dzhukkayeva M.M. et al. The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases. *Medical Council.* 2021;1:20–9. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29
 24. Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., Понятишин А.Е. Внутривенно-дочковые кровоизлияния у новорожденных детей. Методические рекомендации. СПб.; 2019. 50 с. Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Intraventricular hemorrhages in newborns. *Guidelines. SPb.;* 2019. 50 p. (in Russian)
 25. Bauer C.M., Papadelis C. Alterations in the structural and functional connectivity of the visuomotor network of children with periventricular leukomalacia. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2019;31:48–56. DOI: 10.1016/j.spen.2019.05.009
 26. Singhi S., Johnston M. Recent advances in perinatal neuroprotection. *F1000Res.* 2019;8:F1000. DOI: 10.12688/f1000research.20722.1
 27. Володин Н.Н., ред. Клинические рекомендации: ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. 2016. 48 с. Volodin N.N., ed. *Clinical guidelines: management of newborns with respiratory distress syndrome.* 2016. 48 p. (in Russian)
 28. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Makrides M. et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;8(8):CD012077. DOI: 10.1002/14651858.CD012077.pub2
 29. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Han S. et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;6(6):CD012409. DOI: 10.1002/14651858.CD012409.pub2
 30. Chollat C., Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural. Regen. Res.* 2018;13(12):2044–9. DOI: 10.4103/1673-5374.241441
 31. Lingam I., Robertson N.J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev. Neurosci.* 2018;40(1):1–12. DOI: 10.1159/000484891
 32. Pluta R., Furmaga-Jablonska W., Januszewski S., Tarkowska A. Melatonin: a potential candidate for the treatment of experimental and clinical perinatal asphyxia. *Molecules.* 2023;28(3):1105. DOI: 10.3390/molecules28031105
 33. Solevag A.L., Schmolzer G.M., Cheung P.Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;142:113–22. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028
 34. Laptook A.R. Birth asphyxia and hypoxic-ischemic brain injury in the preterm infant. *Clin. Perinatol.* 2016;43(3):529–45. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.010
 35. Немаатов Г.Х., Агашков В.С., Верещинский А.М., Макарова Т.Л. Гипотермия. За грань возможного. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* 2021;4(29):15–23. Nematov G.Kh., Agashkov V.S., Vereshchinsky A.M., Makarova T.L. Hypothermia. Beyond the limits of the possible. *Healthcare of Ugra: Experience and Innovations.* 2021;4(29):15–23. (in Russian)
 36. Ленюшкина А.А., Андреев А.В., Шарафутдинова Д.Р., Крог-Йенсен О.А. Кофеина цитрат в неонатологии: история применения, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, клинические эффекты, режимы дозирования (обзор литературы). *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):76–82. Lenyushkina A.A., Andreyev A.V., Sharafutdinova D.R., Krogh-Jensen O.A. Caffeine citrate in neonatology: history, pharmacodynamics and pharmacokinetics, clinical effects, dosage regimens: a review. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):76–82. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-76-82
 37. Frymoyer A., Juul S.E., Massaro A.N., Bammler T.K. et al. High-dose erythropoietin population pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatr. Res.* 2017;81(6):865–72. DOI: 10.1038/pr.2017.15
 38. Juul S.E., Comstock B.A., Heagerty P.J., Mayock D.E. et al. High-dose erythropoietin for asphyxia and encephalopathy (HEAL): a randomized controlled trial — background, aims, and study protocol. *Neonatology.* 2018;113(4):331–8. DOI: 10.1159/000486820
 39. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med.* 2018;54(4):287–93. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
 40. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int. J. Health. Sci. (Qassim).* 2018;12(3):88–93
 41. Scafidi J., Hammond T.R., Scafidi S., Ritter J. et al. Intranasal epidermal growth factor treatment rescues neonatal brain injury. *Nature.* 2014;506(7487):230–4. DOI: 10.1038/nature12880
 42. Volpe J.J. Dysmaturation of premature brain: importance, cellular mechanisms, and potential interventions. *Pediatr. Neurol.* 2019;95:42–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016
 43. Ahn S.Y., Park W.S., Sung S.I., Chang Y.S. Mesenchymal stem cell therapy for intractable neonatal disorders. *Pediatr. Neonatol.* 2021;62(suppl.1):S16–21. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.11.007
 44. Thebaud B. Stem cells for extreme prematurity. *Am. J. Perinatol.* 2019;36(suppl.02):S68–73. DOI: 10.1055/s-0039-1691774

Поступила / Received: 24.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2023