

Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубококондоношенных детей

Л.Н. Захарова, О.А. Краева, Г.Н. Чистякова

ФГБУ «Уральский Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Екатеринбург

Evaluation of neuron-specific factors in the diagnostics of organic CNS damage in extremely preterm infants

L.N. Zakharova, O.A. Kraeva, G.N. Chistyakova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Yekaterinburg

Целью работы явилось изучение прогностической роли в формировании органической патологии ЦНС нейронспецифических факторов: нейротрофического фактора мозга (BDNF), васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и нейронспецифической енолазы (NSE) у глубококондоношенных детей к корригированному возрасту 1 год. Методом иммуноферментного анализа в пуповинной крови при рождении в периферической крови на 7-е сутки жизни и в 40 нед постконцептуального возраста показано, что у пациентов с сформировавшимся органическим поражением мозга содержание BDNF ниже, а уровень VEGF выше, чем у пациентов при транзитном поражении мозга ($p < 0,05$). Содержание NSE в пуповинной крови у детей с исходом в органическое поражение ЦНС превышало таковое у детей с транзитным поражением. Выявлена тесная корреляционная зависимость между снижением значений BDNF, повышением VEGF и развитием органического поражения ЦНС у глубококондоношенных детей в корригированном возрасте 1 год ($R = -0,75$, $R = -0,64$).

Ключевые слова: глубококондоношенные дети, гипоксическое поражение мозга, органическое поражение мозга, нейронспецифическая енолаза, нейротрофический фактор мозга, васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов.

Objective: to study the prognostic role of neuron-specific factors, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and neuron-specific enolase (NSE) in the development of organic central nervous system (CNS) damage in extremely preterm infants at 1-year corrected age. Enzyme immunoassay was used to measure umbilical cord blood at birth, peripheral blood at 7 days of life and at 40 weeks post-conceptual age. It was shown that BDNF was lower and VEGF was higher in the patients who had developed organic brain damage than in those who had transient brain damage ($p < 0,05$). The umbilical cord blood content of NSE in the infants with organic CNS damage exceeded that in those with transient brain damage. There was a close correlation between decreased BDNF, increased VEGF, and the developed organic CNS damage in extremely preterm infants at 1-year corrected age ($R = -0,75$, $R = -0,64$).

Key words: extremely preterm children, hypoxic brain damage, organic brain damage, neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor.

Приоритетным направлением прикладной медицинской науки является задача улучшения исходов у выживших детей с экстремально низкой массой тела. В Российской Федерации формирование тяжелой психоневрологической патологии у глубококондоношенных детей представлено в широком диапазоне: от 12 до 50% [1]. Частота эмоционального и неврологического дефицита в долгосрочном прогнозе у данной категории детей может достигать 100% [2]. Такие тяжелые исходы, как задержка умственного развития, детский церебральный паралич, глухота, остаются на стабильно высоком уровне [3].

Клиническая картина в неонатальном периоде не всегда определяет прогноз для ребенка. Помимо прочих факторов, исход зависит от генетически обусловленного резерва нейропластичности, обеспечивающего не только восстановление поврежденных структур, но также и созревание и адекватное функционирование нервной системы глубококондоношенного ребенка [4]. Одним из маркеров разрушения нервной ткани является нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE), ее γ -субъединица. Она представляет собой гликолитический фермент, состоящий из димеров, и определяется в высоких концентрациях преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках. Повышение уровня NSE при повреждении мозга, как правило, прогнозирует неврологический дефицит [5–7].

Фактором, отражающим репаративные процессы в мозге, служит нейротрофический фактор мозга – BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor). BDNF – белок, состоящий из 119 аминокислотных остатков, кодируемый соответствующим геном и относящийся к классу цитокинов, семейству факто-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:50–55

Адрес для корреспонденции: Захарова Лидия Николаевна – и.о. научного сотрудника отделения по изучению физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Краева Ольга Александровна – к.м.н., рук. того же отделения

Чистякова Гузель Нуховна – д.м.н., рук. лаборатории иммунологии и клинической микробиологии того же учреждения

620028 Екатеринбург, ул.Репина, д.1

ров роста. Синтез его происходит преимущественно в нейрональных и глиальных клетках мозга. Функция BDNF заключается в образовании новых полисинаптических связей при морфологическом повреждении и регрессе неврологических нарушений. Особый интерес представляет изучение этого своеобразного индикатора повреждения мозга у глубоконедоношенных детей.

Практически каждый недоношенный ребенок антенатально развивается в условиях внутриутробной гипоксии [8]. Вне зависимости от этиологии внутриутробной гипоксии ее патологическое действие на плод развивается по одному сценарию и сопровождается нарушением развития, созревания мозга, провоцируя возникновение гипоксически-ишемической энцефалопатии в постнатальном периоде. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных достигает 100% [9].

Другим важным маркером динамики перинатального повреждения мозга и восстановительных процессов служит васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, содержащий 226 аминокислот [10]. Он не только оказывает влияние на процессы васкулогенеза (образование сосудов из предшественников эндотелиальных клеток у эмбриона) и ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов в существующей сосудистой системе), но и осуществляет поддержку незрелых сосудов. Синтез VEGF может происходить в клетках различных типов, в том числе в эндотелиальных, тучных клетках и макрофагах. В патологических условиях VEGF вовлечен в изменение функций гематоэнцефалического барьера. Поскольку восстановление морфологической структуры мозга ассоциировано с усилением ангиогенеза, синергизм BDNF и VEGF влияет на индукцию восстановления структуры ЦНС. Уровень, динамика и соотношение нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы могут служить информативными маркерами различной степени нарушений и прогноза гипоксических повреждений мозга у глубоконедоношенных детей.

Цель исследования: изучить содержание и прогностическое значение определения уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF), васкулоэндотелиаль-

ного фактора роста (VEGF) и нейронспецифической енолазы (NSE) у глубоконедоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Первую группу сравнения составили 26 детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Во 2-ю группу сравнения вошли 30 детей с очень низкой массой тела при рождении. Средний гестационный возраст детей 1-й группы составил $26,58 \pm 0,8$ нед, 2-й группы – $31,8 \pm 0,6$ нед ($p=0,01$). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $4,00 \pm 1,16$ и $5,25 \pm 0,68$ балла ($p=0,007$) соответственно. На 5-й минуте жизни оценка по шкале Апгар также имела достоверные различия: $5,95 \pm 0,47$ и $6,75 \pm 0,44$ балла ($p=0,008$) соответственно. Показатели физического развития глубоконедоношенных детей существенно различались (табл. 1).

Контрольная (3-я) группа была сформирована из 30 здоровых детей, родившихся в сроке доношенной беременности. Контрольная группа служила эталоном нормативных лабораторных показателей, полученных в нашем институте. Дети контрольной группы родились от здоровых женщин, внутриутробно развивались при неосложненном течении беременности и были выписаны домой на 5–7-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Физическое и психомоторное развитие их на первом году жизни не имело отклонений.

Состояние недоношенных детей оценивалось с учетом скорректированного и постконцептуального возраста. Корректированный возраст – это возраст, когда из календарного возраста (числа месяцев, недель с момента рождения) вычитают число недель, недостающих до нормального срока рождения (40 нед). Постконцептуальный возраст – общее число недель внутриутробного и календарного возраста. Все пациенты наблюдались с момента рождения до скорректированного возраста 1 год (15–18 мес календарного возраста). В скорректированном возрасте 1 год каждая из групп сравнения была разделена на две подгруппы в зависимости от исходов перинатального повреждения центральной нервной системы: А – органическое повреждение ЦНС, Б – транзиторное повреждение ЦНС. Далее ретроспективно были проанализированы показатели нейронспецифических факторов в подгруппах: 1А ($n=6$), 1Б ($n=20$), 2А ($n=5$), 2Б ($n=25$). Для диагностики поражений ЦНС использовалась «Классификация

Таблица 1. Антропометрические параметры недоношенных новорожденных ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа, $n=26$	2-я группа, $n=30$	Уровень значимости (p)
Масса тела, г	$814,40 \pm 104,54$	$1330,50 \pm 278,92$	$<0,001$
Длина тела, см	$32,50 \pm 2,45$	$38,21 \pm 2,65$	$0,008$
Окружность головы, см	$20,0 \pm 1,09$	$27,25 \pm 2,34$	$<0,001$
Окружность груди, см	$18,30 \pm 0,92$	$29,43 \pm 2,50$	$0,016$

перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предложенная и утвержденная в 2000 г. специалистами Российской ассоциации перинатальной медицины [6].

Определение концентрации нейронспецифических белков: BDNF, VEGF и NSE проводили методом иммуноферментного анализа крови на анализаторе «Victor 2» «PerkinElmer» («WallacOy», Финляндия). Забор крови производили из вены пуповины в родовом зале, на 7-е сутки жизни и в 38–40 нед постконцептуального возраста из периферической вены. У детей контрольной группы 7-е сутки жизни совпадали с постконцептуальным возрастом 40 нед. Нейросонографическое исследование головного мозга проводили по стандартным методикам с помощью ультразвукового сканера «PHILIPS HD 15» (США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, Statistica 7.0 с предварительной оценкой нормальности распределения. Достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (*r*). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

В асфиксии тяжелой степени родились 16 (53,8%¹) детей в 1-й группе и 5 (16,6%) детей во 2-й группе ($p=0,001$). Асфиксия средней тяжести диагностирована преимущественно у детей 2-й группы – у 25 (83,3%), в то время как в 1-й группе детей, родившихся в асфиксии средней тяжести, было в 2 раза меньше (38,4%). После рождения все недоношенные дети поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии. Длительность пребывания в этом отделении детей 1-й группы составила $20,29 \pm 7,00$ сут, детей 2-й группы – $4,36 \pm 2,03$ сут ($p=0,0016$). В диагнозе у детей обеих групп преобладала сочетанная патология.

У каждого ребенка имел место синдром дыхательных расстройств различной степени тяжести, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 28 (93,3%) детей 1-й группы и у 4 (16%) детей 2-й группы ($p=0,008$). Длительность ИВЛ в среднем составила $11,7 \pm 3,68$ сут и $2 \pm 1,30$ сут в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,001$). В респираторной поддержке с помощью моно- или биназального СРАР² после проведения ИВЛ нуждались все

¹ Здесь и далее процент вычислен условно, т.е. количество детей меньше 100.

² Респираторная поддержка с помощью создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях.

дети 1-й группы и 60% детей 2-й группы ($p=0,048$).

Постгипоксические изменения со стороны ЦНС также наблюдались у новорожденных обеих сравниваемых групп. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС в виде внутрижелудочкового кровоизлияния I степени диагностировано у 7 (26,9%) и у 6 (20%) детей двух групп соответственно ($p=0,45$). Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени наблюдалось достоверно чаще в 1-й группе: у 10 (38,46%) младенцев против 2 (6,6%) во 2-й группе ($p=0,02$). Внутрижелудочковое кровоизлияние III степени было обнаружено только в 1-й группе у 4 (15,38%) новорожденных ($p=0,04$). Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в виде церебральной ишемии II степени преобладало у малышей 2-й группы – у 9 (30%) против одного (3,84%) в 1-й группе ($p=0,001$). Церебральная ишемия III степени была самым частым неврологическим нарушением у всех глубоконедоношенных детей. В 1-й группе она встречалась у 25 (96,15%) детей, во 2-й – у 21 (70%) ребенка ($p=0,02$).

Усугубление тяжести состояния глубоконедоношенных детей определяло наличие инфекционного процесса. У 9 (34,6%) младенцев 1-й группы и у 3 (10%) во 2-й группе диагностирована внутриутробная пневмония ($p=0,04$). Врожденная цитомегаловирусная инфекция встречалась у 6 (23,07%) и у 1 (3,3%) ребенка в двух группах соответственно ($p \geq 0,05$). Внутриутробный сепсис в 2 раза чаще был диагностирован у детей 1-й группы (15,38% против 6,6% во 2-й группе, $p=0,25$). Гемодинамически значимые фетальные коммуникации достоверно чаще пролонгированно функционировали у детей 1-й группы (у 19,23% против 6,6% во 2-й группе; $p=0,07$). Клинические проявления неврологических нарушений в постконцептуальном возрасте 38–40 нед представлены в табл. 2.

В постконцептуальном возрасте 40 нед в клинической картине поражения ЦНС у глубоконедоношенных детей доминировали синдром двигательных нарушений и расстройство ликвородинамики. Несмотря на то что всем детям регулярно в течение года проводились реабилитационные мероприятия, включающие амбулаторный и стационарный этапы, к скорректированному возрасту 1 год у 6 (23,3%) детей 1-й группы и 5 (16,6%) детей 2-й группы сформировалось стойкое органическое поражение ЦНС.

Для определения выраженности неврологического дефицита в зависимости от динамики параметров нейронспецифических факторов проанализировано содержание их в крови у детей с разными исходами перинатального поражения ЦНС (табл. 3–5). В обеих группах глубоконедоношенных детей с органическим поражением ЦНС (подгруппы 1А и 2А) по сравнению с пациентами, перенесшими транзиторное перинатальное поражение ЦНС (подгруппы 1Б и 2Б), с момента рождения и до постконцептуального возраста 40 нед наблюдалось достоверное снижение мозгового нейротрофического фактора BDNF. Однако у глу-

боконе доношенных детей в течение этого времени уровень BDNF увеличивался. У детей контрольной группы показатели BDNF были выше, чем в группах сравнения, что обусловлено реакцией головного мозга на стресс при рождении, воздействием совокупности внешних факторов и необходимостью быстрого формирования новых полисинаптических связей. Полученные результаты не противоречат данным литературы о повышении образования BDNF в период восстановления повреждений мозга [11]. Увеличение показателя BDNF у глубоко недоношенных детей в течение неонатального периода свидетельствует как о восстановлении поврежденных участков мозга, так и о физиологическом созревании морфологических структур. Получена сильная обратная корреляционная связь между концентрацией BDNF в сыворотке крови на 7-е сутки жизни и формированием детского церебрального паралича к корригированному возрасту 1 год.

Значения VEGF у детей с органическим поражением ЦНС в течение первых 40 нед жизни, наоборот, существенно превосходили таковые в группе детей с транзиторным перинатальным поражением ЦНС.

К 7-м суткам жизни показатели VEGF повышались, а затем снижались к постконцептуальному возрасту 40 нед. Высокие показатели VEGF у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде отражают процессы интенсивного ангиогенеза, направленные на восстановление кровоснабжения в областях ишемии мозга и повреждения сосудов герминативного матрикса.

Показатели NSE в пуповинной крови глубоко недоношенных детей с органическим перинатальным поражением ЦНС были достоверно ниже, чем у детей с транзиторным поражением. Затем к 7-м суткам жизни содержание NSE в периферической крови у всех глубоко недоношенных детей понижалось и не имело достоверных различий, но тем не менее было существенно выше, чем в контроле. К постконцептуальному возрасту 40 нед уровень NSE в периферической венозной крови продолжал снижаться у всех глубоко недоношенных и в группах достоверно не различался, но был в 2 раза ниже, чем у детей 2А подгруппы с органическим поражением ЦНС и очень низкой массой тела при рождении. Показатели NSE у глубоко недоношенных детей превышали таковые значе-

Таблица 2. Структура неврологических синдромов в постконцептуальном возрасте 38–40 нед

Синдром	1-я группа (ЭНМТ), n=26		2-я группа (ОНМТ), n=30		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	
Пирамидная недостаточность	1	3,8	2	6,6	0,05
Нижний спастический парализ	19	73	14	46,6	0,016
Спастический тетрапарез	6	23	1	3,3	0,07
Вегетовисцеральные дисфункции	23	88,4	11	36,6	0,009
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	21	80,7	3	10	0,01
Судорожный синдром	2	7,6	0	0	0,56
Бульбарный синдром	2	7,6	0	0	0,62
Миотонический синдром	1	3,8	1	3,3	0,85

Примечание. ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ОНМТ – очень низкая масса тела.

Таблица 3. Содержание нейронспецифических белков в пуповинной крови, Ме (25–75)

Показатель	Подгруппа				Контрольная группа (n=30)	Уровень значимости (p)
	1А (n=6)	1Б (n=20)	2А (n=5)	2Б (n=5)		
BDNF, мкг/л	2,5 (1,2–4,9)	5,8 (2,5–8,3)	2,6 (1,4–5,2)	6,2 (3,1–9,3)	9,5 (6,6–17,5)	$p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}=0,75$ $p_{3-4}=0,018$ $p_{2-4}=0,065$
VEGF, нг/мл	186,3 (156,3–310,2)	23,6 (15,4–28,5)	190,5 (165,4–350,2)	28,5 (17,6–32,4)	662,3 (38,2–6998)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,45$ $p_{3-4}=0,028$ $p_{2-4}=0,043$
NSE, мкг/л	30 (0,6–36,7)	48 (4,3–40,9)	28 (5,2–40,3)	45 (5,6–38,9)	19,5 (4–198,1)	$p_{1-2}=0,029$ $p_{1-3}=0,55$ $p_{3-4}=0,04$ $p_{2-4}=0,56$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p_{1-3} – 1А и 2А подгруппами, p_{3-4} – 2А и 2Б подгруппами, p_{2-4} – 1Б и 2Б подгруппами.

Таблица 4. Содержание нейронспецифических белков в периферической крови на 7-е сутки жизни у наблюдавшихся детей, Ме (25–75)

Показатель	Подгруппа				Контрольная группа (n=30)	Уровень значимости (p)
	1А (n=6)	1Б (n=20)	2А (n=5)	2Б (n=25)		
BDNF, мкг/л	2,4 (1,2–5,4)	7,7 (3,4–15,2)	2,7 (1,6–6,8)	7,9 (5,2–16,2)	8,6 (4,5–15,4)	$p_{1-2}=0,038$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{3-4}=0,52$ $p_{2-4}=0,035$
VEGF, нг/мл	1518 (208–3300)	1123,6 (207–2580)	1360 (306,3–3150)	994,6 (168,8–1447,6)	983,1 (314,2–4202)	$p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{2-4}=0,026$
NSE, мкг/л	14,4 (2,7–45,7)	13,4 (5,8–27)	14,8 (3,6–48,2)	14,9 (7,4–25,8)	7,3 (2,7–52,9)	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,95$ $p_{3-4}=0,96$ $p_{2-4}=0,72$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p_{1-3} – 1А и 2А подгруппами, p_{3-4} – 2А и 2Б подгруппами, p_{2-4} – 1Б и 2Б подгруппами.

Таблица 5. Содержание нейронспецифических белков в периферической крови в постконцептуальном возрасте 40 нед у наблюдавшихся детей, Ме (25–75)

Показатель	Подгруппа				Контрольная группа (n=30)	Уровень значимости (p)
	1А (n=6)	1Б (n=20)	2А (n=5)	2Б (n=25)		
BDNF, мкг/л	3,8 (2,2–7,9)	8,7 (3,2–14,2)	4,1 (2,5–7,8)	10,6 (7,0–18,3)	8,6 (4,5–15,4)	$p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}=0,56$ $p_{3-4}=0,012$ $p_{2-4}=0,048$
VEGF, нг/мл	896,4 (320–1570)	610 (237–1580)	901,4 (308–1380)	616,2 (1151,6–1234)	983,1 (314,2–4202)	$p_{1-2}=0,036$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{3-4}=0,038$ $p_{2-4}=0,75$
NSE, мкг/л	8,7 (1,6–34,7)	8,3 (4,8–21)	14,8 (3,6–48,2)	7,3 (3,3–41,9)	7,3 (2,7–52,9)	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,047$ $p_{3-4}=0,045$ $p_{2-4}=0,68$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p_{1-3} – 1А и 2А подгруппами, p_{3-4} – 2А и 2Б подгруппами, p_{2-4} – 1Б и 2Б подгруппами.

ния у детей контрольной группы в пуповинной крови и на 7-е сутки жизни, что подтверждает внутриутробное гипоксическое страдание недоношенного ребенка и повреждение структур мозга. NSE обнаруживается в крови при повреждении плазматических мембран клеток мозга. К постконцептуальному возрасту 40 нед содержание NSE в крови у глубоко недоношенных детей уменьшалось, что свидетельствует о прекращении деструктивных процессов.

Заключение

Таким образом, установлено, что у 23,1% детей с экстремально низкой массой тела при рождении и 16,6% детей с очень низкой массой тела формируется органическое поражение ЦНС к скорректированному возрасту 1 год. В первые 40 нед постконцептуального возраста уровень BDNF в крови у недоношенных детей с исходом в органическое поражение ЦНС имеет более низкие значения, чем у детей с транзиторным

перинатальным поражением ЦНС. Это свидетельствует об ограничении синтеза BDNF и недостаточном обеспечении репаративных процессов в поврежденном мозге. Многократное увеличение концентрации VEGF в первые 40 нед постконцептуального возраста демонстрирует интенсивность восстановления поврежденных и образования новых сосудов и отражает высокую степень деструкции мозга у детей с органическим поражением ЦНС. Повышенный уровень NSE в первые 7 сут жизни имеет неблагоприятное прогностическое значение у детей с органическим поражением ЦНС. Диагностика неврологических нарушений в неонатальном периоде посредством определения концентрации нейронспецифических факторов является важной для прогнозирования формирования инвалидизирующих процессов. Результаты исследования могут служить дополнением в решении вопроса ранней диагностики и прогноза перинатального поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Якорнова Г.В., Краева О.А., Чарипова Б.Т. и др. Оценка особенностей перинатального периода у детей с ЭНМТ при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием. Рос вестн перинатол и пед 2014; 6: 52–56. (Jakornova G.V., Kraeva O.A., Charipova B.T. et al. Evaluation of the perinatal period in children with ELBW at birth in women with recurrent overcome. Ros vestn perinatol i ped 2014; 6: 52–56.)
2. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных. Руководство для врачей. СПб., 2006; 224. (Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. A guide for physicians. SPb., 2006; 224.)
3. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. Акуш и гинекол 2007; 5: 51–54. (Barashnev Y.I. The key problems of perinatal neurology. Akush i ginekol 2007; 5: 51–54.)
4. Баканов М.И., Алатырцев В.В. Клинико-диагностическое значение енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС. Рос пед журн 2003; 4: 19–23. (Bakanov M.I., Alatyrcsev V. V. Clinical-diagnostic value of enolase and myelin basic protein in neonates with perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system. Ros ped zhurn 2003; 4: 19–23.)
5. Berton O., McClung C.A. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science 2006; 311: 864–868.
6. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации № 99/34. Под ред. Н.Н. Володина, А.С. Петрухина. М, 2000; 40. (Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines No. 99/34. N.N. Volodin, A.S. Petrukhin (eds.). Moscow, 2000; 40.)
7. Володин Н.Н. Изменение содержания нейроспецифических белков, нейронспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокинов факторов опухолей альфа у детей с перинатальным поражением ЦНС. Педиатрия 2009; 5: 15–19. (Volodin N.N. Changing the content of neurospecific proteins, neuron-specific enolase, leucine-aminopeptidase and cytokine factors tumors alpha in children with perinatal lesions of the Central nervous system. Pediatriya 2009; 5: 15–19.)
8. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М: МЕДпресс-информ, 2009; 256. (Palchik A.B. Hypoxic-ischemic encephalopathy of infants. Moscow: Medpress-inform, 2009; 256.)
9. Михалев Е.В., Кривоногова Т.С., Быбченко Е.Г. Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей города Томска. Мать и дитя в Кузбассе. Кузбасс, 2009; 35–38. (Mikhalev E.V., Krivonogova S.T., Babchenko E.G. Perinatal lesions of the Central nervous system in the structure of morbidity of newborns of the city of Tomsk. Mother and child in Kuzbass. Kuzbass, 2009; 35–38.)
10. Blennow M., Savman K. Brain specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. Acta Paediatr 2001; 90: 1171–1175.
11. Tyson J., Langer J. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. J Med 2008; 358: 1672–1681.

Поступила 03.09.15