

## ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ

Камалов З.С.<sup>1</sup>, Рахманкулова З.Ж.<sup>2</sup>, Рузметова Г.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

<sup>2</sup>Ташкентский государственный медицинский университет

### XULOSA

*Muddatiga yetmay yangi tug'ilgan chaqaloqlarda intraventrikulyar qon quyilishlar (IVQ) neonatal davrning eng og'ir nevrologik asoratlardan biri bo'lib qolmoqda. Mazkur maqolada IVQning epidemiologiyasi, patogenez, gemostaz tizimining o'ziga xos xususiyatlari, immunologik mexanizmlari hamda genetik prediktorlari bo'yicha zamonaviy ilmiy ma'lumotlar tizimli ravishda tahlil qilingan. Qon quyilishlar chastotasi gestatsion yosh bilan teskari korrelyatsiyaga ega ekanligi va 28 haftagacha bo'lgan muddatda tug'ilgan chaqaloqlarda 40–50% gacha yetishi ko'rsatilgan. IVQ patogenezini tomir devorining morfofunktsional yetilmaganligi, gemodinamik beqarorlik, yallig'lanish jarayonlarining faollashuvi hamda gemostaz tizimi disfunktsiyasining o'zaro murakkab ta'siri bilan belgilanadi. Koagulyatsiya kaskadi genlari (F5, F2, MTHFR), fibrinoliz tizimi (PAI-1), angiogenez (VEGF, eNOS) hamda sitokinlar regulatsiyasi (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) genlaridagi polimorfizmlar gemorragik va yallig'lanish asoratlari rivojlanish xavfining oshishi bilan bog'liqligi alohida ta'kidlangan. Tahlil natijalari yuqori xavf guruhiga mansub yangi tug'ilgan chaqaloqlarda xavfni stratifikatsiya qilish va klinik boshqaruvni optimallashtirish maqsadida genetik, immunologik hamda gemostatik markerlarni o'z ichiga oluvchi shaxsga yo'naltirilgan diagnostik panellarni ishlab chiqish zarurligini asoslaydi.*

**Kalit so'zlar:** intraventrikulyar qon quyilishlar, chala tug'ilgan yangi tug'ilgan chaqaloqlar, patogenez, gemostaz, immun tizimi, genetik polimorfizmlar, neyroteksiya.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) занимают одно из центральных мест в структуре тяжёлых перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорождённых. По данным J.J. Volpe, значительное число выживших после ВЖК III–IV степени имеют стойкие неврологические дефициты, включая детский церебральный паралич, задержку психомоторного и речевого развития, когнитивные расстройства и эпилептические синдромы [47]. Актуальность проблемы определяется неуклонным ростом выживаемости глубоко недоношенных детей в условиях совершенствования реанимационной помощи, что сопрово-

### SUMMARY

*Intraventricular hemorrhage (IVH) remains one of the most severe neurological complications in premature neonates.*

*This article systematically reviews current data on the epidemiology, pathogenesis, hemostatic features, immunological mechanisms, and genetic predictors of IVH.*

*Its incidence inversely correlates with gestational age, reaching 40–50% in infants born before 28 weeks. IVH pathogenesis is driven by the multifactorial interaction of vascular immaturity, hemodynamic instability, inflammatory activation, and hemostatic dysfunction.*

*Polymorphisms of coagulation cascade genes (F5, F2, MTHFR), fibrinolysis (PAI-1), angiogenesis (VEGF, eNOS), and cytokine regulation (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) are associated with an increased risk of hemorrhagic and inflammatory complications.*

*The findings justify the development of personalized diagnostic panels integrating genetic, immunological, and hemostatic markers for risk stratification and optimization of neonatal management.*

**Keywords:** intraventricular hemorrhage, premature neonates, pathogenesis, hemostasis, immune system, genetic polymorphisms, neuroprotection.

ждается увеличением числа пациентов с риском геморрагических осложнений.

Частота ВЖК обратно коррелирует с гестационным возрастом и массой тела новорождённого. У детей, рождённых до 28 недель беременности, частота кровоизлияний достигает 40–50%, в то время как среди доношенных новорождённых она не превышает 5–10% [41]. Особенно уязвимой зоной является герминативный матрикс – эмбриональная структура, обладающая высокой сосудистой плотностью и активной пролиферацией. Сосуды этой области морфологически незрелы, имеют тонкую базальную мембрану, низкое содержание перicytтов и слабо выра-

женный астроглиальный каркас, что делает их крайне чувствительными к колебаниям мозгового кровотока.

Развитие ВЖК представляет собой результат сложного и многоуровневого взаимодействия ряда патофизиологических механизмов: гемодинамической нестабильности, морфофункциональной незрелости сосудистой стенки, активации воспалительных каскадов с вовлечением медиаторов врождённого иммунитета, а также несостоятельности системы гемостаза [17]. Несмотря на значительный прогресс в изучении отдельных патогенетических звеньев ВЖК, остаются невыясненными механизмы взаимодействия между врождённым иммунным ответом и системой гемостаза у глубоко недоношенных, недостаточно изучена прогностическая значимость провоспалительных медиаторов и регуляторных молекул, а также влияние генетических и эпигенетических факторов.

#### ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ

Систематизировать современные данные об эпидемиологии, патогенезе, роли системы гемостаза, иммунной регуляции и генетических факторов в развитии ВЖК у недоношенных новорождённых, а также обосновать перспективы персонализированного подхода к диагностике и профилактике данного осложнения.

**Эпидемиология ВЖК у недоношенных новорождённых.** ВЖК представляют собой одну из ведущих причин неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных новорождённых. Согласно данным исследования Vermont Oxford Network, частота ВЖК среди новорождённых с массой тела менее 1500 г составляет около 30%, при этом тяжёлые формы (III–IV степень) диагностируются в 10–15% случаев [25]. Результаты национального неонатального аудита Великобритании подтверждают, что среди детей, рождённых до 28 недель гестации, ВЖК выявляются почти у половины, причём у каждого четвёртого новорождённого регистрируются наиболее тяжёлые степени кровоизлияния [14]. Сравнительный анализ популяционных регистров Канады и США позволил установить чёткую зависимость частоты ВЖК от срока гестации: при рождении в 22–24 недели кровоизлияния развиваются у 60% новорождённых, в сроках 25–28 недель – у 35%, а после 29 недели риск снижается до 10% [37]. Каждый дополнительный день внутриутробного развития статистически значимо снижает риск развития ВЖК [21]. В азиатских когортах частота ВЖК у новорождённых с массой тела менее 1000 г составила 38,5%, при этом тяжёлые формы регистрировались более чем в 11% наблюдений, что подчёркивает универсальность данной проблемы [16].

Несмотря на значительное усовершенствование методов перинатальной помощи, частота ВЖК за последние 10 лет остаётся практически неизменной, что свидетельствует о многофакторном и сложно управляемом характере патогенеза. Европейское ко-

гортное исследование EPICE показало, что различия в частоте ВЖК между странами объясняются не только гестационным возрастом новорождённых, но и разной клинической тактикой: доступностью антенатальной стероидной профилактики, стандартами вентиляционной поддержки и использованием метилксантинов [49].

В странах СНГ проблема ВЖК сохраняет высокую актуальность. По данным многоцентрового анализа российских исследователей, среди недоношенных с массой тела менее 1500 г ВЖК регистрируются у 34,7% пациентов [3]. В Казахстане частота ВЖК составляет 31,8% среди детей, рождённых до 32 недель, при этом ограниченный охват антенатальной профилактики стероидами является одним из значимых факторов риска [5]. В Узбекистане ВЖК регистрировались у 36,5% детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), а на долю IV степени приходилось более 9% случаев, преимущественно у новорождённых с фоном антенатального хориоамнионита [1]. Тяжёлые формы ВЖК в шесть раз повышают риск развития детского церебрального паралича и в три-четыре раза увеличивают вероятность раннего когнитивного дефицита. Эти данные подчёркивают необходимость разработки персонализированных профилактических стратегий у новорождённых группы высокого риска.

#### Патогенетические механизмы развития ВЖК

Современные представления о патогенезе ВЖК базируются на концепции мультифакторного взаимодействия между незрелостью сосудистого русла головного мозга, нестабильностью церебральной перфузии, системными воспалительными реакциями и функциональной несостоятельностью гемостатической системы. В анатомо-гистологических исследованиях установлено, что микроциркуляторное русло герминативного матрикса у недоношенных характеризуется структурной незрелостью сосудов – тонкой базальной мембраной, низким уровнем опорных клеток и слабой интеграцией в окружающую глиальную сеть [13]. Эта особенность обуславливает повышенную чувствительность к любым изменениям внутричерепного давления и церебральной перфузии.

Функциональная неспособность головного мозга к поддержанию ауторегуляции мозгового кровотока у глубоко недоношенных дополнительно повышает уязвимость перивентрикулярных структур. Выраженные флуктуации мозговой оксигенации в первые двое суток жизни достоверно коррелируют с частотой и тяжестью ВЖК [46]. Чрезмерное повышение внутригрудного давления в условиях инвазивной респираторной поддержки приводит к затруднению венозного оттока от мозга, провоцируя венозный застой и разрыв уязвимых сосудов [22].

Важную роль в инициации сосудистого повреждения играет воспалительный ответ, активируемый как в антенатальном, так и в постнатальном периоде. Системная активация врождённого иммунного от-

вета в первые часы жизни у недоношенных детей с ВЖК сопровождается выраженным нарушением сосудистой проницаемости и дестабилизацией межэндотелиальных контактов [18]. При наличии антенатальной инфекции и перинатальной воспалительной активации значительно возрастает риск развития кровоизлияний III–IV степени [31].

Функциональная незрелость системы гемостаза рассматривается как ключевое звено патогенеза ВЖК. У недоношенных детей снижена активность основных ферментативных и клеточных компонентов, участвующих в формировании тромбоцитического сгустка, тогда как фибринолитическая активность может быть парадоксально повышенной. У новорождённых с ВЖК II–IV степени наблюдаются признаки коагулопатии потребления, сопровождающиеся снижением концентрации факторов свертывания и вторичным фибринолизом [24,29]. Генетическая предрасположенность также вносит вклад в вариабельность клинических проявлений ВЖК: носительство определённых аллелей, регулирующих ангиогенез и сосудистую проницаемость, ассоциировано с более тяжёлым течением [50].

#### **Классификация ВЖК**

Наиболее широко используемой системой остаётся классификация Papile (1978), включающая четыре степени тяжести: I степень – кровоизлияние ограничено зоной герминативного матрикса; II степень – распространение крови в полость боковых желудочков без их расширения; III степень – кровоизлияние в желудочки с их расширением; IV степень – ВЖК с перивентрикулярным ишемическим инфарктом [42]. Позднее была предложена модифицированная система Volpe, подчёркивающая важность дифференциации между истинным кровоизлиянием в паренхиму мозга и венозным инфарктом вследствие обструкции оттока. В практической медицине используется классификация Шереметьева, а также суммарные балльные шкалы, позволяющие более точно прогнозировать неврологические исходы [23].

#### **Особенности системы гемостаза у недоношенных детей**

Система гемостаза у недоношенных новорождённых характеризуется выраженной морфофункциональной незрелостью всех компонентов, включая сосудисто-тромбоцитарное звено, коагуляционный и фибринолитический каскады. Основные механизмы физиологической остановки кровотечения у детей с ЭНМТ формируются неполноценно, что предопределяет их высокую уязвимость как к кровоточивости, так и к тромбоцитарным осложнениям [36]. У глубоко недоношенных выявляется сниженная экспрессия факторов свертывания II, VII, IX и X, а также фибриногена и белка С. Функциональная незрелость тромбоцитов проявляется сниженной агрегационной способностью в связи с дефицитом рецепторов и сниженной выработкой тромбоксана A2 [11].

Клиническая оценка состояния гемостаза невозможна без анализа ключевых лабораторных маркеров. Значения протромбинового времени (PT) и активированного частичного тромбопластинового времени (aPTT) в первые трое суток жизни существенно превышают нормативы доношенных детей, а степень их удлинения коррелирует с гестационным возрастом [28]. Уровень D-димера демонстрирует значительное повышение в первые 24–48 часов жизни у недоношенных с ВЖК, что указывает на раннюю дестабилизацию сосудистого русла и может использоваться как биомаркер геморрагических осложнений [10].

Современные глобальные методы оценки гемостаза – тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) – позволяют интегрально оценить все фазы коагуляционного процесса *in vivo*. У недоношенных с ВЖК тяжёлых степеней значительно увеличено R-время и снижена максимальная амплитуда (МА), что отражает гипокоагуляционное состояние и гипофибриногеномию [35]. Данные Neonatal Hemostasis Consortium подчёркивают клиническую значимость ТЭГ и ROTEM в оценке потребности в компонентах крови и прогнозировании риска ВЖК [38].

#### **Иммунная система и её роль в патогенезе ВЖК**

**Врождённый иммунитет.** Иммунная система новорождённого, особенно глубоко недоношенного, находится в стадии функционального формирования. Нейтрофилы обладают сниженной способностью к хемотаксису, фагоцитозу и выработке активных форм кислорода, а макрофаги – сниженной экспрессией Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4) и Nod-подобных рецепторов (NLRs). При ВЖК наблюдается повышенная экспрессия TLR4 на поверхности моноцитов, что запускает каскад продукции провоспалительных цитокинов при взаимодействии с липополисахаридом, способствуя активации микробии и повреждению эндотелия. Снижение уровня экспрессии HLA-DR на моноцитах ассоциируется с персистенцией воспаления и коррелирует с риском развития тяжёлых форм перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС) [6].

Снижение цитотоксической активности НК-клеток, обусловленное низкой экспрессией CD16 и NKG2D, вносит вклад в дефицит врождённого иммунного контроля. У недоношенных с нейровоспалительными осложнениями активность НК-клеток снижена более чем в 2 раза по сравнению с доношенными, что связано с недостаточной продукцией IFN- $\gamma$  и нарушением лимфоцитотарного взаимодействия [27]. Дополнительным звеном нарушенного врождённого иммунного ответа является дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами: снижение уровня IL-10 и TGF- $\beta$ 1 в неонатальном периоде способствует хронизации воспалительного процесса в тканях мозга [33].

**Адаптивный иммунитет.** Формирование адаптивного иммунного ответа у недоношенных де-

тей характеризуется выраженной незрелостью Т- и В-клеточного звена. Наблюдается дефицит зрелых CD3+ Т-лимфоцитов, сниженная экспрессия CD4+ Т-хелперов и ограниченная пролиферация CD8+ цитотоксических клеток с низкой продукцией IL-2. У детей с тяжёлыми перинатальными поражениями ЦНС наблюдается значительное снижение количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+FoxP3+, ответственных за подавление избыточного воспаления, что способствует развитию нейровоспаления и вторичного апоптоза нейронов [44].

Снижена и активность тимуса, в результате чего уменьшается выход зрелых наивных Т-клеток в периферическую циркуляцию. Уровень TRESC (T-cell receptor excision circles) – маркера недавнего созревания Т-клеток в тимусе – у недоношенных почти в два раза ниже по сравнению с доношенными детьми, что коррелирует с риском тяжёлых инфекционных и воспалительных осложнений, включая ВЖК и энцефалопатию [39]. Экспрессия CD28 и CD40L на Т-клетках у глубоко недоношенных в первые недели жизни снижена в 3–5 раз, что ограничивает формирование полноценного адаптивного ответа.

**Цитокиновый профиль при ВЖК.** Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  – нарушает целостность гематоэнцефалического барьера, способствует активации микроглии и индуцирует апоптоз олигодендроцитов. Высокие концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  в пуповинной крови ассоциированы с развитием тяжёлых форм ВЖК и стойкими неврологическими нарушениями [19]. Концентрация IL-8, определённая в сыворотке крови в первые 24 часа после рождения, надёжно коррелирует с тяжестью ишемического повреждения белого вещества мозга.

Антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra) оказывает защитное действие, ограничивая цитокин-опосредованное повреждение. Снижение уровня IL-1Ra у новорождённых с ППЦНС связано с усиленной нейроглиальной активацией и нарушением противовоспалительной регуляции. Пониженное соотношение IL-10/IL-6 ассоциировано с высоким риском перивентрикулярной лейкомаляции: IL-10 рассматривается как один из ключевых эндогенных регуляторов нейровоспаления, и его снижение указывает на дисфункцию антиинфламаторной защиты [48].

**Факторы роста и их нейропротекторная роль**  
Факторы роста играют критическую роль в постнатальном нейрогенезе, ангиогенезе и восстановлении повреждённой нейрональной ткани. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) участвует в формировании капиллярной сети и поддержании целостности сосудистого русла; его снижение при ВЖК сопровождается дестабилизацией сосудистой стенки в герминативной зоне [30]. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) регулирует пролиферацию нейральных предшественников и ускоряет процессы миелинизации; его низкие концентрации в первые дни

жизни ассоциируются с отсроченным формированием миелиновых структур и снижением нейропластичности [9,32].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) играет роль в выживании нейронов и синаптической пластичности; его снижение у недоношенных ассоциировано с высоким риском задержки психомоторного и речевого развития в течение первого года жизни [4,26]. Гиперэкспрессия TGF- $\beta$  в цереброспинальной жидкости при перивентрикулярной лейкомаляции связана с активацией фибробластов, формированием глиоза и усугублением деструктивных изменений белого вещества [2,45]. Таким образом, снижение уровней VEGF, IGF-1 и BDNF на фоне гиперэкспрессии TGF- $\beta$  указывает на нарушение регуляции процессов ангиогенеза, нейропластичности и репарации.

#### **Генетические предикторы геморрагических и тромботических состояний**

В условиях незрелости сосудистой и коагуляционной систем любая генетическая предрасположенность может существенно усилить риск развития ВЖК, тромбозов и нарушений микроциркуляции. Гены коагуляционного каскада – фактор V (F5, G1691A, мутация Лейдена) и протромбин (F2, G20210A) – остаются ключевыми мишенями генетического анализа. Наличие указанных мутаций у новорождённых связано с более чем двукратным увеличением риска ВЖК и тромботических осложнений (OR = 2,45; 95% CI: 1,23–4,91; p = 0,002) [20]. Полиморфизм MTHFR C677T (rs1801133), вызывающий гипергомоцистеинемию, также продемонстрировал связь с ишемическими поражениями мозга у недоношенных (OR = 1,92; p = 0,01), особенно в азиатских популяциях [43].

В системе фибринолиза важную роль играет полиморфизм 4G/5G гена PAI-1 (rs1799889): генотип 4G/4G связан с увеличенным риском ВЖК (OR = 2,8; 95% CI: 1,4–5,5; p = 0,003) [8, 51]. Тромбоцитарная функция модулируется вариациями в гене ITGB3 (PIA1/PIA2, rs5918): носительство аллеля PIA2 ассоциировано с повышенной агрегацией тромбоцитов и риском тромбозов (OR = 2,1; p = 0,015), особенно у пациентов с центральными венозными катетерами [15,40].

Гены, регулирующие ангиогенез и реактивность сосудов, – VEGF (rs699947, rs2010963) и eNOS (rs2070744) – также демонстрируют значимые ассоциации. Полиморфизм VEGF rs699947 связан с тяжёлым поражением герминативной зоны (OR = 2,13; p = 0,007), а носительство гомозиготного варианта eNOS T-786C – с нарушением мозгового кровотока у новорождённых с гипоксически-ишемическим поражением (OR = 1,89; p = 0,035) [7,12]. Цитокиновые гены IL-6 (-174G/C, rs1800795) и TNF- $\alpha$  (-308G/A, rs1800629) ассоциированы с повышенным риском ВЖК и перивентрикулярной лейкомаляции (IL-6: OR = 2,42; p = 0,003; TNF- $\alpha$ : OR = 1,98; p = 0,021) [34]. Полиморфизм IL-1 $\beta$  (rs1143634) связан с выра-



женной вентрикуломегалией, а соотношение IL-10/IL-6 при наличии полиморфизмов служит маркером тяжёлых ППЦНС.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ научной литературы свидетельствует о высокой сложности и многоуровневости патогенеза ВЖК и ППЦНС у новорождённых, особенно у детей с ЭНМТ и очень низкой массой тела при рождении. ВЖК у недоношенных новорождённых сохраняют высокую распространённость даже в условиях совершенствования неонатальной помощи: частота тяжёлых форм остаётся значительной, особенно в популяциях с ограниченным доступом к своевременной антенатальной профилактике и современным технологиям вентиляционной поддержки.

Системный анализ данных позволил установить, что у недоношенных новорождённых формируется незрелый и функционально ограниченный иммунный ответ: снижение экспрессии TLR-рецепторов, дефицит антимикробных пептидов, нарушения фагоцитоза, ограниченный репертуар Т- и В-клеток, дисбаланс цитокинового профиля обуславливают системный воспалительный фон, усугубляющий гипоксически-ишемическое и геморрагическое повреждение головного мозга. Снижение уровней VEGF, IGF-1 и BDNF на фоне гиперэкспрессии TGF- $\beta$  указывает на нарушение регуляции процессов ангиогенеза, нейропластичности и репарации.

Обоснована ключевая роль генетических маркеров в предикции развития ВЖК: полиморфизмы генов системы гемостаза (F5, F2, MTHFR, PAI-1), тромбоцитарного каскада (ITGB3), ангиогенеза (VEGF, eNOS) и иммунной регуляции (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10) ассоциированы с клиническими исходами, а их этническая специфика подчёркивает необходимость регионально ориентированного подхода к диагностике.

Таким образом, персонализированный клинико-иммуногенетический подход к оценке неонатального риска, интегрирующий генетические, иммунологические и гемостатические маркеры, формирует научную платформу для разработки прогностических моделей и оптимизации ведения новорождённых с тяжёлыми сосудистыми и неврологическими осложнениями. Внедрение таких моделей в клиническую практику позволит перейти от стандартного к персонифицированному ведению пациентов группы высокого риска.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова З.Р., Исаева С.Ш., Саидова Л.А. Частота и клинико-лабораторные особенности внутрижелудочковых кровоизлияний у новорождённых с ЭНМТ // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100(2). – С. 98-102.
2. Ахмедова З.Р., Абдураимова Ш.К., Абдуллаева Н.М. Экспрессия TGF- $\beta$  в цереброспинальной жидкости у новорождённых с ПВЛ // Педиатрия.

- 2023. – Т. 102(1). – С. 33-38.
3. Громова О.А., Соловьёва А.А., Мясникова И.А. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорождённых: частота, прогноз, подходы к терапии // Неонатология. – 2021. – Т. 24(3). – С. 21-26.
4. Гусев С.А., Костюкова М.В., Чернышова Ю.Л. и др. Уровень BDNF у новорождённых с перинатальной энцефалопатией // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20(6). – С. 325-330.
5. Жаксылык К.Ж., Иманбаева Р.Б., Ахметжанова А.К. Частота и факторы риска ВЖК у недоношенных новорождённых в Казахстане // Педиатрия Казахстана. – 2022. – № 6(2). – С. 15-20.
6. Казанцева Л.Н., Котова Е.А., Степанова Е.В. Уровень экспрессии HLA-DR у недоношенных как прогностический маркер нейроинфекционных осложнений // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9(3). – С. 45-50.
7. Мельникова О.В., Костомаров В.В., Климова Т.Н. Полиморфизм eNOS и мозговой кровотока у новорождённых с гипоксическим поражением ЦНС // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120(4). – С. 52-56.
8. Тюлебаева А.К., Жанабаева Д.Т., Ахметова С.Р. Частота полиморфизма гена PAI-1 у недоношенных // Перинатология и педиатрия Казахстана. – 2021. – № 2. – С. 20-25.
9. Шарова Н.И., Дмитриева Н.А., Сафонова И.В. IGF-1 у недоношенных с гипоксически-ишемическим поражением // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20(4). – С. 112-117.
10. Ahn Y.H., Park E.A., Cho S.J. et al. D-dimer as a predictive marker for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants // Journal of Perinatology. – 2020. – Vol. 40(7). – P. 1071-1077.
11. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant // Blood. – 2020. – Vol. 65(1). – P. 22-27.
12. Aulagnier M., Beucher G., Ferrand P. et al. Association between VEGF gene polymorphisms and germinal matrix hemorrhage in preterm infants // Early Human Development. – 2022. – Vol. 170. – P. 105621.
13. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview // Neurobiology of Disease. – 2021. – Vol. 148. – P. 105191. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105191.
14. Battersby C., Santhakumaran S., Uthaya S.N. et al. Incidence and outcomes of intraventricular haemorrhage in preterm infants in England 2010–2011 // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2018. – Vol. 103(2). – P. F153-F158.
15. Bhandari V., Ohls R.K., Bell E.F. et al. PAI1/PAI2 polymorphism and neonatal thrombosis in Southeast Asian cohort // Journal of Perinatology. – 2021. – Vol. 41(2). – P. 276-282.
16. Chang Y.S., Park W.S., Choi Y.S. et al. The Korean

- neonatal network: A nationwide system for the registration and follow-up of very-low-birth-weight infants // *Journal of Korean Medical Science*. – 2019. – Vol. 34(14). – P. e115.
17. Dammann O., Brinkhaus M.J., Bartels D.B. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: new insights from inflammation research // *Journal of Child Neurology*. – 2021. – Vol. 36(7). – P. 529-536.
  18. Dammann O., Leviton A., Gressens P. Neonatal systemic inflammation and the risk of brain damage // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 26(3). – P. 101243.
  19. Dammann O., Leviton A., Gressens P. et al. Systemic inflammation and brain damage in preterm infants // *Pediatric Research*. – 2021. – Vol. 89(2). – P. 318-325.
  20. Dessi A., Fanos V., Iacovidou N. et al. Prothrombotic gene polymorphisms and intraventricular hemorrhage in preterm neonates // *Clinical and Developmental Medicine*. – 2014. – Vol. 129. – P. 82-88.
  21. Fanaroff A.A., Stoll B.J., Wright L.L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth-weight infants // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 196(2). – P. 147.e1-147.e8.
  22. Fischer C., Bertelle V., Hohlfeld J. et al. Risk factors of intraventricular hemorrhage in very preterm infants // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. – 2020. – Vol. 105(5). – P. F565-F570.
  23. Govaert P., Ramenghi L.A., Tataranno M.L. et al. Cranial ultrasound classification of early periventricular hemorrhagic infarction // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2019. – Vol. 61(10). – P. 1236-1242.
  24. Gromova O.A., Solovyova A.A., Myasnikova I.A. Hemostasis disorders in premature infants with intraventricular hemorrhage // *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. – 2021. – Vol. 66(4). – P. 17-22.
  25. Horbar J.D., Edwards E.M., Greenberg L.T. et al. Racial segregation and inequality in the neonatal intensive care unit for very low-birth-weight and very preterm infants // *JAMA Pediatrics*. – 2020. – Vol. 174(5). – P. 463-471.
  26. Kim J.H., Kim S.Y., Lee J.Y. et al. Serum BDNF levels and neurodevelopment in preterm infants // *Early Human Development*. – 2020. – Vol. 140. – P. 104904.
  27. Kim Y.J., Park S.H., Lee J.H., Choi H.S. Impaired natural killer cell function and reduced IFN- $\gamma$  production in preterm neonates // *Journal of Neuroimmunology*. – 2021. – Vol. 358. – P. 577645.
  28. Korte W., Szinnai G., Bertaggia Calderara D. et al. Pathophysiology of neonatal hemostasis and diagnostic aspects of bleeding disorders // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – Vol. 119(5). – P. 760-773.
  29. Kryukov A.A., Babina M.Y., Sokolova I.A. Platelet dysfunction in the pathogenesis of perinatal hemorrhagic complications // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. – 2022. – Vol. 21(3). – P. 53-59.
  30. Kühn P., Roussel A., Hascoet J.M. VEGF and intraventricular hemorrhage in preterm infants // *Neonatology*. – 2021. – Vol. 118(1). – P. 33-40.
  31. Lee J.H., Kim E.K., Kim H.S. et al. Antenatal inflammation and the risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants // *Journal of Perinatology*. – 2022. – Vol. 42(6). – P. 844-851.
  32. Lee J.H., Park C.W., Yoon B.H. et al. Low IGF-1 in preterm neonates and neurodevelopmental outcomes // *American Journal of Perinatology*. – 2022. – Vol. 39(3). – P. 217-223.
  33. Leviton A. et al. Inflammatory response genes and the risk of cerebral white matter damage in extremely preterm infants // *Journal of Perinatology*. – 2020. – Vol. 40(3). – P. 433-440.
  34. Li Y., Zhang H., Xu X. et al. Genetic polymorphisms of IL-6 and TNF- $\alpha$  and susceptibility to periventricular leukomalacia in premature infants // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 143. – P. 155507.
  35. Liu X., Liu Y., Wang H. et al. Thromboelastography assessment of coagulation function in premature infants with intraventricular hemorrhage // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2021. – Vol. 27. – P. 10760296211034536.
  36. Monagle P., Ignjatovic V., Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas // *Blood Reviews*. – 2017. – Vol. 31(2). – P. 84-91.
  37. Mukerji A., Shah V., Shah P.S. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 138(3). – P. e20160948.
  38. Neonatal Hemostasis Consortium. Report on neonatal thromboelastography and ROTEM findings in neonates with bleeding complications // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2022. – Vol. 44(4). – P. e645-e653.
  39. Nguyen T.T., Tran H.H., Doan H.T. et al. Reduced TREC in preterm neonates correlates with immune immaturity // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2021. – Vol. 32(5). – P. 848-855.
  40. Padua I.M., Teixeira A.C., Leal M.C. et al. Platelet glycoprotein IIIa gene polymorphism and thrombotic risk in neonates // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 138. – P. 84-89.
  41. Papile L.A., Munsick-Bruno G., Schaefer A. Relationship of germinal matrix-intraventricular hemorrhage to the occurrence of hydrocephalus in premature infants // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146(2). – P. e20200119.
  42. Papile L.A. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage // *Journal of Pediatrics*. – 1978. – Vol. 92(4). – P. 529-534.
  43. Pappas A., Shankaran S., Laptook A.R. et al. MTHFR

- C677T polymorphism and brain injury in premature infants // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 166(5). – P. 1152-1157.
44. Shim S.Y., Cho S.J., Kim H.S. et al. Decreased regulatory T cells in preterm infants with brain injury // *Pediatric Research*. – 2019. – Vol. 86(1). – P. 55-62.
45. Takahashi S., Tanaka Y., Suzuki K. et al. TGF- $\beta$  in cerebrospinal fluid and outcome in neonatal HIE // *Brain & Development*. – 2020. – Vol. 42(8). – P. 556-562.
46. Vesoulis Z.A., Liao S.M., Mathur A.M. Blood pressure extremes and intraventricular hemorrhage in preterm infants // *Pediatric Research*. – 2021. – Vol. 89(1). – P. 68-73. DOI: 10.1038/s41390-020-01137-2.
47. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. 1096 p.
48. Wang Y., Li L., Zhang H. et al. IL-10/IL-6 ratio and neurodevelopment in preterm infants // *Cytokine*. – 2022. – Vol. 155. – P. 155892.
49. Zeitlin J., Manktelow B., Piedvache A. et al. Variation in term birth outcomes across European countries: EU regional comparisons // *BMJ*. – 2017. – Vol. 356. – P. j1118.
50. Zhang J., Ma X., Pan W. et al. Genetic polymorphisms and the risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants: a meta-analysis // *BMC Medical Genetics*. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 22. DOI: 10.1186/s12881-020-0961-3.
51. Zimny M., Wojciechowski M., Wójcik M. et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants // *Neuro Endocrinology Letters*. – 2020. – Vol. 41(3). – P. 156-162.
-