

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕЛЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

²КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», г. Барнаул, РФ

Проведено клиническое, функциональное и лабораторное обследование 288 пар «мать–новорожденный», которые были разделены на 2 группы с учетом способа родоразрешения и на 2 подгруппы – с учетом степени тяжести церебральной ишемии (ЦИ) недоношенных новорожденных. При тяжелой ЦИ в пуповинной крови новорожденных наблюдались снижение активности глутатионпероксидазы, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и повышение концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов независимо от способа родоразрешения, а также снижение каталазы при консервативном ведении родов по сравнению с детьми, имеющими легкую/среднюю степень тяжести ЦИ. Повышенная активность ММП-9 также была ассоциирована с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний и пневмонии. Наиболее значимыми прогностическими предикторами тяжелой ЦИ у недоношенных новорожденных являются срок родоразрешения, оценка по шкале Апгар и активность матриксной ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения. Разработанная математическая модель имеет 80% точность ее предсказания.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, церебральная ишемия, срок и способ родоразрешения, шкала Апгар, матриксная металлопротеиназа.

288 pairs «mother and newborn» were divided into 2 groups, according to the mode of delivery, and 2 subgroups, according to the grade of cerebral ischemia (CI) in premature infants. Mothers and newborns underwent a complete clinical, functional examination and laboratory testing. Comparing to newborns with minor and moderate CI, the study has shown the decrease of glutathione peroxidase and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity, the increased level of tiobarbiturate-active products in cord blood in newborns with severe CI, irrespective of the mode of delivery, and the decrease of katalase level in conservative delivery. The increased activity of MMP-9 was correlated with the frequency of intraventricular hemorrhage and pneumonia. The most important predictors of severe CI in premature newborns are delivery time, the Apgar score, MMP-9 matrix activity in cord blood after birth. The developed mathematical model has 80% accuracy.

Key words: premature infants, cerebral ischemia, delivery time, delivery mode, Apgar score, matrix metalloproteinase.

Преждевременные роды определяют высокую перинатальную смертность и заболеваемость, а особенности течения беременности и родоразрешения играют немаловажную роль в перинатальных неврологических исходах у недоношенного новорожденного [1–3]. Поражения головного мозга в перинатальном периоде являются основной причиной детской инвалидности, которая в 60–80% случаев обусловлена гипоксически-ишемическими и гипоксически-геморрагическими энцефалопатиями [1–4]. Особенности строения сосудистой системы мозга у недоношенных детей предрасполагают не толь-

ко к развитию ишемических, но и геморрагических поражений, что связано с незрелостью, особенностями васкуляризации на разных сроках гестации, повышенной проницаемостью капилляров, зависимостью церебрального кровотока от нарушений общей гемодинамики, однако мозг незрелого новорожденного более устойчив к действию гипоксии [3]. Основным источником кровоизлияний является герминативный матрикс – важнейшая структура мозга, поставляющая нейрональный и глиальный строительный материал для коры и подкорковых ганглиев в раннем онтогенезе [3–6].

Контактная информация:

Ремнева Ольга Васильевна – к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе (поликлинической помощи) КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», доц. каф. акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО АГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 656019, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Попова, 29
Тел.: (913) 250-02-80, E-mail: rolmed@yandex.ru
Статья поступила 17.01.14, принята к печати 24.09.14.

ЦНС играет координирующую и интегрирующую роль как в процессах формирования, так и последующего функционирования практически всех жизненно важных систем человеческого организма [5, 6]. По данным В.М. Сидельниковой и А.Г. Антонова [3], наиболее тяжелые гипоксически-ишемические поражения мозга коррелируют со слабой степенью миелинизации и приводят к выраженным неврологическим нарушениям в будущем. Залогом профилактики тяжелых церебральных расстройств является разработка методов раннего прогнозирования и диагностики перинатальных поражений ЦНС, когда изменения носят еще обратимый характер [7–10].

Известно, что существует ряд функциональных и биохимических маркеров перинатальных поражений ЦНС, однако их внедрение в клиническую практику часто затруднено из-за ограниченной доступности материала для исследования, а также финансовой дороговизны [5, 11–13]. В последние годы такими биохимическими маркерами признано семейство матриксных металлопротеиназ (ММП), источником которых являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, в частности, астроциты нервной ткани [14]. В условиях гипоксии/ишемии дефицит антиоксидантов и избыток продукции активных форм кислорода вызывают выброс провоспалительных цитокинов, вследствие чего происходит индукция синтеза ММП клетками соединительной ткани оболочек плода и нейтрофилами, а также снижение естественных тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) [15–17]. Обратная корреляция между экспрессией ММП-9 и снижением прочности плодных оболочек, а, значит, повышенная активность этого фермента может быть одной из причин разрушения плодного пузыря и развития преждевременных родов [18].

Целью нашего исследования явилось выявление прогностических и ранних диагностических маркеров тяжелой церебральной ишемии (ЦИ) у недоношенных новорожденных с учетом способа родоразрешения.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 288 пациенток, у которых произошли преждевременные роды в сроки 28–34 недели беременности (основная Н-группа). В зависимости от способа родоразрешения они были разделены на 2 группы:

1Н-группа – 102 женщины, родоразрешенные в экстренном порядке операцией кесарева сечения по показаниям со стороны матери и/или плода, и их недоношенные новорожденные;

2Н-группа – 186 женщин, родивших через естественные родовые пути, и их недоношенные новорожденные.

У всех новорожденных имела место ЦИ. В зависимости от степени ее тяжести каждая из сопоставляемых групп была разделена на 2 подгруппы: подгруппа А – женщины, родившие

недоношенных детей, имевших легкую и средне-тяжелую степень ЦИ (1А – n=57, 2А – n=132); подгруппа Б – женщины, родившие недоношенных детей, имевших тяжелую степень ЦИ (1Б – n=45, 2Б – n=54).

Выбор для исследования этих сроков гестации был обусловлен тем, что наиболее серьезные неврологические осложнения у новорожденных наблюдаются, по данным литературы, при рождении до 34-й недели беременности [2, 3].

Всем пациенткам сопоставляемых групп было проведено динамическое клиническое, ультразвуковое и лабораторное обследование. Функциональное состояние плода оценивали с помощью доплерометрии, кардиотокографии, биофизического профиля плода [19, 20]. Лабораторные методы исследования включали в себя определение цитомегаловирусов и вирусов простого герпеса в цервикальном канале беременных методом полимеразной цепной реакции, а также оценку в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных оксидантно-антиоксидантного статуса (тиобарбитурат-реактивных продуктов – ТБРП и антиоксидантных энзимов – супероксиддисмутазы – СОД, каталазы и глутатионпероксидазы – ГП) и активности матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Пуповинную кровь забирали сразу после рождения в количестве 2,5 мл с добавлением гепарината лития (14 ЕД/мл) и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин.

Оксидантный статус определяли с помощью интегрального критерия – общей прооксидантной активности, который оценивали фотометрическим методом на спектрофотометре КФК-3 по накоплению в модельной системе с Твин-80 продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при длине волны 535 нм с помощью набора реактивов фирмы ZeptoMetrix Corporation (США), кат. № 0801192.

Активность антиоксидантных энзимов определяли спектрофотометрическим методом с помощью вертикального фотометра Multiscan фирмы LabSystem (Финляндия) на длине волны 540 нм; для оценки СОД использовали набор реактивов фирмы Dojindo (Япония), кат. № S311-10, для каталазы – фирмы Cayman Chemical (США), кат. № 07002, для ГП – фирмы ZeptoMetrix Corporation (США), кат. № 0805002.

Активность ММП-9 оценивали иммуноферментным методом при длине волны 450 нм на вертикальном фотометре Multiscan (LabSystem, Финляндия) с помощью набора реактивов Ray Biotech (США).

Математическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 6.1., Medcalc (9.1.0.1). Для создания математической модели прогнозирования тяжелой ЦИ у недоношенных новорожденных был использован пошаговый дискриминантный анализ с построением линейных уравнений. Чувствительность и специфичность предложенных диагностических методик определяли с помощью ROC-анализа [21]. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Пациентки сопоставляемых групп были идентичны по возрасту, социально-экономическому статусу, частоте экстрагенитальной и гинекологической патологии ($p > 0,05$). Сроки родоразрешения у женщин основных Н-групп также не имели различий: в 28–30 недель беременности родили 18,6% пациенток 1Н-группы и 18,8% женщин 2Н-группы, в 31–32 недели – 23,7 и 16,7%, в 33–34 недели – 57,5 и 64,7% женщин соответственно ($p > 0,05$).

Тяжелую форму гестоза чаще диагностировали у беременных 1Н-группы, что явилось в $1/3$ случаев ($p \leq 0,05$) показанием для экстренного родоразрешения. У пациенток, родоразрешенных оперативным путем, по сравнению с женщинами, родившими через естественные родовые пути, чаще выявляли вирусную инфекцию из половых путей, в т.ч. обусловленную цитомегаловирусом (ЦМВ) – в 44,1 и 23,1% и вирусом простого герпеса (ВПГ) – в 41,2 и 19,4% соответственно ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования по данным ультразвуковой фетометрии показали, что у пациенток 1Н-группы задержка роста плода (ЗРП) выявлялась более часто (29,4%) по сравнению с ее встречаемостью у беременных 2Н-группы (15,6%) ($\chi^2=6,9$, $p=0,008$). Она развивалась на фоне выраженных нарушений плацентарного кровообращения, которые в III триместре чаще выявлялись у женщин 1Н-группы по сравнению с беременными 2Н-группы (II степень – 31,4 и 14,5%; III степень нарушения кровообращения – 8,8 и 1,6%; $p \leq 0,05$ соответственно). Оценка биофизического профиля плода накануне родов показала, что низкие оценочные показатели (3,5 балла и менее по шкале И.С. Сидоровой) чаще отмечались у пациенток, родоразрешенных оперативным путем (38,2%), по сравнению с женщинами, у которых произошли естественные роды (18,8%) ($\chi^2=12$, $p=0,005$).

Известно, что преждевременные роды и способ родоразрешения являются фактором риска формирования церебральных нарушений у новорожденных [2, 3]. Нами проведена оценка их тяжести у детей в зависимости от способа и срока родоразрешения. Установлено, что часто-

та тяжелой ЦИ была максимальной (44,5%) при консервативных родах в 28–30 недель ($p \leq 0,05$). В анамнезе матерей этих детей наблюдалась наиболее высокая частота репродуктивных потерь – 44,5% ($p < 0,01$). У женщин подгруппы 1Б, родивших детей с тяжелой ЦИ, показаниями к кесареву сечению в 40% случаев был прогрессирующий антенатальный дистресс плода по данным комплексной оценки его функционального состояния, а в 26,7% случаев – преждевременная отслойка плаценты (8,7 и 10,5% в подгруппе 1А соответственно; $p \leq 0,05$).

Сопоставление степени тяжести ЦИ и балльной оценки по шкале Апгар при рождении показало, что оценка в 6–7 баллов встречалась чаще, а 5 баллов и менее – реже у детей, имевших легкую/среднюю степень ЦИ, по сравнению с тяжелой степенью (77,3 и 50%; 11,3 и 40,8% в подгруппах 1А и 1Б, 2А и 2Б соответственно; $p \leq 0,05$).

Сразу после рождения в пуповинной крови 80 новорожденных основных Н-групп определяли показатели оксидантно-антиоксидантного статуса (табл. 1). При тяжелой ЦИ в первые сутки жизни в пуповинной крови новорожденных подгрупп Б наблюдались статистически значимое снижение активности ГП и повышение концентрации ТБРП, независимо от способа родоразрешения. Напротив, только у детей подгруппы 2Б отмечалось снижение активности каталазы, что может быть связано с перенесенным родовым стрессом при консервативных родах, тогда как при абдоминальном родоразрешении активность каталазы не определяла степень тяжести ЦИ.

В крови недоношенных детей, имеющих тяжелую ЦИ, нами было обнаружено значительное повышение активности ММП-9 по сравнению с таковой у детей, имеющих легкую и среднюю степень ЦИ (рис. 1).

Из рис. 1 следует, что у новорожденных подгруппы 1Б, матери которых были родоразрешены абдоминальным путем, отмечалась наиболее высокая активность ММП-9, чем таковая у детей подгруппы 2Б ($p=0,04$).

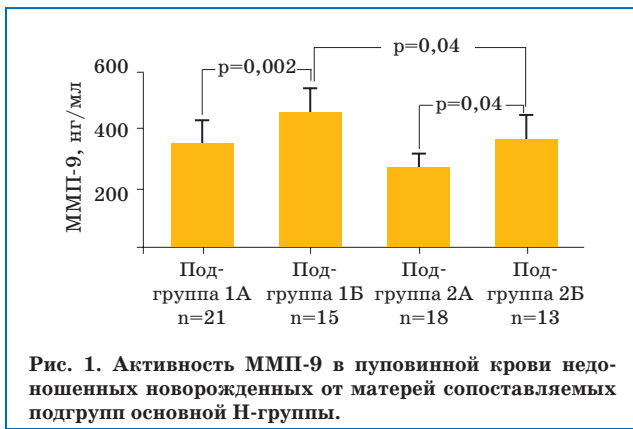
Для прогнозирования степени тяжести ЦИ мы предложили ROC-модель, основанную на определении активности ММП-9. Было уста-

Таблица 1

Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса в плазме крови недоношенных новорожденных в зависимости от способа родоразрешения и степени тяжести ЦИ

Показатели	1Н-группа (n=42)		2Н-группа (n=38)	
	подгруппа 1А (n=21)	подгруппа 1Б (n=21)	подгруппа 1А (n=19)	подгруппа 1Б (n=19)
ТБРП, нмоль/мл	45,8±24,8**	65,9±11,7	51,9±7,4*	73,4±12,4
СОД, ЕД/л	1,1±0,3	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1
Каталаза, ЕД/л	103,0±43,2	91,1±21,9*	150,9±63,8*	48,3±6,8
ГП, ЕД/л	113,8±39,4**	82,8±18,9	121,1±43,7*	98,6±23,5

* $p \leq 0,05$ по отношению к подгруппе 2Б, ** $p \leq 0,05$ по отношению к подгруппе 1Б; данные представлены в виде $M \pm \sigma$.



новлено, что активность ММП-9 в пуповинной крови выше 305,6 нг/мл свидетельствует о наличии тяжелой, а ниже этого показателя – легкой/средней степени тяжести ЦИ. Модель обладает высокой эффективностью (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,783; $p < 0,001$), высокой чувствительностью (92%) при средней специфичности (66,7%).

Для выяснения ассоциированности активности ММП-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных со степенью антенатальных функциональных нарушений в системе «мать-плацента-плод» нами была проведена выборка детей, имевших высокие (>305,6 нг/мл) и низкие значения фермента (<305,6 нг/мл). Как показали результаты сопоставления (табл. 2), у детей, имевших высокие значения ММП-9, при антенатальной доплерометрии чаще диагностировалось нарушение плацентарного кровообращения II степени и реже – многоводие и нарушение кровотока IA степени по сравнению с детьми, имевшими низкие значения ММП-9.

Все недоношенные новорожденные имели два и более заболевания (сочетание ЦИ с синдромом дыхательных расстройств или пневмонией). В клинике тяжелой ЦИ у детей сопоставляемых подгрупп 1В и 2В преобладал синдром угнетения (82,4 и 83,3% соответственно; $p > 0,05$). Частота

синдрома внутричерепной гипертензии была реже после абдоминального родоразрешения: 19,6 и 34,4% в 1Н и 2Н группах соответственно ($\chi^2=6,2$; $p=0,01$). У всех детей по нейросоноскопии выявлялась перивентрикулярная ишемия различной степени выраженности на фоне незрелости мозга. Отек мозга чаще диагностировали у младенцев 1Н-группы (40,2%) по сравнению с детьми, родившимися консервативным путем (23,1%) ($\chi^2=8,4$; $p=0,003$).

В раннем неонатальном периоде мы проанализировали зависимость выраженности и частоты церебральных расстройств от активности ММП-9 (рис. 2). Повышенная активность этого фермента отмечалась у новорожденных, имевших тяжелую степень ЦИ ($p < 0,001$) и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) ($p=0,05$).

Следует отметить, что дети, имевшие высокие значения ММП-9 по сравнению с теми, в пуповинной крови которых значения ММП-9 были ниже 305,6 нг/мл, чаще страдали внутриутробными пневмониями: 24,2 и 2,9% соответственно ($\chi^2=4,8$; $p=0,02$).

Для автоматизированного прогнозирования тяжелой ЦИ у недоношенных новорожденных нами был применен пошаговый дискриминант-

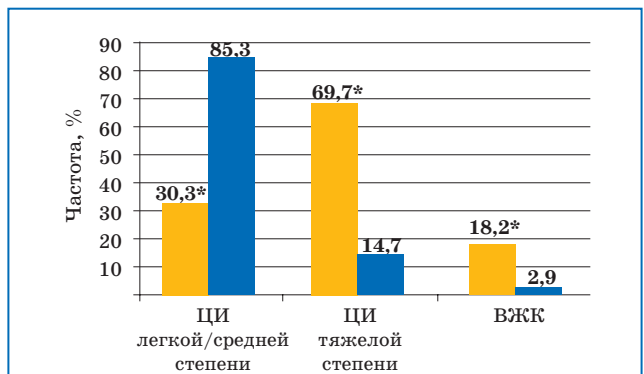


Рис. 2. Зависимость выраженности и частоты церебральных расстройств от активности ММП-9 в пуповинной крови недоношенных детей. 1-й столбик – ММП-9 > 305,6 нг/мл, 2-й столбик – ММП-9 < 305,6 нг/мл.

Таблица 2

Характеристика функциональной системы «мать-плацента-плод» в III триместре беременности в зависимости от значений ММП-9 в пуповинной крови при рождении

УЗ- маркеры плацентарной недостаточности	Новорожденные со значениями ММП-9 более 305,6 нг/мл (n=33)		Новорожденные со значениями ММП-9 менее 305,6 нг/мл (n=34)	
	абс.	%	абс.	%
Околоплодные воды				
Многоводие	4	12,1*	11	32,4
Маловодие	9	27,3	10	29,4
Фетометрия				
ЗРП	10	30,3	6	17,6
Гемодинамические нарушения:				
IA степень	4	12,1*	11	32,4
IB степень	6	18,2	8	23,5
II степень	17	51,6*	9	26,7
III степень	2	6,1	2	6,1

* $p < 0,05$

Оценка информативности симптомов, включенных в модель прогнозирования тяжелой ЦИ недоношенных новорожденных

Предикторы	Уилкса лямбда	Частная лямбда	р	т
ММП-9	0,723	0,876	0,004	0,957
Срок родоразрешения	0,681	0,929	0,032	0,878
Оценка по шкале Апгар	0,675	0,939	0,047	0,913

ный анализ. Матрица обучающей информации включала 10 статистически значимых критериев, влияющих на формирование тяжелой ЦИ: X2 – способ родоразрешения, X3 – наличие тяжелой гестоза, X4 – ЗРП, X5 – патологический биофизический профиль плода (менее 5 баллов), X6 – наличие ВПГ 2-го типа в цервикальном канале, X7 – активность ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения, X8 – срок родоразрешения, X9 – наличие ЦМВ в цервикальном канале матери, X10 – репродуктивные потери в анамнезе, X11 – оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (0 – нет, 1 – есть).

Были выделены три предиктора, вносящие максимальный вклад в дискриминацию ($F=6,06$; $p<0,001$) (табл. 3).

Были составлены два линейных уравнения дискриминантных функций, подставив в каждое из которых данные конкретного клинического случая, можно прогнозировать степень тяжести ЦИ (при $D0>D1$ – легкая/средняя, при $D0<D1$ – тяжелая ЦИ): $D0$ (легкая/средняя ЦИ) = $-277,06 + 14,29 \cdot X3 - 1,28 \cdot X5 + 1,27 \cdot X6 + 0,06 \cdot X7 + 16,19 \cdot X8 - 0,79 \cdot X11$; $D1$ (тяжелая ЦИ) = $-262,15 + 12,91 \cdot X3 + 0,13 \cdot X5 + 0,36 \cdot X6 + 0,07 \cdot X7 + 15,71 \cdot X8 - 1,28 \cdot X11$.

При построении матрицы доля правильной классификации детей, имевших тяжелую ЦИ, составила 60%, легкую/среднюю ЦИ – 91,1%, что свидетельствует о высокой (80%) точности дискриминационной математической модели.

Повторнобеременная первородящая Ч., 30 лет. В анамнезе – прерывание беременности по социальным показаниям путем малого кесарева сечения в 20 недель и медицинский аборт в 8 недель беременности. В анамнезе – сифилис (пролечена). Никотинозависимая. При лабораторном обследовании герпес-вирусов не обнаружено.

В 32 недели беременности при ультразвуковом исследовании выявлены ЗРП, симметричная форма, маловодие. По доплерометрии – критические нарушения плодовоплацентарного кровотока. Биофизический профиль плода – 2,4 балла. При экстренном абдоминальном родоразрешении извлечен плод женского пола массой 900 г, длиной 35 см с оценкой по шкале Апгар 4 балла. Концентрация ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения составила 400 нг/мл.

С помощью линейных дискриминантных уравнений в первые сутки жизни проведено прогнозирование степени тяжести ЦИ: $D0 = -277,06 + 14,29 \cdot 0 - 1,28 \cdot 1 + 1,27 \cdot 0 + 0,06 \cdot 400 + 16,19 \cdot 32 - 0,79 \cdot 4 =$

$260,58$; $D1 = -262,15 + 12,91 \cdot 0 + 0,13 \cdot 1 + 0,36 \cdot 0 + 0,07 \cdot 400 + 15,71 \cdot 32 - 1,28 \cdot 4 = 263,58$.

Так как, $263,58 > 260,58$, то новорожденный был отнесен к группе D1, указывающей на риск развития тяжелой ЦИ.

На 6-е сутки ребенок переведен на II этап выхаживания с клиническим диагнозом, совпадающим с прогнозируемым: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени, острый период; задержка роста и развития, гипотрофический вариант; недоношенность II степени.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что способ родоразрешения имеет значение в формировании тяжелой ЦИ у недоношенных новорожденных. Так, у детей, родившихся путем операции кесарева сечения, факторами, непосредственно влияющими на ее развитие, явились степень незрелости плода, наличие задержки роста/развития, низкая балльная оценка биофизического профиля и по шкале Апгар, а также преждевременная отслойка плаценты их матерей во время беременности. Эти плоды/новорожденные перенесли наиболее тяжелый антенатальный дистресс, что подтверждает выявленная нами в их пуповинной крови максимальная активность ММП-9 и низкая – ГП по сравнению с детьми матерей всех других сопоставляемых подгрупп.

Тяжелая ЦИ у недоношенных детей, родившихся через естественные родовые пути, формировалась на фоне отягощенного репродуктивными потерями анамнеза их матерей, выраженной незрелости, низкой балльной оценки по шкале Апгар. В их пуповинной крови наблюдалась самая высокая концентрация тиобарбитурат-реактивных продуктов при значительном снижении активности антиоксидантного фермента – каталазы, что может быть обусловлено дополнительным влиянием родового стресса.

Высокая активность ММП-9 (более 305,6 нг/мл) в пуповинной крови обследованных нами недоношенных новорожденных является не только маркером тяжелой ЦИ, но также ассоциирована с наличием ВЖК и пневмоний. Это совпадает с данными литературы, описывающими ранний и наиболее патологический эффект ММП – повреждение гематоэнцефалического барьера при дегградации базальной мембраны, окружающей кровеносные сосуды мозга, что обуславливает геморрагию [15, 16, 18]. Способность этих

цинк-содержащих энзимов разрушать коллаген IV типа на фоне нарастающего оксидативного стресса в условиях гипоксии/ишемии приводит к существенному повреждающему действию свободных радикалов на мозг плода/новорожденного [4, 15, 17].

Предложенная математическая модель

с включением наиболее важных прогностических предикторов (срока родоразрешения, оценки по шкале Апгар и активности ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения) имеет высокую (80%) точность прогнозирования тяжелой ЦИ у недоношенных новорожденных.

Литература

1. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 4: 41–46.
2. Новорожденные высокого риска. В.И. Кулаков, Ю.И. Барашнев, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 528 с.
3. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 448 с.
4. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal Hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. Radio Graphics. 2006; 26: 159–172.
5. Павлова Н.Г. Актуальные проблемы перинатологии – итоги 20 лет исследований лаборатории физиологии и патофизиологии плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (1): 51–66.
6. Mettson MP, Wan R. Neurotrophic factors in autonomic nervous system plasticity and dysfunction. Neuromolecular Med. 2008; 10 (3): 157–168.
7. Горбенко Е.В. Прогнозирование церебральных поражений у плодов рожениц относительного перинатального риска на основе оценки оксидантно-антиоксидантного статуса амниотической жидкости: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2006.
8. Павлова Н.Г. Значение экспериментально-клинического подхода к изучению взаимодействий в функциональной системе мать–плацента–плод. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (5): 7–11.
9. Пономарева Н.А. Профилактика, диагностика и лечение перинатальных ишемически-гипоксических повреждений: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008: 47 с.
10. Степанов А.А. Церебральная ишемия у детей первых месяцев жизни: современные критерии диагностики и принципы лечения: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2007: 45 с.
11. Громада Н.Е. Диагностическое значение цитокинов у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы. Уральский медицинский журнал. 2008; 12 (52): 140–145.
12. Ровенская Ю.В., Смирнов И.Е., Акоев Ю.С., Зайнидинова Р.С. Нейроспецифические биомаркеры при перинатальных церебральных поражениях у детей первого года жизни. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010; 3: 54–55.
13. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. J. Neuroimmunol. 2008; 196: 147–152.
14. Greenlee K, Werb Z, Kheradmand F. Matrix Metalloproteinases in Lung: Multiple, Multifarious and Multifaceted. Physiol. Rev. 2007; 87: 69–98.
15. Bednarek N, Svedin P, Garnotel R, et al. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. Pediatr. Res. 2012; 71 (1): 63–70.
16. Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, et al. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. Neurol. Sci. 2008; 266: 126–130.
17. Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. Brain & Development. 2009; 31: 588–593.
18. Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. Stroke. 2006; 37: 1399–1406.
19. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие. Э.К. Айламазян, ред. СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2007: 32 с.
20. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. В.И. Кулаков, ред. Вып. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 560 с.
21. Трухачева Н.В., Пупырев Н.П. Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных. Барнаул: Blackwell Publishing LTD, 2010: 249 с.