

Новые технологии прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных

Н.В. Харламова[✉], nataliakhar13@yandex.ru, А.В. Будалова, Р.С. Разборова, М.А. Ананьева, Ю.А. Иваненкова, С.Б. Назаров

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

Резюме

Введение. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у глубоконедоношенных новорожденных значительно влияют на течение раннего неонатального периода и могут существенно влиять на исходы их выхаживания.

Цель. Разработать новые способы прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Обследовано 227 глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед.: 1-ю группу составили 125 детей с ВЖК различной степени тяжести, в том числе 1а подгруппу – 80 с ВЖК I степени, 1b – 39 с ВЖК II степени, 1с – 6 детей с ВЖК III степени; 2-ю группу (группу сравнения) составили 102 глубоконедоношенных ребенка без ВЖК. Проведен анализ состояния здоровья матерей новорожденных детей, течения настоящей беременности и родов, течения периода ранней неонатальной адаптации; исследованы лабораторные показатели: нейромодулин (growth associated protein-43 (GAP-43), β-аррестин-2, тромбоцитарные индексы у детей в зависимости от ВЖК. Проведен расчет факторов риска с применением программы «Open Epi».

Результаты и обсуждение. Факторами риска формирования ВЖК являются отсутствие или неполная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома, тяжелая асфиксия при рождении, проведение инвазивной искусственной вентиляции легких. Факторами, способствующими профилактике ВЖК, являются плацентарная недостаточность и синдром задержки внутриутробного развития. Выявлено значение концентрации GAP-43 и β-аррестина-2 в сыворотке крови новорожденного для развития ВЖК вне зависимости от степени недоношенности. Развитие ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных сопряжено с высокими показателями гранулярности тромбоцитов ($p = 0,002$) и низкими – тромбоцита ($p = 0,004$), при более высоких уровнях кальция в крови.

Выводы. Результаты исследования позволили разработать новые способы прогнозирования ВЖК у глубоконедоношенных пациентов для возможности персонализированного подхода к их ведению.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, внутрижелудочковые кровоизлияния, способы прогнозирования, нейромодулин, β-аррестин-2, тромбоцитарные индексы

Благодарности. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 24-25-00364 «Выявление новых механизмов формирования здоровья и исходов перинатальной патологии у детей, родившихся глубоконедоношенными».

Для цитирования: Харламова НВ, Будалова АВ, Разборова РС, Ананьева МА, Иваненкова ЮА, Назаров СБ. Новые технологии прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных. *Медицинский совет.* 2025;19(11):26–36. <https://doi.org/10.21518/ms2025-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New technologies for predicting intraventricular hemorrhages in very preterm newborns

Natalia V. Kharlamova[✉], nataliakhar13@yandex.ru, Anastasia V. Budalova, Regina S. Razborova, Maria A. Ananyeva, Yulia A. Ivanenkova, Sergey B. Nazarov

Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia

Abstract

Introduction. Intraventricular hemorrhages (IVH) in extremely preterm newborns significantly affect the course of the early neonatal period and can significantly affect the outcomes of their care.

Aim. Study is to develop new methods for predicting intraventricular hemorrhages (IVH) in very preterm newborns.

Materials and methods. A total of 227 extremely preterm infants with a gestational age of less than 32 weeks were examined: Group 1 consisted of 125 infants with IVH of varying severity, including subgroup 1a – 80 with IVH of grade I, 1b – 39 with IVH of grade II, 1c – 6 infants with IVH of grade III; Group 2 consisted of 102 extremely premature infants without IVH. The analysis of the health status of mothers of newborn children, the course of the current pregnancy and childbirth, the course of the early neonatal adaptation period was carried out; laboratory parameters were studied: neuromodulin (GAP-43), β-arrestin-2, platelet indexes in children depending on IVH. Risk factors were calculated using the “Open Epi” program.

Results and discussion. Risk factors for the development of IVH include the absence or incomplete antenatal prevention of respiratory distress syndrome, severe asphyxia at birth, and invasive artificial ventilation. Factors that contribute to the prevention of IVH include placental insufficiency and intrauterine growth retardation syndrome. The significance of the concentration of GAP-43 and β -arrestin-2 in the blood serum of a newborn for the development of IVH was revealed, regardless of the degree of prematurity. The development of IVH in very preterm newborns is associated with high platelet granularity ($p = 0.002$) and low -thrombocrit ($p = 0.004$).

Conclusion. The results of the study made it possible to develop new methods for predicting IVH in extremely preterm patients to enable a personalized approach to their management.

Keywords: very preterm newborns, intraventricular hemorrhages, technologies of prognosis, neuromodulin, β -arrestin-2, platelet index

Acknowledgements. The research was carried out as part of Russian Science Foundation Grant No. 24-25-00364 for identification of new health formation mechanisms and perinatal pathology outcomes in extremely premature infants.

For citation: Kharlamova NV, Budalova AV, Razborova RS, Ananyeva MA, Ivanenkova JuA, Nazarov SB. New technologies for predicting intraventricular hemorrhages in very preterm newborns. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(11):26–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-192>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здоровья детского населения в условиях сложившейся неблагоприятной демографической обстановки является приоритетной задачей здравоохранения Российской Федерации. Одной из актуальных проблем современной перинатологии и педиатрии является выживание и последующая абилитация детей, родившихся при преждевременных родах. Частота рождения глубоконедоношенных детей в разных странах и регионах РФ составляет в среднем от 0,7 до 5,0%, однако именно эта категория новорожденных определяет более 45% случаев смертности в перинатальном периоде и составляет группу самого высокого риска по младенческой смертности и формирования инвалидизирующей патологии [1, 2].

Несмотря на достижения современной неонатологии, которые в настоящее время обеспечивают высокую выживаемость глубоконедоношенных детей, такая патология, как внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) значимо влияет на течение раннего неонатального периода и в дальнейшем может существенно осложнять процесс выживания таких пациентов. ВЖК I степени чаще всего приводят к минимальным неврологическим нарушениям, а тяжелые – II и III степени – зачастую представляют серьезную угрозу для жизни глубоконедоношенного ребенка. Кроме того, ВЖК у таких недоношенных детей часто сопровождаются ранними или отсроченными осложнениями (прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, инфаркт головного мозга и др.) [3].

Внутрижелудочковые нетравматические кровоизлияния – это группа состояний у новорожденных детей, проявляющихся кровотечением в герминативный матрикс субэпендимальной области и/или желудочковой системы головного мозга нетравматического характера, которые возникают преимущественно у глубоконедоношенных новорожденных детей [4]. ВЖК у недоношенных новорожденных является полиэтиологическим заболеванием с различным сочетанием первичных и вторичных повреждающих факторов [1, 2, 5, 6], основной причиной которых являются анатомо-физиологические особенности,

которые определяют неготовность плода к интра- и постнатальным перегрузкам [7].

В качестве предикторов развития ВЖК у новорожденных, родившихся до 32-й нед. гестации с массой тела менее 1500, в литературе описаны гемодинамические нарушения в бассейне верхней полой вены и передней мозговой артерии, с учетом открытого артериального протока [8], изменения системного артериального давления и др. [9, 10].

Современные исследователи все чаще обращают внимание на изучение новых биомаркеров различных патологических состояний как в эксперименте, так и у взрослых пациентов. В исследованиях показано, что белок нейромодулин (growth associated protein-43, GAP-43) является ключевым регуляторным белком нервных окончаний и играет значимую роль в процессе развития и роста нейронов, что необходимо для формирования сложной топографии межнейронных связей, способствует росту нейронов и пластичности нервных окончаний [11]. Данные S. Morita показали, что GAP-43 высоко экспрессируется в незрелых растущих аксональных терминалах с пониженной экспрессией в процессе созревания [12]. А белки-аррестины, являясь адапторными белками, регулируют целый ряд биохимических процессов, действуя в том числе на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), стимулируя ее активность, β -адренорецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком [13], что может иметь значение при формировании различной перинатальной патологии у детей.

Данные по исследованию биомаркеров у новорожденных детей (в т.ч. глубоконедоношенных) крайне немногочисленны, при этом, учитывая патофизиологическую роль нейромодулина и β -аррестина, можно предположить их значение в формировании перинатальных поражений ЦНС, в т.ч. ВЖК у недоношенных новорожденных [14, 15].

Кроме того, несмотря на многочисленные работы ученых по исследованию гемостазиологических особенностей у детей, в том числе у новорожденных [16–18], требуется уточнение и более тщательный анализ состояния тромбоцитарного звена при развитии ВЖК у глубоконедоношенных детей, что необходимо для более глубокого

понимания механизмов повреждения ЦНС у данной категории пациентов.

Учитывая высокую значимость и актуальность данной патологии у глубококонедошенных детей и ее влияние на прогноз для жизни и здоровья ребенка в будущем, необходимо выявлять и по возможности воздействовать на все управляемые факторы риска развития ВЖК, препятствуя их реализации, с учетом новых механизмов формирования этой патологии.

Цель – разработать новые способы прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококонедошенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 227 новорожденных детей, родившихся при сроке гестации менее 32 нед. Исследование является проспективным когортным сравнительным нерандомизированным одноцентровым. Исследование было одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол № 1 от 28.11.2019).

Критерии включения в исследование: гестационный возраст менее 32 нед., рождение ребенка в ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» МЗ РФ, 1–2 сут. жизни. **Критерии невключения в исследование:** факт транспортировки новорожденного из другого акушерского стационара, наличие у ребенка врожденных аномалий развития центральной нервной системы, а также хромосомных заболеваний. **Критерии исключения из исследования:** летальный исход новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Обследованные пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» МЗ РФ, а затем в отделении выхаживания недоношенных детей (ОВНД).

Все новорожденные в зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде были разделены на 2 основные клинические группы: 1-ю группу (основную) составили 125 детей с ВЖК различной степени тяжести, в том числе 1а подгруппу – 80 детей с ВЖК I степени, 1b – 39 новорожденных с ВЖК II степени, 1с – 6 детей с ВЖК III степени; 2-ю группу (группу сравнения) составили 102 глубококонедошенных ребенка, не имеющих клиничко-инструментальных проявлений ВЖК.

Данные о состоянии здоровья матерей обследованных новорожденных, течения настоящей беременности и родов были получены путем выкопировки данных из обменной карты беременной (форма № 113/у), истории родов (форма № 096/у). Информация о состоянии здоровья их новорожденных детей получена при клиничко-лабораторном обследовании, а также из истории развития новорожденного (форма 097у).

Диагностика ВЖК у новорожденных проводилась при помощи проведения нейросонографии на ультразвуковом аппарате Logic GE Medical Systems, 2015. Исследование

проводилось в раннем неонатальном периоде на 1-е, 3-и и 7-е сут. жизни.

Лабораторные исследования проведены в лаборатории клиничко-биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» МЗ РФ (заведующий – д.м.н., профессор С.Б. Назаров). Определение концентрации нейромодулина и β -аррестина-2 осуществлялось иммуноферментным методом на анализаторе «EL-808» (США) реагентами фирмы «Cloud-Clone Corp» (США) согласно методике к наборам. Венозная кровь забиралась из центрального катетера, для определения нейромодулина кровь центрифугировали в течение 20 мин при скорости 1000хg для получения сыворотки крови, для определения β -аррестина-2 продолжительность центрифугирования составляла 15 мин при скорости 3000хg. Результаты концентрации нейромодулина и β -аррестина-2 в крови выражались в нг/мл.

Исследование концентрации кальция в сыворотке венозной крови, включенное в клиничко-лабораторное обследование новорожденного, проводилось колориметрическим фотометрическим методом, результат выражался в ммоль/л.

Изучение параметров тромбоцитов проводилось на гематологическом анализаторе ADVIA 2120I (Siemens Healthcare Diagnostics Inc Tarrytown, NY, США) из 0,3 мл образца цельной венозной крови, в ручном режиме, с определением следующих показателей тромбоцитов: концентрация тромбоцитов, $\times 10^3$ клеток/мкл (PLT), тромбоцит, % (PCT), средний объем тромбоцита, фл (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (степень анизоцитоза), % (PDW), средняя концентрация компонентов тромбоцита (гранулярность), г/дл (MPC), средняя сухая масса тромбоцита, пг (MPM), концентрация больших форм тромбоцитов $\times 10^3$ клеток/мкл (Large-Plt).

Все лабораторные исследования были проведены из образцов венозной крови, взятой у новорожденных на 1–2-е сут. жизни.

Статистическая обработка выполнялась с помощью современных методов медицинской статистики: пакета прикладных программ «Statistica 13.0» (Statsoft Inc, США), для расчета отношения шансов использовали программу «Open Epi» (www.openepi.com). Для оценки значимости различий между количественными показателями использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова (при ненормальном распределении признака) и точный критерий Фишера (при нормальном распределении признака). Качественные признаки сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точечного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при значении показателя $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей обследованных новорожденных для уточнения факторов риска формирования ВЖК. Установлено, что в структуре соматической патологии матерей, родивших глубококонедошенных детей, наибольший процент составили анемия (железодефицитная и смешанной этиологии) – 27,8% (63/227),

хронические заболевания почек – 11,9% (27/227), гипертензивные расстройства – 10,6% (24/227), хронические заболевания органов пищеварения – 6,6% (15/227). При изучении течения беременности и родов установлено, что в 14,1% (32/227) случаев была диагностирована преэклампсия, в 14,5% (33/227) – угроза прерывания беременности; длительный безводный промежуток зарегистрирован у 23,3% (53/227), преждевременная отслойка плаценты – у 6,6% (15/227) пациенток. От многоплодной

- **Таблица 1.** Характеристика экстрагенитальной патологии, течения настоящей беременности и родов у матерей новорожденных в зависимости от ВЖК
- **Table 1.** Characteristics of extragenital pathology, real pregnancy course and delivery in mothers of newborns according to intraventricular haemorrhages (IVH)

Данные анамнеза	Группа 1 n = 125		Группа 2 n = 102	
	Абс.	%	Абс.	%
Характеристика экстрагенитальной патологии				
Анемия	38	30,4	25	24,5
Гипертензивные расстройства	14	11,2	10	9,8
Ожирение	12	9,6	4	3,9
Гестационный сахарный диабет	12	9,6	8	7,8
Хронические заболевания почек	11	8,8	15	16,7
Хронические заболевания органов пищеварения	7	5,6	8	7,8
Особенности течения настоящей беременности				
Беременность первая	30	24,0	34	33,3
Беременность повторная	94	75,2	68	66,7
Преэклампсия	15	12,0	17	16,7
Многоводие	5	4,0	6	5,9
Маловодие	10	8,0	8	7,8
Угроза прерывания	14	11,2	19	18,6
Плацентарная недостаточность	40	32,0*	51	50,0*
Кольпит	20	16,0	15	14,7
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	8	6,4	9	8,8
ОРВИ при беременности	15	12,0	10	9,8
Синдром задержки развития плода	32	25,6*	45	44,1*
Особенности родов у матерей обследуемых новорожденных				
Первые роды	55	44,0	45	44,1
Повторные роды	70	56,0	57	55,9
Многоплодная беременность	17	13,6	19	18,36
Длительный безводный промежуток	32	25,6	21	20,6
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	11	8,8	4	3,9
Операция кесарева сечения	86	68,8	82	80,4

Примечание. * Достоверность различий между группами $p < 0,05$.

беременности рождены 16,3% (37/227) детей. Статистически значимых различий частоты развития ВЖК в зависимости от наличия или отсутствия основной патологии у их матерей не установлено (*табл. 1*).

Однако у матерей детей с ВЖК при беременности значимо **реже** встречалась плацентарная недостаточность (ОШ = 0,472 (0,227–0,984), $p = 0,043$) и значимо **реже** являлся синдром задержки развития плода (ОШ = 0,534 (ДИ 0,249–1,145), $p = 0,03$) (*табл. 1*).

Обследование детей показало, что на частоту развития ВЖК **не влияют** такие параметры, как пол, масса и длина тела при рождении (*табл. 2*). При этом значимым фактором защиты глубоководношенного ребенка от ВЖК является наличие синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР), что согласуется с анализом особенностей течения беременности у женщин: так, в группе детей с ВЖК частота ЗВУР была значимо ниже, чем в группе без ВЖК (25,6 и 39,2% соответственно, $p = 0,03$, ОШ = 0,534 (0,249–1,145), $p = 0,04$). При этом новорожденные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), не сформировавшие ВЖК, также чаще имели ЗВУР при рождении: из 50 детей с ЭНМТ и ВЖК 18 детей имели ЗВУР, что составляет 36,0%, в то время как из 36 новорожденных с ЭНМТ без ВЖК число детей со ЗВУР составило 24 (66,7%), показатели статистически значимо отличаются друг от друга ($p = 0,005$) (*табл. 2*).

Анализируя зависимость развития ВЖК у новорожденных от назначения антенатальных глюкокортикоидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) установлено, что во 2-й группе полная профилактика РДС была проведена статистически значимо чаще, чем в 1-й группе новорожденных (50,0

- **Таблица 2.** Оценка антропометрических показателей (Me [Q25; Q75]) и физического развития глубоководношенных новорожденных при рождении
- **Table 2.** Assessment of anthropometric measures (Me [Q25; Q75]) and physical development of extremely premature infants at birth

Показатель	Группа 1 n = 125	Группа 2 n = 102
Гестационный возраст	29 [27; 30]	30 [28,5; 30,5]
Масса тела, Me [Q25; Q75]	1200 [950; 1420]	1190 [965; 1425]
Длина тела, Me [Q25; Q75]	37,0 [33,0; 39,5]	36,0 [34,0; 39,0]
Окружность головы, Me [Q25; Q75]	27,0 [25,0; 28,0]	27,0 [25,5; 28,0]
Окружность груди, Me [Q25; Q75]	24,0 [22,0; 25,0]	24,0 [23,0; 25,0]
Пол м/ж	64/61	59/43
ЭНМТ, абс/%	50/40,0%	36/35,3%
ОНМТ, абс/%	57/45,6%	55/53,9%
НМТ, абс/%	18/14,4%	11/10,8%
ЗВУР, абс/%	32/25,6*	40/39,2*
В т.ч. малый для ГВ, %	18/56,2%	24/60,0%
Маловесный для ГВ, %	14/43,8%	16/40,0%

Примечание. * Достоверность различий между группами $p < 0,05$.

- **Таблица 3.** Оценка по шкале Апгар и Сильверман у обследованных глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от развития ВЖК, Ме [Q1; Q3]
- **Table 3.** Apgar and Silverman scores in the examined extremely premature infants according to the risk of IVH, Me [Q1; Q3]

Оценка	Группа 1 n = 125	Группа 2 n = 102
Оценка по шкале Апгар конец 1-й мин		
Ме [Q25%; Q75%], баллы	4 [3; 5]*	4 [4; 5]*
≤ 3 баллов, абс/%	34/27,2%*	13/12,7%*
4–7 баллов, абс/%	81/72,8%*	89/87,3%*
Оценка по шкале Апгар конец 5-й мин		
Ме [Q25%; Q75%], баллы	6 [5; 6]	6 [5; 6]
≤ 5 баллов, абс/ %	52/41,6%	30/29,4%
≥ 6 баллов, абс/ %	73/58,4	72/70,6%
Оценка по шкале Сильверман		
2–3 балла, абс/%	5/4,0%	3/2,9%
4–6 баллов, абс/%	92/73,6%	90/88,2%
> 6 баллов, абс/%	28/22,4%	9/8,9%
Ме [Q25%; Q75%], баллы	6 [5; 6]*	5 [5; 6]*

Примечание. * Статистическая значимость различий между группами $p < 0,05$.

- **Таблица 4.** Состояние глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК при рождении и характеристика респираторной поддержки в зависимости от тяжести ВЖК, Ме [Q25%; Q75%]
- **Table 4.** Physical status of extremely premature infants with IVH at birth and characteristics of respiratory support according to the severity of IVH, Me [Q25%; Q75%]

Показатели, Ме [Q25%; Q75%]	ВЖК I ст. n = 80	ВЖК II ст. n = 39	ВЖК III ст. n = 6	p
Масса, г	1225 [975; 1455]	995 [960; 1160]	780 [490; 820]	$P_{I-II} = 0,047$ $P_{I-III} = 0,026$
Гестационный возраст, нед.	29,0 [27,5; 30,0]	28,5 [27,5; 29,5]	26,0 [25,0; 27,0]	$P_{I-III} = 0,021$
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	4 [4; 5]	3 [2; 4,5]	4 [2; 4]	$P_{I-II} = 0,022$
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	6 [5; 6]	5 [4; 6]	6 [4; 6]	$P_{I-II} = 0,015$
Длительность респираторной поддержки, ч	72 [50; 120]	255 [114; 359]	345 [200; 624]	$P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-III} = 0,010$
Способы респираторной поддержки в ОРИТН				
СРАР/BiPhasic кислородная маска	49 (81,7%)**	3 (18,7%)**	0 (0%)*	$P_{I-II} = 0,001$ $P_{I-III} = 0,001$
ИВЛ СРАР/BiPhasic кислородная маска	10 16,7%)**	11 (68,8%)**	5 (100%)*	$P_{I-II} = 0,001$ $P_{I-III} = 0,001$
Длительность пребывания в ОРИТН, сут	10 [7; 14]	13 [11,5; 20]	26 [19; 29]	$P_{I-II} = 0,003$ $P_{I-III} = 0,009$

Примечание. ** Статистическая значимость различий $p = 0,001$; * $p = 0,003$.

и 28,4% соответственно, $p = 0,013$); следовательно, полное отсутствие профилактики РДС значимо чаще регистрировалось в группе детей с ВЖК (46,9 и 27,1% соответственно, $p = 0,025$). Таким образом, полученные данные также подтверждают известный научный факт, что отсутствие или неполная антенатальная профилактика РДС являются значимым фактором риска развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ = 2,379 (1,1–5,148), $p = 0,025$) [19]. Наше исследование также подтвердило значение асфиксии при рождении и ее тяжести для развития ВЖК у недоношенных новорожденных: более низкие значения оценки по шкале Апгар в конце 1 мин жизни были характерны для новорожденных, у которых впоследствии сформировалось ВЖК. Таким образом, тяжелая асфиксия при рождении является значимым фактором риска развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ = 2,776 (1,039–7,413; $p = 0,018$) (табл. 3).

Корреляционный анализ показал обратную связь между степенью ВЖК и оценкой по шкале Апгар в конце 1-й мин ($r = -0,28$; $p = 0,011$), с оценкой по шкале Апгар в конце 5-й мин ($r = -0,27$; $p = 0,013$), что согласуется с известными литературными данными.

При проведении анализа риска формирования ВЖК различной степени тяжести установлено, что кроме тяжести асфиксии при рождении большое значение имеет гестационный возраст, масса тела при рождении, а также способ и длительность проведения респираторной терапии (табл. 4).

Дети, включенные в исследование, в первые минуты жизни чаще демонстрировали умеренную или тяжелую дыхательную недостаточность при оценке по шкале Сильверман, при этом дети, развившие ВЖК, имели более высокую оценку степени дыхательной недостаточности ($p = 0,010$), и, как следствие, эти пациенты в дальнейшем чаще требовали проведения инвазивной респираторной терапии (РТ) (табл. 4).

Режим респираторной поддержки, в том числе искусственной вентиляции легких (ИВЛ), подбирался для каждого ребенка индивидуально в зависимости от тяжести патологии, определяющей потребность в ИВЛ, и нарушений газового состава крови. Большинство детей без ВЖК, а также дети с ВЖК I степени чаще получали респираторную терапию неинвазивными методами (СРАР/BiPhasic) с последующей кислородотерапией через маску. Новорожденные, развившие ВЖК II и III степени, чаще требовали проведения ИВЛ с рождения, затем по мере уменьшения зависимости от ИВЛ дети переводились на неинвазивную РТ (СРАР или BiPhasic) и далее на кислородную терапию через маску.

Анализ режимов ИВЛ показал, что дети, нуждающиеся в проведении принудительной ИВЛ («IMV/IPPV») статистически значимо чаще имели ВЖК (ОШ = 10,0, ДИ 1,114–89,76; $p = 0,010$). В большинстве случаев у детей, включенных в исследование, применялась пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению (Pressure Controlled Ventilation) в режимах «Assist Control», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Pressure support ventilation», либо вентиляция с двойным

управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) в режимах «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee + Pressure support ventilation». Установлено, что пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению не являлась статистически значимым фактором риска развития ВЖК (ОШ = 2,3 (ДИ 0,208–25,66); $p = 0,487$), при этом вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) значимо снижала риск формирования ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ = 0,139, ДИ 0,025–0,779; $p = 0,016$).

Сравнивая подгруппы детей по степеням ВЖК, установлено, что общая длительность респираторной поддержки была статистически значимо меньше у детей без ВЖК в сравнении с подгруппами детей с ВЖК II и III ст. ($p = 0,015$ и $p = 0,041$ соответственно). При корреляционном анализе в группе детей с ВЖК установлены прямые положительные связи между степенью ВЖК и продолжительностью ИВЛ ($r = 0,58$; $p < 0,001$), а также общей длительностью респираторной поддержки ($r = 0,53$; $p < 0,001$).

Следовательно, наличие выраженной дыхательной недостаточности и необходимость проведения традиционной ИВЛ является значимым фактором риска развития ВЖК II ст. и выше (ОШ = 21,59 (5,753–81,000), $p = 0,001$). Дети, нуждающиеся в проведении принудительной ИВЛ («IMV/IPPV»), значимо чаще имели ВЖК (ОШ = 10,0 (1,114–89,76), $p = 0,010$). Применение метода искусственной вентиляции с двойным управлением в течение вдоха значимо снижало риск развития ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, уточнены клинические факторы риска формирования ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубококонедоношенных новорожденных: отсутствие антенатальной глюкокортикостероидной профилактики РДС (чувствительность 46,9%, специфичность 72,9%), наличие тяжелой асфиксии (чувствительность 28,4%, специфичность 87,5%), потребность в принудительных режимах ИВЛ (чувствительность 50,0%, специфичность 90,9%). Выявлены факторы, снижающие риск развития ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных: синдром задержки внутриутробного развития, плацентарная недостаточность при беременности, ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (чувствительность 61,5%, специфичность 81,8%), полная антенатальная профилактика РДС глюкокортикостероидами (чувствительность 50,0%, специфичность 71,6%).

С целью определения значения нейромаркеров при формировании ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных проведено исследование концентрации GAP-43 и β -аррестина в крови у 129 новорожденных на 1-е сут. жизни. Результаты исследования показали, что уровень GAP-43 у детей без ВЖК составил 0,541 (0,461; 0,595) нг/мл с референсным интервалом согласно ГОСТ Р 53022.3-2008 от 0,122 до 0,982 нг/мл. У новорожденных детей с ВЖК (1-я группа) были получены более высокие концентрации GAP-43 – 1,469 (1,284; 1,966) нг/мл ($p < 0,001$), референсный интервал составил от 0,541 до 2,634 нг/мл. Статистически значимые различия были также получены при

сравнении значений этого показателя у детей в зависимости от гестационного возраста ($p < 0,001$) (табл. 5).

Более высокие концентрации GAP-43 в крови у глубококонедоношенных новорожденных в первые сутки жизни, по-видимому, могут быть обусловлены повреждением нейронов незрелой мозговой ткани, что может предшествовать развитию ВЖК у этой категории пациентов. Полученные различия концентрации GAP-43 в крови в зависимости от степени ВЖК свидетельствуют о том, что формированию ВЖК I степени предшествует концентрация GAP-43 1,348 (1,065; 1,525) нг/мл, что значимо ниже, чем при формировании ВЖК II степени – 1,492 (1,457; 2,134) нг/мл ($p = 0,009$) и ВЖК III степени – 2,169 (1,703; 2,388) нг/мл ($p = 0,029$). При этом степень ВЖК значимо положительно коррелировала с уровнем GAP-43 в крови ($r = 0,771$; $p < 0,001$), как у детей гестационного возраста 25–27 нед. ($r = 0,869$; $p < 0,001$), так и ГВ 28–29 нед. ($r = 0,771$; $p < 0,001$) и ГВ 30–31 нед. ($r = 0,794$, $p < 0,001$) (рис. 1).

● **Таблица 5.** Концентрация GAP-43 в 1-е сут. жизни глубококонедоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста и наличия ВЖК, нг/мл

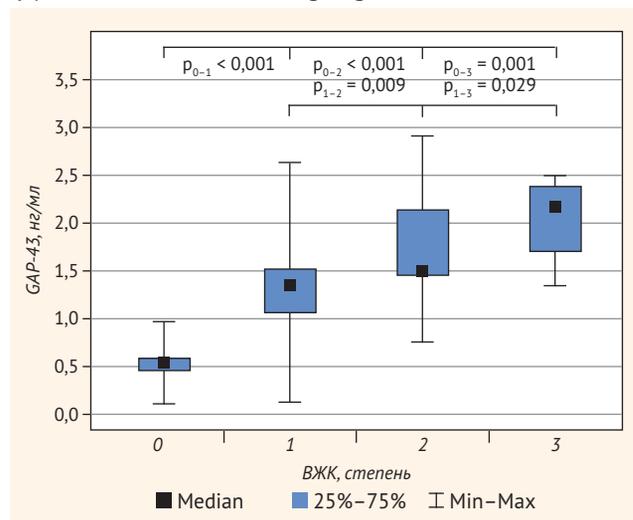
● **Table 5.** GAP-43 levels within the first 24 hours of life of extremely premature infants according to the gestational age and presence of IVH, ng/ml

Гестационный возраст, нед.	Концентрация GAP-43	
	1-я группа n = 81	2-я группа n = 48
25–31-я, n = 81	1,469 (1,284; 1,966)*	0,541 (0,461; 0,595)*
25–27-я, n = 16	1,373 (1,134; 2,059)*	0,593 (0,495; 0,641)*
28–29-я, n = 29	1,981 (1,483; 2,149)*	0,498 (0,411; 0,587)*
30–31-я, n = 36	1,427 (1,179; 1,700)*	0,541 (0,437; 0,609)*

Примечание. * Статистическая значимость различий между группами $p < 0,001$.

● **Рисунок 1.** Сравнительная характеристика концентрации GAP-43 у глубококонедоношенных новорожденных в зависимости от степени ВЖК

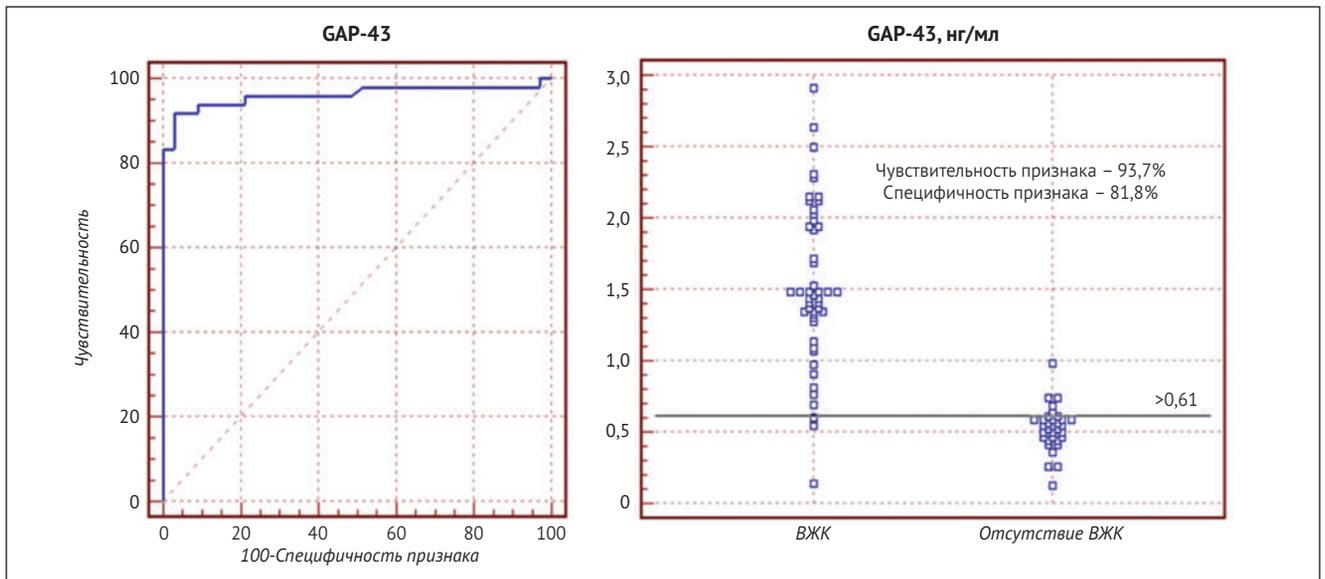
● **Figure 1.** Comparative analysis of GAP-43 levels in extremely premature infants according to grades of IVH



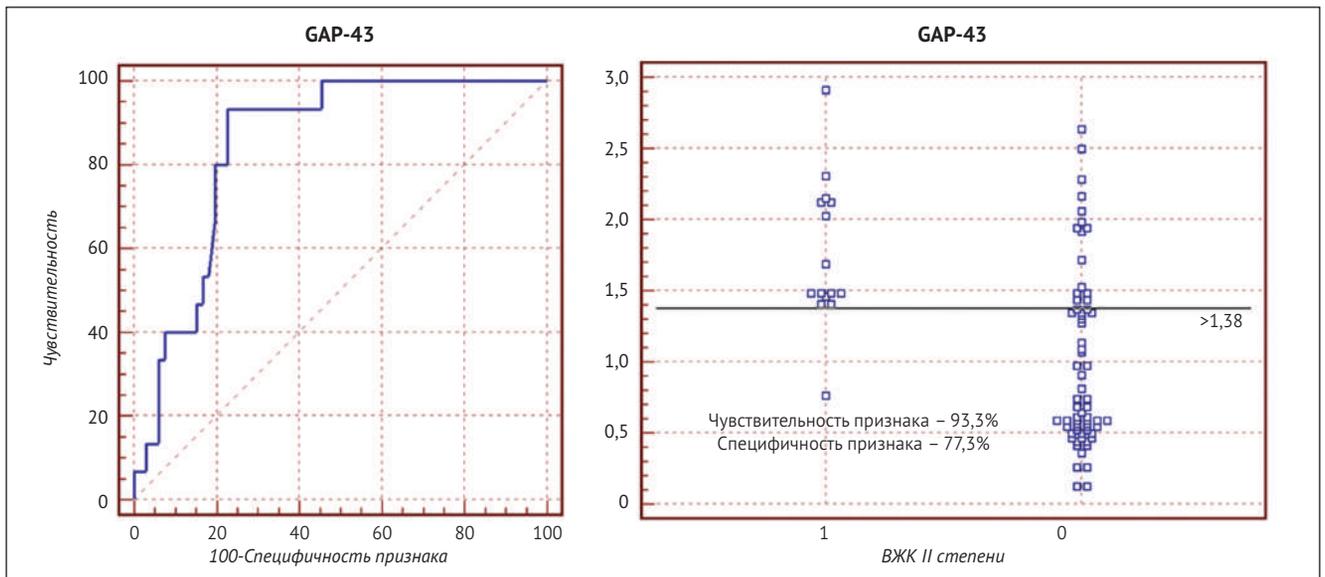
При проведении ROC-анализа установлено пороговое значение GAP-43, равное 0,61 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК у глубококондоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 93,7% и специфичностью 81,8% (рис. 2); 1,38 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК II степени у глубококондоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 93,3% и специфичностью 77,3% (рис. 3); более 2,05 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК III ст. у глубококондоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 75,0% и специфичностью 90,9% (рис. 4).

При изучении концентрации β -аррестина-2 в крови глубококондоношенных новорожденных в 1-е сут. жизни установлено, что у детей без ВЖК она составила 0,986 (0,883; 1,127) нг/мл, референсный интервал от 0,666 до 1,233 нг/мл, у детей с ВЖК был значимо ниже – 0,549 (0,307; 0,972, $p < 0,001$), чувствительность составила – 65,1% и специфичность – 90,0%. По-видимому, согласно литературным данным, у глубококондоношенных новорожденных имеет место участие β -аррестина-2 в регуляции мозгового кровотока, созревании головного мозга и в качестве маркера гипоксического стресса [20, 21], что имеет значение при формировании ВЖК у этой группы пациентов и требует дальнейшего изучения.

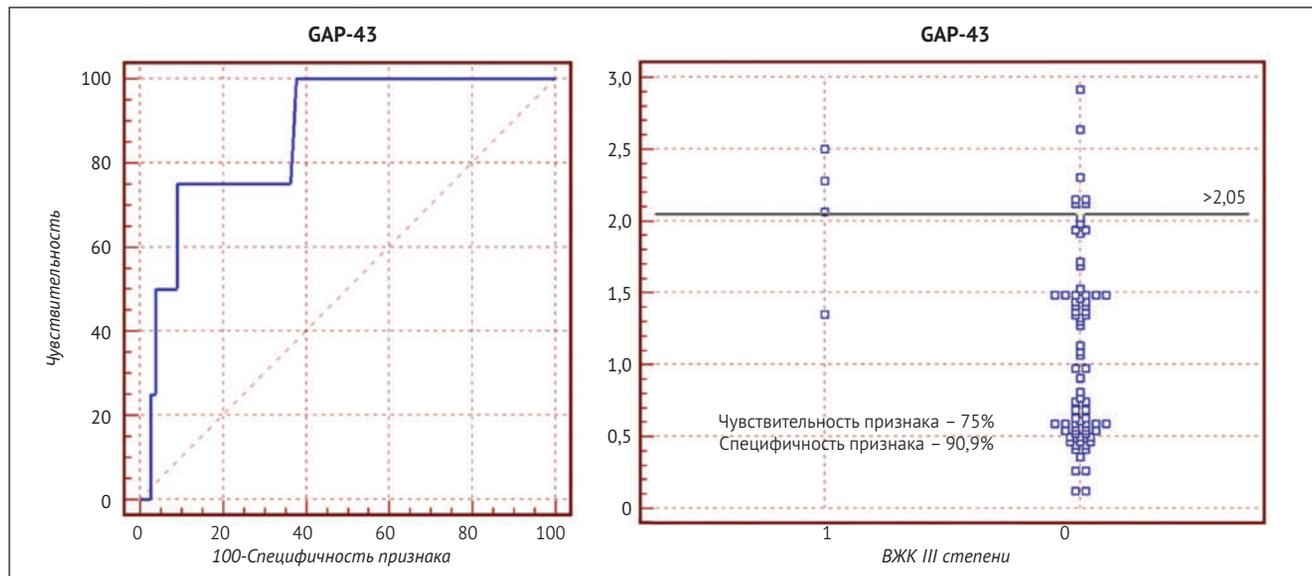
● **Рисунок 2.** ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации GAP-43 у глубококондоношенных новорожденных с ВЖК и его отсутствием
 ● **Figure 2.** Sensitivity and specificity ROC curve and the optimal GAP-43 threshold value in extremely premature infants with and without IVH



● **Рисунок 3.** ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации GAP-43 у глубококондоношенных новорожденных с ВЖК II степени (1) и его отсутствием (0)
 ● **Figure 3.** Sensitivity and specificity ROC curve and the optimal GAP-43 threshold value in extremely premature infants with grade II IVH (1) and without IVH (0)



- **Рисунок 4.** ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации GAP-43 у глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК III степени (1) и его отсутствием (0)
- **Figure 4.** Sensitivity and specificity ROC curve and the optimal GAP-43 threshold value in extremely premature infants with grade III IVH (1) and without IVH (0)



Таким образом, биохимические маркеры нейромодулин (GAP-43) и β -аррестин-2, показавшие в нашем исследовании статистически значимую взаимосвязь с возникновением ВЖК, могут быть использованы как потенциальные предикторы развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

На основании проведенного исследования разработаны:

- способ прогнозирования ВЖК, заключающийся в определении значения GAP-43 в крови новорожденного в 1-е сут. жизни, при значении которого 0,61 нг/мл и выше прогнозируется развитие ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных с чувствительностью 93,7% и специфичностью 81,8% [22];
- способ прогнозирования развития ВЖК у недоношенных новорожденных, заключающийся в определении прогностического индекса D по формуле:

$$D = 33,14437 + 15,33889 \times A1 - 0,56505 \times A2 - 1,09329 \times A3 + 2,406192 \times A4,$$

где A1 – масса тела новорожденного (кг); A2 – длина новорожденного (см); A3 – срок гестации в полных акушерских неделях; A4 – содержание нейромодулина (нг/мл); 33,14437 – CONSTANT. При D больше 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоконедоношенных детей с точностью 90,7%, чувствительностью 91,2% и специфичностью 88,9% [23].

На основании полученных данных разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных (нейронная сеть)» [24], которая проводит автоматический анализ данных о состоянии глубоконедоношенного новорожденного при рождении и в течение 1-х сут. жизни, с учетом гестационного возраста, длительности реанимации ребенка в родильном зале (в мин), оценки по шкале Апгар на 5-й мин жизни, а также концентрации нейромодулина (GAP-43)

в крови (нг/мл) (рис. 5). Результатом является заключение о вероятности развития ВЖК или его отсутствию у новорожденного в раннем неонатальном периоде; при высокой вероятности развития ВЖК производится указание наиболее вероятной степени (I, II или III степени).

Важным механизмом формирования ВЖК являются нарушения процессов свертывания крови. Тромбоциты, являясь основными клетками системы гемостаза, участвуют в работе всех ее звеньев путем регуляции состояния сосудистой стенки, образования тромбов и выделения факторов свертывания [25, 26]. Количественные и качественные особенности тромбоцитарного звена, характерные для глубоконедоношенного новорожденного ребенка, в том числе в зависимости от факторов, участвующих

- **Рисунок 5.** Экранная форма результата работы программы для ЭВМ о вероятности развития ВЖК у глубоконедоношенного ребенка

- **Figure 5.** Screen captures of the output of the computer program on the probability of IVH in an extremely premature infant

в процессах их активации и дегрануляции, также могут способствовать формированию ВЖК [27, 28].

Результаты проведенного нами исследования отдельных тромбоцитарных показателей свидетельствуют о том, что у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от формирования у них ВЖК имеются значимые различия по показателям гранулярности тромбоцитов (МРС) и тромбокрит (РСТ) (табл. 6) [29].

При стандартном биохимическом исследовании крови в группе глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК выявлены статистически значимо более высокие значения концентрации кальция в крови (2,2 [2,1; 2,4]) по сравнению с детьми без ВЖК (2,0 [1,7; 2,2], $p = 0,007$) [29]. Учитывая данные параметров тромбоцитов и высокий уровень кальция в крови у детей с ВЖК, можно предположить, что при неблагоприятном течении антенатального периода и рождении глубоконедоношенного ребенка с риском формирования ВЖК имеет место нарушение процессов поступления кальция в тромбоциты и, следовательно, нарушение процессов дегрануляции тромбоцита, в котором кальций принимает активное участие, что приводит к снижению функциональной активности тромбоцитов. Согласно литературным данным, именно внутриклеточный кальций необходим для активации тромбоцитов и запуска каскада реакций свертывания крови [30, 31], от уровня внутриклеточного кальция напрямую зависит процесс дегрануляции и, следовательно, активации тромбоцита. При этом морфофункциональную активность тромбоцитарного звена гемостаза и способность тромбоцитов к активации характеризует показатель средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) [32], уровень которого в группе новорожденных, развивших ВЖК, выше. По-видимому, процесс активации тромбоцитов в группе глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК при большей МРС затруднен, что

● **Таблица 6.** Особенности показателей тромбоцитов у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде, Ме [Q25%; Q75%]

● **Table 6.** Features of platelet counts in extremely premature infants according to the presence of IVH in the early neonatal period, Me [Q25%; Q75%]

Показатели тромбоцитов	Группа 1 n = 125	Группа 2 n = 102
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	231,5 (177,0; 252,0)	236,5 (210,0; 291,0)
РСТ, %	0,19 (0,15; 0,23)*	0,22 (0,18; 0,28)*
MPV, фл	9,0 (8,6; 9,7)	9,2 (8,7; 10,3)
PDW, %	64,3 (58,7; 70,9)	61,6 (59,8; 66,6)
МРС, г/дл	24,9 (23,8; 25,8)**	23,6 (22,6; 25,1)**
МРМ, пг	2,05 (1,94; 2,12)	1,97 (1,91; 2,04)
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	6,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 9,0)

Примечание. Статистическая значимость различий между группами * $p = 0,004$, ** $p = 0,002$.

дополнительно, вследствие нарушения процессов гемостаза, способствует формированию ВЖК.

Полученные результаты стали основанием для разработки способа прогнозирования развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных, который заключается в определении в 1-е сут. жизни концентрации общего кальция и средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) в венозной крови с учетом гестационного возраста у глубоконедоношенных новорожденных и вычислением прогностического индекса D по формуле:

$$D = -28,943 - 0,054 \times A1 + 3,754 \times A2 + 0,908 \times A3,$$

где: A1 – срок гестации в полных акушерских неделях; A2 – концентрация общего кальция (Ca^{2+}), ммоль/л; A3 – средняя концентрация компонентов тромбоцитов (МРС), г/дл; – 28,943 – CONSTANT, при D более 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде, а при D менее 0 судят об отсутствии ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоконедоношенных новорожденных с точностью – 88,0%, специфичностью – 92,8%, чувствительностью – 81,8% [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование риска развития геморрагических нарушений, в том числе ВЖК, у глубоконедоношенных новорожденных остается одной из важных задач современной неонатологии. Высокая вероятность развития ВЖК у глубоконедоношенных детей обусловлена не только сроком гестации и незрелостью герминативного матрикса, но и наличием антенатальных и интранатальных факторов риска рождения детей в асфиксии и, соответственно, необходимостью проведения более агрессивных методов реанимации и стабилизации состояния детей как в родильном зале, так и при дальнейшем их ведении в ОРИТН.

Выявлены факторы, снижающие риск развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде: наличие плацентарной недостаточности при беременности и синдрома задержки внутриутробного развития, который подтвержден после рождения.

Значимую роль в формировании ВЖК у глубоконедоношенных пациентов играют такие показатели, как нейромодулин (GAP-43), β -аррестин-2, а также особенности параметров тромбоцитов и концентрации кальция в крови, что необходимо учитывать при ведении данной категории пациентов.

На основании проведенных исследований с учетом новых биохимических и тромбоцитарных параметров разработаны и внедрены в практическое здравоохранение способы прогнозирования ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных, применение которых будет способствовать оптимизации и персонификации ведения глубоконедоношенных детей для улучшения исходов и качества жизни в последующие периоды жизни. 

Поступила / Received 03.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2025
Принята в печать / Accepted 21.04.2025

Список литературы / References

1. Володин НН, Горелышев СК, Попов ВЕ (ред.). *Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. Методические рекомендации.* М.; 2014. 40 с. Режим доступа: <http://www.raspm.ru/files/VGK%20u%20novorogdennyh.pdf>.
2. Дюмин ИИ. Выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. *Российский педиатрический журнал.* 2020;23(6):398–399. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ekuslv>.
3. Дюмин ИИ. Survival of extremely low weight premature infants. *Russian Pediatric Journal.* 2020;23(6):398–399. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ekuslv>.
3. Хмилевская СА, Зрячкин НИ, Щербатюк ЕС, Ермолаева ЕИ, Реброва АА. Современное состояние проблемы выживания глубоко недоношенных детей. *Педиатр.* 2017;8(2):81–88. <https://doi.org/10.17816/PED8281-88>.
3. Khmylevskaya SA, Zryachkin NI, Shcherbatyuk ES, Ermolaeva EI, Rebrova AA. Nursing and rehabilitation of very preterm infants: current state of the problem. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(2):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED8281-88>.
4. Абдулин ДИ, Андреева ЕН, Воеводин СМ, Веселова АН, Горбунов АВ, Заваденко НК и др. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. В: Иванов ДО (ред.). *Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии.* СПб.: Информ-Навигатор; 2016. С. 63–82. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vyrfpb>.
5. Власюк ВВ. *Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста.* М.: Логосфера; 2014. 288 с.
6. Киртбая АР, Ляпин ВМ, Епифанцева АА, Шеголев АИ, Балашова ЕН, Голубцова ЮМ и др. Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2022;10(1):16–22. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22>.
6. Kirtbaya AR, Lyapin VM, Yepifantseva AA, Shchegolev AI, Balashova EN, Golubtsova YuM et al. Pathomorphological features of brain injuries depending on gestational age. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2022;10(1):1–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22>.
7. Иова АС, Крюков ЕЮ, Фармашов ЮА, Крюкова ИА. *Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных.* Основы персонализированной медицинской помощи. СПб.: СпецЛит; 2020. 64 с.
8. Farag MM, Gouda MH, Almohsen AMA, Khalifa MA. Intraventricular hemorrhage prediction in premature neonates in the era of hemodynamics monitoring: a prospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(12):4067–4077. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04630-5>.
9. Jiang L, Yu Q, Wang F, Wu M, Liu F, Fu M et al. The role of blood pressure variability indicators combined with cerebral blood flow parameters in predicting intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. *Front Pediatr.* 2023;11:1241809. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1241809>.
10. Akin MŞ, Sari FN, Ceran B, Bozkaya D, Okman E, Alkan M, Dizdar EA. Cerebral monitoring of very preterm infants with anterior cerebral artery resistive index and early NIRS. *Turk J Med Sci.* 2023;53(1):225–232. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5577>.
11. Holahan MR. GAP-43 in synaptic plasticity: molecular perspectives. *Resear Rep Biochemistry.* 2015;5:137–146. <https://doi.org/10.2147/RRBC.S73846>.
12. Morita S, Miyata S. Synaptic localization of growth-associated protein 43 in cultured hippocampal neurons during synaptogenesis. *Cell Biochem Funct.* 2013;31(5):400–411. <https://doi.org/10.1002/cbf.2914>.
13. Peterson YK, Luttrell LM. The Diverse Roles of Arrestin Scaffolds in G Protein-Coupled Receptor Signaling. *Pharmacol Rev.* 2017;69(3):256–297. <https://doi.org/10.1124/pr.116.013367>.
14. Трепилец ВМ, Голосная ГС, Трепилец СВ, Кукушкин ЕИ. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейрохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2018;97(1):31–37. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-31-37>.
14. Trepilets VM, Golosnaya GS, Trepilets SV, Kukushkin EI. Hypoxic-hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catamnestic follow-up results. *Pediatrics. Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2018;97(1):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-31-37>.
15. Задворнов АА, Голомидов АВ, Григорьев ЕВ. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017;(1):47–57. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00016>.
15. Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatology: News, Opinions, Training* 2017;(1):47–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00016>.
16. Margraf A, Nusbaum C, Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv.* 2019;3(4):692–703. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024372>.
17. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol.* 2010;47(3):281–288. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.04.002>.
18. Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3153-7>.
19. Павлович СВ. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных. *Акушерство и гинекология.* 2011;(3):81–85. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0300-9092/article/view/246544>.
19. Pavlovich SV. Antenatal prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2011;(3):81–85. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0300-9092/article/view/246544>.
20. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sanchez-Illana A, Nunez-Ramiro A, Kuligowski J, Chafer-Pericas C et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* 2017;12:674–681. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011>.
21. Галков МД, Иванова АЕ, Гуляев МВ, Киселева ЕВ, Савинкова ИГ, Горбачева ЛР. Роль β-аррестина-2 в развитии повреждения нервной ткани, вызванного тромбином. В: *Рецепторы и внутриклеточная сигнализация: сборник трудов конференций.* Пушчино, 20–24 мая 2019 г. Пушчино: Типография Пятый Формат; 2019. Т. 2, с. 547–552. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rjkkoc>.
22. Харламова НВ, Андреев АВ, Кузьменко ГН, Попова ИГ, Назаров СБ. *Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных.* Патент № RU 2741722 C1, 28.01.2021. Режим доступа: <https://elibrary.ru/azdxmd>.
23. Харламова НВ, Андреев АВ, Кузьменко ГН, Попова ИГ, Назаров СБ. *Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных.* Патент № RU 2741727 C1, 06.07.2020. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xxxxuev>.
24. Харламова НВ, Андреев АВ, Ясинский ИФ, Будалова АВ, Назаров СБ. *Прогнозирование развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть).* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021614986, 01.04.2021. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zzgleo>.
25. Счастливец ИВ, Лобастов КВ, Цаплин СН, Мкртычев ДС. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет.* 2019;(16):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
25. Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev DS. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(16):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
26. Go H, Ohto H, Nolllet KE, Kashiwabara N, Chishiki M, Hoshino M et al. Perinatal factors affecting platelet parameters in late preterm and term neonates. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0242539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242539>.
27. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health care system. *J Perinatol.* 2006;26(6):348–353. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211509>.
28. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2009;29(2):130–136. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.141>.
29. Будалова АВ, Харламова НВ, Кузьменко ГН, Попова ИГ, Назаров СБ. Особенности тромбоцитарного и плазменного гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморагическими нарушениями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(5):41–47. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-41-47>.
29. Budalova AV, Kharlamova NV, Kuzmenko GN, Popova IG, Nazarov SB. Features of platelet and plasma hemostasis in premature infants with hemorrhagic disorders. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(5):41–47. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-41-47>.
30. Urban D, Pluthero FG, Christensen H, Baidya S, Rand ML, Das A et al. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets. *Haematologica.* 2017;102(2):36–38. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152421>.
31. Gelman B, Setty BN, Chen D, Amin-Hanjani S, Stuart MJ. Impaired Mobilization of Intracellular Calcium in Neonatal Platelets. *Pediatr Res.* 1996;39(4Pt1):692–696. <https://doi.org/10.1203/00006450-199604000-00022>.
32. Kratz A, Salem R, Van Cott E. Effects of a pneumatic tube system on routine and novel hematology and coagulation parameters in healthy volunteers. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(2):293–296. <https://doi.org/10.5858/2007-131-293-EOAPTS>.
33. Харламова НВ, Будалова АВ, Кузьменко ГН, Иваненкова ЮА, Назаров СБ. *Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.* Патент № RU 2778301 C1, 17.08.2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/plzton>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Б. Назаров, Н.В. Харламова**
 Концепция и дизайн исследования – **Н.В. Харламова**
 Написание текста – **Н.В. Харламова, М.А. Ананьева**
 Сбор и обработка материала – **А.В. Будалова**
 Обзор литературы – **Р.С. Разборова, А.В. Будалова**
 Анализ материала – **Н.В. Харламова, М.А. Ананьева, Ю. А. Иваненкова**
 Статистическая обработка – **А.В. Будалова, Ю. А. Иваненкова**
 Редактирование – **Н.В. Харламова, М.А. Ананьева**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Б. Назаров, Н.В. Харламова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey B. Nazarov, Natalia V. Kharlamova**
 Study concept and design – **Natalia V. Kharlamova**
 Text development – **Natalia V. Kharlamova, Maria A. Ananyeva**
 Collection and processing of material – **Anastasia V. Budalova**
 Literature review – **Regina S. Razborova, Anastasia V. Budalova**
 Material analysis – **Natalia V. Kharlamova, Maria A. Ananyeva, Yulia A. Ivanenkova**
 Statistical processing – **Anastasia V. Budalova, Yulia A. Ivanenkova**
 Editing – **Natalia V. Kharlamova, Maria A. Ananyeva**
 Approval of the final version of the article – **Sergey B. Nazarov, Natalia V. Kharlamova**

Информация об авторах:

Харламова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, профессор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>; nataliakhar13@yandex.ru

Будалова Анастасия Владимировна, к.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-0499-9440>; a.budalova@yandex.ru

Разборова Регина Станиславовна, младший научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0009-0009-6271-8492>; razborovareginas@gmail.com

Ананьева Мария Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, врач-неонатолог отделения выхаживания недоношенных детей 2-го этапа стационара клиники, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2642>; mariya_r37@mail.ru

Иваненкова Юлия Андреевна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, врач-неонатолог отделения выхаживания недоношенных детей 2-го этапа стационара клиники, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0001-6504-2664>; uliaivanenkova70987@gmail.com

Назаров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-1445-7655>; sb_nazarov@mail.ru

Information about the authors:

Natalia V. Kharlamova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>; nataliakhar13@yandex.ru

Anastasia V. Budalova, Cand. Sci. (Med.), Physician – Anesthesiologist, Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0499-9440>; a.budalova@yandex.ru

Regina S. Razborova, Junior Researcher, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-6271-8492>; razborovareginas@gmail.com

Maria A. Ananyeva, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Physician-Neonatologist of the Department of Nursing Premature Babies of the 2nd stage of the Hospital of the Clinic, Ivanovo Scientific-Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2642>; mariya_r37@mail.ru

Yulia A. Ivanenkova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Physician-Neonatologist of the Department of Nursing Premature Babies of the 2nd stage of the Inpatient Clinic, Ivanovo Scientific-Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6504-2664>; uliaivanenkova70987@gmail.com

Sergey B. Nazarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1445-7655>; sb_nazarov@mail.ru