



АНАЛИЗ РИСКОВ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ И ТАЛАМУСА КАК НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ПРИЗНАКОВ ТЯЖЕЛОГО ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

П.Л. Соколов¹, П.А. Романов¹, Н.А. Шолохова^{2,3}, А.И. Крапивкин^{1,4}, Н.И. Кислова^{1,5}

¹Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ул. Авиаторов, д. 38, г. Москва, 119620, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

³Детская городская клиническая больница святого Владимира, ул. Матросская Тишина, д. 12А, 107014, г. Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия

⁵Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
ул. Трубецкая, д. 8/2, г. Москва, 119991, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Брюшина является активной серозной оболочкой, участвующей в обеспечении барьерной, транспортной, иммунной и репаративной функций. При воспалении ее морфофункциональные свойства существенно изменяются, что определяет течение перитонита и развитие осложнений.

Цель. Обобщить современные данные об анатомии, физиологии брюшины и особенностях ее реакции на воспаление.

Материал и методы. Проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных гистологии, микроциркуляции, лимфодренажу, мезотелиальной функции и патофизиологии воспаления брюшины.

Результаты. Показано, что брюшина представляет собой высокоспециализированный орган с выраженной структурной и функциональной неоднородностью. Мезотелиальные клетки, гликокаликс, субмезотелиальная строма, сосудистая и лимфатическая сети обеспечивают ее барьерные и фибринолитические свойства. При воспалении активируются экссудация, миграция лейкоцитов, экспрессия молекул адгезии и цитокинов, нарушается баланс между фибринолизом и фибринолизом, что способствует формированию фибрина, спаек и фиброза.

Заключение. Брюшина должна рассматриваться как динамичный иммунно-метаболический орган. Изучение ее реакции на воспаление имеет важное значение для понимания патогенеза перитонита и совершенствования его лечения.

Ключевые слова (русский / English / MeSH): брюшина / Peritoneum / D010537; перитонит / Peritonitis / C01.463.600; C06.844.640; мезотелий / Mesothelium / D008621; воспаление / Inflammation / D007249; фиброз / Fibrosis / D005355; смешанное обучение / Blended learning / I02.195.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Соколов П.Л., Романов П.А., Шолохова Н.А., Крапивкин А.И., Кислова Н.И. Анализ рисков развития поражения базальных ганглиев и таламуса как наиболее значимых признаков тяжелого гипоксически-ишемического поражения головного мозга. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2026;16(3):219-229. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2026.3.MIM.1>



ANALYSIS OF THE RISKS OF DEVELOPING BASAL GANGLIA AND THALAMUS LESIONS AS THE MOST SIGNIFICANT SIGNS OF SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE

Pavel L. Sokolov¹, Pavel A. Romanov¹, Nataliya A. Sholokhova^{2, 3}, Aleksey I. Krapivkin^{1,4}, Nataliya I. Kislova^{1, 5}

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, building 1, Moscow, 125993, Russia

³Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Matrosskaya Tishina St., 12A, 107014, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117513, Russia

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya st., 8/2, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Background. The peritoneum is an active serous membrane involved in barrier, transport, immune, and reparative functions. Inflammation significantly alters its morphofunctional properties, thereby influencing the course of peritonitis and the development of complications.

Objective. To summarize current knowledge on the anatomy and physiology of the peritoneum and its response to inflammation.

Materials and methods. A review of Russian and international literature was performed, focusing on peritoneal histology, microcirculation, lymphatic drainage, mesothelial function, and the pathophysiology of peritoneal inflammation.

Results. The peritoneum was shown to be a highly specialized organ with marked structural and functional heterogeneity. Mesothelial cells, the glycocalyx, submesothelial stroma, vascular and lymphatic networks provide barrier and fibrinolytic properties. During inflammation, exudation, leukocyte migration, expression of adhesion molecules and cytokines are activated, while the balance between fibrin formation and fibrinolysis is disrupted, promoting fibrin deposition, adhesions, and fibrosis.

Conclusion. The peritoneum should be regarded as a dynamic immunometabolic organ. Studying its response to inflammation is essential for understanding the pathogenesis of peritonitis and improving its treatment.

Keywords (Russian / English / MeSH): брюшина / Peritoneum / D010537; перитонит / Peritonitis / C01.463.600; C06.844.640; мезотелий / Mesothelium / D008621; воспаление / Inflammation / D007249; фиброз / Fibrosis / D005355; смешанное обучение / Blended learning / I02.195.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it necessary.

Cite as: Sokolov P.L., Romanov P.A., Sholokhova N.A., Krapivkin A.I., Kislova N.I. Analysis of the risks of developing damage to the basal ganglia and thalamus as the most significant signs of severe hypoxic-ischemic brain damage. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2026;16(3):219-229. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2026.3.MIM.1>

ВВЕДЕНИЕ

Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) встречается с высокой частотой (от 1–6 на 1000 родов в развитых странах, до 20–30 в развивающихся), и даже в развитых странах заболеваемости и смертность от ГИЭ не имеют в последние годы тенденции к снижению [1–3].

Высокая смертность и инвалидизация определяют неугасающий интерес к проблематике ГИЭ со стороны нейрорепедиатров, неонатологов и организаторов здравоохранения [4–7].

Нейровизуализация считается методом выбора в диагностике гипоксически-ишемических поражений головного мозга, и накопленные за десятилетия использования нейросонографии представления об анатомии ГИЭ успешно перешли и подверглись существенному развитию в практике магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Гипоксически-ишемические поражения глубоких структур головного мозга описаны на заре использования МРТ в диагностике данного состояния. MaryRutherford еще в 1998 году в своей, ставшей сегодня уже классической, работе ввела термин селективного нейронального некроза и указала на его участие в развитии гипоксии-ишемии, сопровождающейся значительной церебральной гипоперфузией и нарушением сосудистой ауторегуляции [8].

Поражение базальных ганглиев и поражение таламуса, с одной стороны, указывает на серьезность гипоксически-ишемического воздействия, а с другой – является прогностическим признаком инвалидизации в перспективе развития ребенка [9–12].

Причиной поражения гипоксией-ишемией именно этих структур является «активный метаболизм в неонатальном периоде» [13].

В качестве одного из факторов риска развития поражения базальных ганглиев и таламуса рассматривается низкий гестационный возраст [14–23], однако устоявшегося мнения по этому поводу нет [22].

Присутствует мнение о том, что предикторами гипоксически-ишемических изменений в мозге являются признаки дистресса плода на кардиотокографе (КТГ), низкий pH пуповины и необходимость реанимации или родовые эксцессы, такие как разрыв матки или выпадение пуповины, но в ряде случаев дистресс плода развивается без всякой видимой причины. Тем не менее, вероятность поражения именно базальных ганглиев и таламуса высока при развитии упомянутых острых эксцессов в родах [20].

Детально, с применением статистических методов анализа риска, с построением ROC-кривой и деревьев решений, проанализирована связь неонатальных судорог с гипоксически-ишемической энцефалопатией и тяжестью прогноза поражения ба-

зальных ганглиев и представлено как показатель тяжести перенесённой гипоксии-ишемии и предиктор плохого прогноза развития ребёнка [22]. Результаты детального анализа факторов риска развития поражения базальных ганглиев и таламуса в доступной литературе найти не удалось.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка особенностей клинической картины, плодного и материнского анамнеза в качестве рисков развития поражения базальных ганглиев и таламуса как наиболее значимых нейровизуализационных признаков тяжёлого гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости нейровизуализационной картины гипоксически-ишемического поражения базальных ганглиев и поражение таламуса в общей группе случаев гипоксически-ишемического поражения мозга.

2. Провести анализ плодного и материнского анамнеза и клинических особенностей состояния ребенка в раннем послеродовом периоде случаев гипоксически-ишемического поражения базальных ганглиев и таламуса.

3. С учётом полученных данных провести анализ рисков развития гипоксически-ишемического поражения базальных ганглиев и таламуса и выделить наиболее существенные из них для использования в неонатологической и нейрорепедиатрической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу было включено 164 ребёнка с МРТ-изменениями, характерными для перенесённой гипоксии-ишемии, из них 84 мальчика и 80 девочек. В возрасте от 0 до 10 дней – 97 пациентов, в возрасте от 10 дней до 3-х месяцев – 67 детей. Особенности анамнеза и клинического статуса в раннем послеродовом периоде оценивались у 74-х детей в периоде новорождённости. По признаку доношенности случаи распределялись следующим образом: доношенных – 55 детей, перенесённых – 5, недоношенных – 14.

Таблица 1. Общая характеристика исследованной группы пациентов с гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга

Table 1. General characteristics of the studied group of patients with hypoxic-ischemic brain lesions

Показатель		Количество
Пол	мужской	84
	женский	80
Возраст	от 0 до 10 дней	97
	10-90 дней	67
Доношенность	да	63
	нет	14
Переносимость		5
Всего		164

При обработке анамнестических данных производилась группировка их по ведущему патофизиологическому феномену (осложнённости материнского анамнеза по неинфекционной соматической патологии, осложнённости материнского анамнеза по инфекционной соматической патологии, осложнённости акушерско-гинекологического анамнеза), данные, указывающие на прямое физическое воздействие на родовые пути матери или на плод в процессе родоразрешения (эпизиотомия, ручные и инструментальные пособия, родоразрешение посредством Кесарева сечения (проведённое как по экстренным показаниям, так и в плановом порядке)). Учитывались также наличие или отсутствие гестоза (токсикоза), угрозы прерывания беременности, наличие или отсутствие длительного (более 12 часов) безводного промежутка, состояние ребенка при рождении (удовлетворительное, средней тяжести, тяжёлое), синдром угнетения и неонатальные судороги.

МР-исследования проводились на МР-томографах с напряженностями 1,5 Т (ToshibaExcelArtVantage) и 3 Т (Toshiba Titan). Протоколы сканирования на этих аппаратах близки по набору и параметрам импульсных последовательностей, поскольку разработаны одной компанией-производителем.

Использовались следующие импульсные последовательности:

- T2-ВИ в 3 проекциях (FSE, TR = 5000 мс, TE = 95 мс, толщина среза 3-4 мм, пространственное разрешение 0,8×0,8 мм),

- T1-ВИ (SE на 1,5 Тл, TR = 500 мс, TE = 12 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 0,8×0,8 мм; FSE на 3 Тл, TR = 2600 мс, TE = 40 мс, TI = 1050 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 0,8×0,8 мм);

- DWI (SE-EPI, TR = 4500 мс, TE = 90 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 1,8×1,8 мм) для выявления острой ишемии;

- T2* (FE, TR = 900 мс, TE = 20 мс, толщина среза 4 мм, пространственное разрешение 1,8×1,8 мм) для выявления гемосидерина.

В силу возраста пациентов МР-исследования проводились под медикаментозной седацией. Методика планирования срезов (рис.1).

К включению в группу принимались случаи выявления на МРТ изменений, характерных для перенесённой гипоксии-ишемии. Наличие предварительного, клинического или направляющего на МРТ-исследование диагноза ГИЭ не являлось критерием включения.

Случаи с выявлением гипоксически-ишемических изменений в базальных ганглиях и таламусе формировались в две группы: группа 1 – с изменениями в базальных ганглиях; группа 2 – с изменениями в таламусе.



Рисунок 1. Планирование срезов сканера при проведении МРТ-исследования

Figure 1. Planning of scanner slices during an MRI examination

Использованные методы статистической обработки данных

Для описания числовых шкал использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ».

Сопоставления двух групп по числовым показателям проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трёх и более групп по количественным шкалам проводились с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Статистическая значимость различий групп для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона.

Статистическая значимость влияния переменных на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и так были отобраны ключевые факторы развития рисков события «Поражение базальных ганглиев» и «Поражение таламуса».

Относительный риск принимался как отношение риска наступления определённого события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора). Принималось также, что относительный риск равен 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами, относительный риск < 1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже чем в контрольной, относительный риск > 1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще чем в контрольной.

С целью проведения экспресс-анализа случаи разделялись на несколько рискованных классов целевого события с помощью комбинации влияющих факторов и далее классы ранжировались по уровню риска. Для решения данной задачи использовался метод деревьев классификации как позволяющий обрабатывать как количественные, так и номинальные переменные, а также представляющий интуитивно-понятную интерпретацию каждого рискованного класса с оценкой риска и размера класса.

Для оценки прогнозного качества построенного дерева-решений использовались такие характеристики, как AuROC, чувствительность и специфичность. AuROC – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью

доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AuROC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрировало непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайному гаданию). Значения AuROC меньше 0,75 свидетельствовало о низких прогнозных качествах дерева-решений, меньше 0,85 – их среднем уровне и значения выше 0,85 – высоком. Чувствительность рассматривалась как доля истинно-положительных результатов среди всех положительных, а специфичность, напротив, как доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поражения базальных ганглиев отмечены у 19 пациентов из 164, что составило 11,6%. Поражения таламуса отмечены у 13 пациентов из 164, что составило 7,9%. Из этого следует, во-первых, что поражения базальных ганглиев не всегда сопровождались поражениями зрительного бугра, и, во-вторых, что поражения таламуса встречались реже (табл. 2).

Таблица 2. Встречаемость поражений базальных ганглиев и поражение таламуса в исследованной группе (число случаев и проценты)

Table 2. Incidence of basal ganglia lesions and thalamus lesions in the study group (number of cases and percentages)

Показатель	Всего	Число случаев, абс.	Доля случаев, %
Базальные ганглии	164	19	11,6
Поражение таламуса	164	13	7,9

Однофакторное прогнозирование показателя «Поражение базальных ганглиев»

В таблице 3 представлен ТОП-9 список оценок рисков влияющих факторов по отношению к целевой переменной «Поражение базальных ганглиев».

На основании данных, представленных в таблице 3, можно сделать вывод о том, что 7 из 9 факторов имеют статистическую значимость влияния на целевую переменную «Базальные ганглии» с диапазоном уровней рисков от 25,9% до 70,0%. Под воздействи-

ем влияния факторов из списка ТОП-9, риски развития «Базальные ганглии» увеличиваются от 25,9% до 70,0%. Лидирующим статистически значимым фактором с повышением уровней риска до 70% является показатель «Судороги». Замыкают список ТОП-9 статистически значимые факторы «Осложненность анамнеза матери по соматической неинфекционной патологии» и «Осложненность акушерско-гинекологического анамнеза», которые повышают уровень риска от 25,9% до 29,8%.

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков целевого показателя «Поражение базальных ганглиев» можно сделать вывод, что тре-

мя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска «Поражение базальных ганглиев» являются наличие судорог, синдрома угнетения и длительного безводного промежутка.

Формирование рисков классов развития показателя «Поражение базальных ганглиев»

На рисунке 2 приведена диаграмма дерева решений для показателя «Поражение базальных ганглиев» на основе комбинации трёх влияющих факторов: «Состояние при рождении», «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии» и «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии».

Таблица 3. ТОП-9 ключевых факторов влияния на целевой показатель «Поражение базальных ганглиев» (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)
Table 3. TOP 9 key factors influencing the target indicator "Basal ganglia damage" (absolute risk assessments, risk change, relative risk)

Фактор	Поражение базальных ганглиев: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Судороги	8 (12,5%)	7 (70,0%)	57,5 (28,0; 87,0)%	5,6 (2,61; 12,03)	<0,0001
Угнетение	0 (0,0%)	15 (38,5%)	38,5	-	<0,0001
Длительный безводный промежуток	3 (7,3%)	12 (40,0%)	32,7 (13,4; 51,9)%	5,47 (1,69; 17,69)	0,0009
Состояниеприрождении (тяжёлое)	1 (3,2%)	14 (32,6%)	29,3 (14,0; 44,7)%	10,09 (1,40; 72,77)	0,0020
Осложнённость анамнеза матери по соматической инфекционной патологии	4 (8,9%)	11 (37,9%)	29,0 (9,5; 48,6)%	4,27 (1,50; 12,13)	0,0024
Осложнённость акушерско-гинекологического анамнеза	1 (4,0%)	14 (29,8%)	25,8 (10,6; 41,0)%	7,45 (1,04; 53,39)	0,0103
Осложнённость анамнеза матери по соматической неинфекционной патологии	1 (5,0%)	14 (25,9%)	20,9 (5,8; 36,0)%	5,19 (0,73; 36,92)	0,0467
Родовая травма прямая	12 (18,5%)	3 (37,5%)	19,0 (-15,8; 53,9)%	2,03 (0,73; 5,69)	0,2085
Угроза прерывания беременности (всю беременность)	13 (19,4%)	2 (40,0%)	20,6 (-23,4; 64,6)%	2,06 (0,63; 6,70)	0,2740

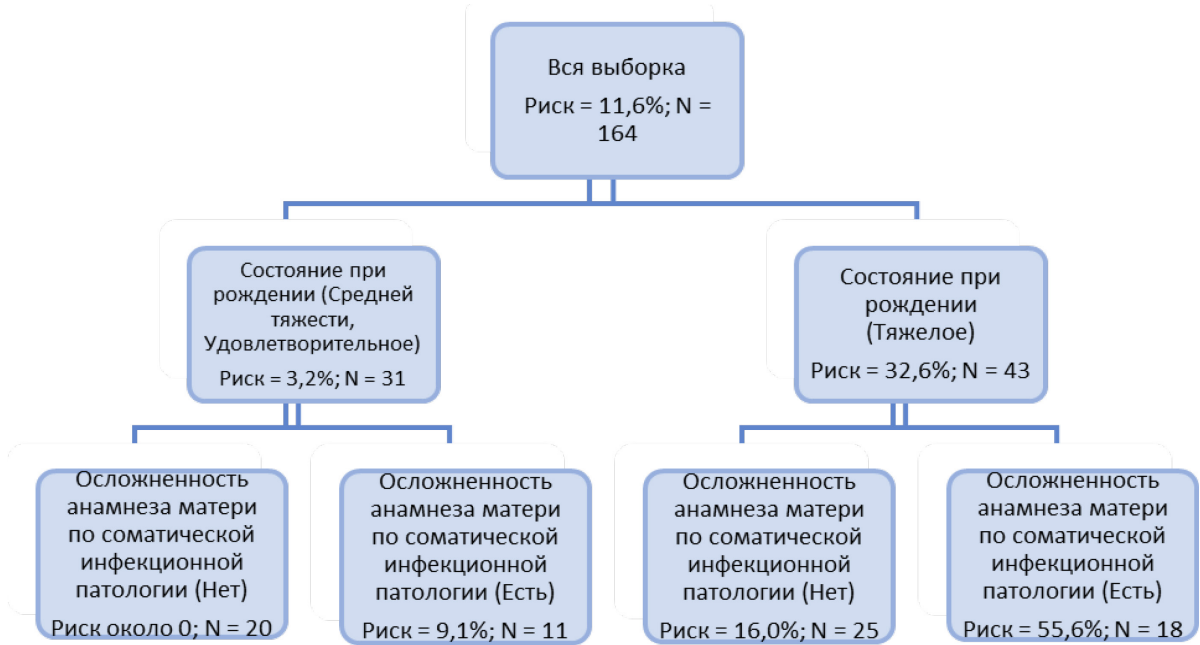


Рисунок 2. Дерево классификации для показателя «Поражение базальных ганглиев»
Figure 2. Classification tree for the "Basal ganglia lesion" indicator

Всего с помощью дерева-решений было выделено 4 рисковых класса (Таблица 4). Наиболее высокий риск (Риск = 55,6%, Объем группы = 18) развития показателя «Поражение базальных ганглиев» наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «Состояние при рождении (Тяжелое)» и «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Есть)». Наименьший уровень риска (Риск = 0,0%, Объем группы = 20) развития показателя «Поражение базальных ганглиев»

наблюдается для следующей комбинации факторов: «Состояние при рождении (Средней тяжести, Удовлетворительное)» и «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Нет)». Самым крупным классом с объемом группы в 25 наблюдений и уровнем риска в 0,0% является следующая комбинация факторов: «Состояние при рождении (Тяжелое)» и «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Нет)».

Таблица 4. Отсортированные рисковые классы пациентов для целевого показателя «Поражение базальных ганглиев» по убыванию риска
Table 4. Sorted risk classes of patients for the target indicator "Basal ganglia involvement" in descending order of risk

№	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Состояние при рождении (Тяжелое) & Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Есть)	18	24,3%	55,6%
2	Состояние при рождении (Тяжелое) & Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Нет)	25	33,8%	16,0%
3	Состояние при рождении (Средней тяжести, Удовлетворительное) & Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Есть)	11	14,9%	9,1%
4	Состояние при рождении (Средней тяжести, Удовлетворительное) & Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Нет)	20	27,0%	0,0%

На рисунке 3 и в таблице 5 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «Базальные ганглии». Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Значение $AuROC=0,82$ говорит о среднем прогножном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска $\geq 16,0\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе в 90,9% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 76,9% случаев – правильно идентифицировать отрицательный результат.

На основе метода дерева-решений для целевого показателя «Поражение базальных ганглиев» было выделено 4 рисковых класса с уровнями риска от 0,0% до 55,6% с помощью следующих трёх влияющих факторов: «Состояние при рождении», «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии» и «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии». Высоко рисковый класс с уровнем риска 55,6% определяется на основе комбинации факторов «Состояние при рождении (Тяжёлое)» и «Осложнённости анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Есть)». Прогнозное качество построенной модели имеет средний уровень.

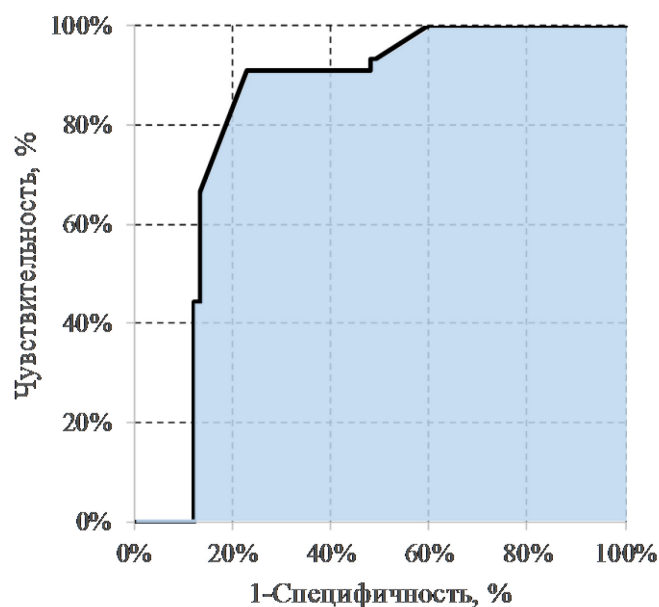


Рисунок 3. ROC-кривая для целевого показателя «Поражение базальных ганглиев»

Figure 3. ROC curve for the target indicator "Basal ganglia damage"

Таблица 5. Прогнозные показатели качества, построенного дерева-решений для целевого показателя «Поражение базальных ганглиев»
Table 5. Predicted quality indicators of the constructed decision tree for the target indicator "Basal ganglia damage"

Точка отсечения	16,0%
AuROC	0,82
Чувствительность	90,9%
Специфичность	76,9%
Эффективность	83,9%

Однофакторное прогнозирование показателя «Поражение таламуса»

В таблице 6 представлен ТОП-10 список оценок рисков влияющих факторов к целевой переменной «Поражение таламуса».

На основании таблицы 6 можно сделать вывод о том, что 7 из 10 факторов имеют статистическую значимость влияния на целевую переменную «Поражение таламуса» с диапазоном уровней рисков от 23,4% до 60,0%. Под воздействием влияния факторов из списка ТОП-10, риски развития «Поражение таламуса» увеличиваются от 20,0% до 60,0%. Лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков от 31,6% до 50,0% являются «Судороги», «Синдром угнетения» и «Длительный безводный промежуток». Замыкают список ТОП-10 статистически значимые факторы «Осложненность акушерско-гинекологического анамнеза», «Осложненность анамнеза матери по соматической

инфекционной патологии» и «Осложненность анамнеза матери по соматической неинфекционной патологии», которые повышают уровень риска от 22,2% до 27,6%.

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков целевого показателя «Поражение таламуса» можно сделать вывод, что тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска «Поражение таламуса» являются «Судороги», «Синдром угнетения» и «Длительный безводный промежуток».

Формирование рискованных классов развития показателя «Поражение таламуса»

На рисунке 4 приведена диаграмма дерева решений для показателя «Поражение таламуса» на основе комбинации трёх влияющих факторов: «Состояние при рождении», «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии» и «Судороги».

Таблица 6. ТОП-10 ключевых факторов влияния на целевой показатель «Поражение таламуса» (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Фактор	Поражение таламуса: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Судороги	6 (9,4%)	6 (60,0%)	50,6 (19,4; 81,8)%	6,4 (2,56; 15,97)	<0,0001
Угнетение	0 (0,0%)	12 (30,8%)	30,8	-	0,0005
Длительный безводный промежуток	2 (4,9%)	10 (33,3%)	28,5 (10,3; 46,6)%	6,83 (1,61; 28,94)	0,0016
Состояние при рождении (Тяжелое)	1 (3,2%)	11 (25,6%)	22,4 (7,9; 36,8)%	7,93 (1,08; 58,27)	0,0100
Осложненность анамнеза матери по соматической неинфекционной патологии	0 (0,0%)	12 (22,2%)	22,2	-	0,0213
Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии	4 (8,9%)	8 (27,6%)	18,7 (0,4; 37,0)%	3,1 (1,03; 9,38)	0,0332
Осложненность акушерско-гинекологического анамнеза	1 (4,0%)	11 (23,4%)	19,4 (5,1; 33,7)%	5,85 (0,80; 42,75)	0,0354
Доношенность, уровень (Недоношенность)	9 (15,0%)	3 (21,4%)	6,4 (-16,9; 29,7)%	1,43 (0,44; 4,60)	0,5568
Токсикоз (Первой половины)	8 (14,5%)	4 (20,0%)	5,5 (-14,4; 25,3)%	1,38 (0,46; 4,07)	0,5688
Угроза прерывания беременности (Поздняя)	9 (15,8%)	3 (20,0%)	4,2 (-18,1; 26,6)%	1,27 (0,39; 4,11)	0,6970

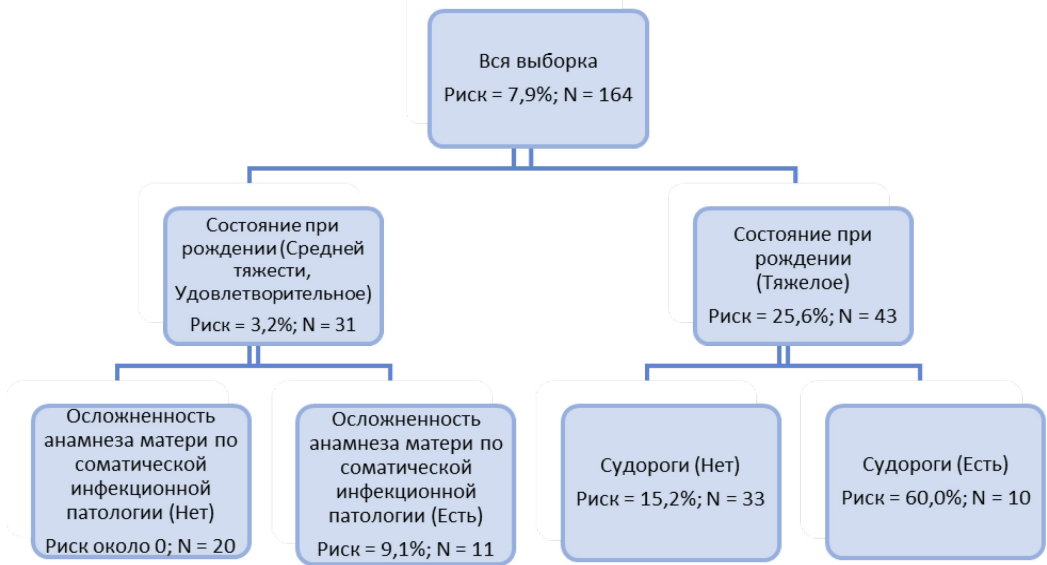


Рисунок 4. Дерево классификации для показателя «Поражение таламуса»

Всего с помощью дерева-решений было выделено 4 рискованных класса (табл. 7). Наиболее высокий риск (Риск = 60,0%, Объём группы = 10) развития показателя «Поражение таламуса» наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «Состояние при рождении (Тяжёлое)» и «Судороги (Есть)». Наименьший уровень риска (Риск = 0,0%, Объём группы = 20) развития показателя «Поражение таламуса» наблюдается для следующей комбинации факторов: «Состояние при рождении (Средней тяжести, Удовлетворительное)» и «Осложнённость анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Нет)». Самым крупным классом с объёмом группы в 33 наблюдения и уровнем риска в 0,0% является следующая комбинация факторов: «Состояние при рождении (Тяжёлое)» и «Судороги (Нет)».

Таблица 7. Отсортированные рискованные классы пациентов для целевого показателя «Поражение таламуса» по убыванию риска
Table 7. Sorted risk classes of patients for the target indicator "Thalamus damage" in descending order of risk

№	Определение класса	Объём группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Состояние при рождении (Тяжелое) & Судороги (Есть)	10	13,5%	60,0%
2	Состояние при рождении (Тяжелое) & Судороги (Нет)	33	44,6%	15,2%
3	Состояние при рождении (Средней тяжести, Удовлетворительное) & Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Есть)	11	14,9%	9,1%
4	Состояние при рождении (Средней тяжести, Удовлетворительное) & Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии (Нет)	20	27,0%	0,0%

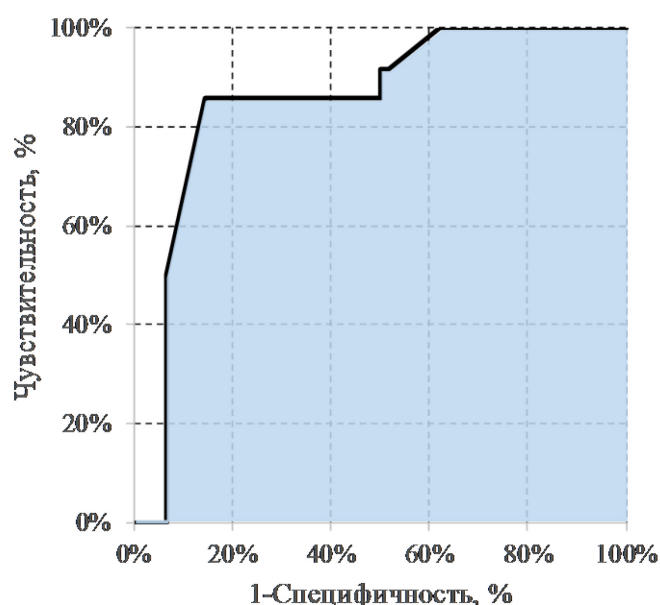


Рисунок 5. ROC-кривая для целевого показателя «Поражение таламуса»
Figure 5. ROC curve for the target indicator "Thalamus damage"

Таблица 8. Прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «Поражение таламуса»
Table 8. Predicted quality indicators of the constructed decision tree for the target indicator "Thalamus damage"

Точкаотсечения	15,2%
AuROC	0,85
Чувствительность	85,7%
Специфичность	85,7%
Эффективность	85,7%

На рисунке 4 и в таблице 7 приведены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «Поражение таламуса». Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Значение AuROC=0,85 свидетельствует о высоком прогножном качестве смоделированного дерева-решений. При оценке риска $\geq 15,2\%$ высоко ожидание положительного результата, в противном случае – отрицательный. Таким образом, в 85,7% случаев есть возможность правильной идентификации положительного результата и в 85,7% случаев – есть возможность правильной идентификации отрицательного результата.

На основе метода дерева-решений для целевого показателя «Поражение таламуса» было выделено 4 рискованных класса с уровнями риска от 0,0% до 60,0% с помощью следующих трёх влияющих факторов: «Состояние при рождении», «Осложнённость анамнеза матери по соматической инфекционной патологии» и «Судороги». Высоко рискованный класс с уровнем риска 60,0% определяется на основе комбинации факторов «Состояние при рождении (Тяжёлое)» и «Судороги». Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень.

Потребность в алгоритмизации диагностических процессов в эпоху развития искусственного интеллекта и систем анализа баз данных очень велика. Основой для создания таких алгоритмов, прежде всего, являются статистически значимые оценочные критерии. Выделение их возможно только при сопоставлении клинических и анамнестических феноменов с результатами диагностических исследований. С наибольшей точностью такого рода оценки проводятся по статистическим методикам прогнозирования и анализа рисков.

Сами по себе риски развития перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии исследуются ровно столько, сколько существует этот диагноз. Как указывалось выше, причиной такого интереса являются высокая (и, в целом, не снижающаяся) заболеваемость.

В качестве рисков описано очень много патологических состояний матери и плода, а также всевозможные нарушения родовой деятельности. По причине большого числа описанных рисков использование такой информации в практической работе затруднительно из-за ее фрагментированности.

Именно поэтому, прежде чем проводить анализ рисков, нам пришлось их консолидировать в патогенетически определённые группы. Это касалось так называемых «материнских» рисков, «плодных» и нарушений родовой деятельности. Консолидированные, укрупнённые группы создали благоприятные условия для детального анализа их влияния на формирование гипоксически-ишемических поражений головного мозга. Кроме того, использование их в практической деятельности врача-неонатолога, нейропедиатра и, особенно, специалиста по нейромиджингу намного удобнее.

Исследование носит пролонгированный и последовательный характер, поэтому в качестве наиболее информативного МРТ-феномена для первого этапа анализа были избраны поражения базальных ганглиев и таламуса.

Серьёзное гипоксическое воздействие у доношенных детей приводит к повреждению этих отделов по типу «селективного нейронального некроза», а также является прогностическим признаком инвалидизации в перспективе развития ребёнка [24, 25]. Кроме того, эти признаки признаются в качестве безусловного свидетельства гипоксически-ишемического поражения головного мозга практически всеми исследователями.

Исследования рисков развития МРТ-феноменов, характерных для гипоксически-ишемического поражения мозга, как правило, единичны и сочетаются с проработкой прогноза развития. Кроме того, они, опять-таки, разнородны. Так, есть выполненная на высоком методическом уровне обработки материала работа Yen-KuangLin с соавторами, рассматривающая неонатальные судороги как фактор риска развития МРТ-признаков гипоксии-ишемии и исходами на плече от 18 до 24-х месяцев. В работе использованы такие статистические методы, как построение деревьев решений для прогнозирования факторов риска (decision tree for risk factor prediction) и ROC-анализ. Авторами констатируются повышение рисков наличия МРТ-симптоматики ГИЭ и худшие прогнозы развития до двухлетнего возраста при большом числе судорожных пароксизмов.

Большее количество поражений базальных ганглиев или таламуса и задней ножки внутренней капсулы на МРТ было предиктором более позднего аномального развития нервной системы в возрасте от 18 до 24 месяцев. Более того, в качестве фактора, влияющего на плохой прогноз развития, указывает-

ся поражение базальных ганглиев, таламуса и задней ножки внутренней капсулы [26].

Математические расчёты относительного влияния факторов риска на развитие аномального сигнала на ЗТ-МР томографии, МР-спектроскопии и диффузионно-тензорной МРТ показали значимость таких факторов, как инструментальные пособия в родах и родоразрешение посредством Кесарева сечения [27].

В настоящем исследовании высоко рисковый класс развития поражения базальных ганглиев с уровнем риска 55,6% определялся на основе комбинации факторов «Состояние при рождении тяжёлое» и «Осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии». Прогностное качество построенной модели имело средний уровень.

При анализе поражения таламуса лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков от 31,6% до 50,0% являлись «Судороги», «Синдром угнетения» и «Длительный безводный промежуток». На основе метода деревьев решений для целевого показателя «Поражение таламуса» был определён высоко рисковый класс с уровнем риска 60,0% на основе комбинации факторов «Состояние при рождении (Тяжёлое)» и «Судороги». Прогностное качество построенной модели имело высокий уровень.

Средний и высокий уровень прогностного качества построенных статистических моделей предполагает возможность их использования в рутинной практике для формирования групп риска по развитию гипоксии-ишемии и как показаний к проведению МРТ-исследования, а также для создания в перспективе более сложных диагностических алгоритмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей группе детей с перинатальными гипоксически-ишемическими изменениям и в мозге (по данным МРТ) поражения базальных ганглиев отмечены в 11,6%, поражения таламуса – в 7,9% случаев. Поражения базальных ганглиев не всегда сопровождаются поражениями таламуса, и поражения таламуса встречаются реже.

Судороги, синдром угнетения, длительный безводный промежуток, тяжёлое состояние при рождении, осложненность анамнеза матери по соматической инфекционной патологии, осложненность акушерско-гинекологического анамнеза и осложненность анамнеза матери по соматической неинфекционной патологии достоверно влияют на риск поражения базальных ганглиев и таламуса. Для поражений таламуса характерно несколько меньшее влияние осложненности акушерско-гинекологического

анамнеза и несколько большее – осложненность анамнеза по соматической инфекционной патологии.

Риски поражения базальных ганглиев наиболее велики при сочетании неонатальных судорог, синдрома угнетения и наличия в анамнезе длительного безводного промежутка. Риски поражения таламуса наиболее велики при сочетании тяжёлого состояния при рождении с неонатальными судорогами.

Выделенные статистически значимые факторы риска могут быть полезны при использовании в ру-

тинной неонатологической практике. На их основе возможно формирование групп риска по тяжёлому гипоксически-ишемическому поражению головного мозга и по более пристальному наблюдению за постнатальным развитием детей с целью своевременной диагностики и назначения эффективного восстановительного лечения. Также возможно использование их в построении алгоритмов работы с большими базами данных.

Литература [References]

- Masahiro Hayakawa, Yushilto, Shigeru Saito, Nobuaki Mitsuda, Sigeharu Hosono, Hitoshi Yoda, Kazutoshi Cho, Katsufumi Otsuki, Satoshi Ibara, Katsuo Terui, Kouji Masumoto, Takeshi Murakoshi, Akihito Nakai, Mamoru Tanaka, Tomohiko Nakamura. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int*. 2014 Apr;56(2):215-21. <https://doi.org/10.1111/ped.12233>
- Futrakul S., Praisuwanna P., Thaitumyanon P. Risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborn infants. *J Med Assoc Thai*. 2006 Mar;89(3):322-8.
- Antti Juhani Kukka, Sara Waheddoost, Nick Brown, Helena Litorp, Johan Wrammert, Ashish Kc. Incidence and outcomes of intrapartum-related neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022 Dec;7(12):e010294. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-010294>
- M A AlShehri, W A Eid. Risk factors for development of hypoxic-ischemic encephalopathy in Abha City-southwestern Saudi Arabia. *Afr J Med Med Sci*. 2005 Sep;34(3):207-12.
- Sanja Ristovska, Orhideja Stomnaroska, Dragan Danilovski. Hypoxic Is-chemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022 Apr 22;43(1):77-84. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2022-0013>
- Anna Locatelli, Laura Lambicchi, Maddalena Incerti, Francesca Bonati, Massimo Ferdico, Silvia Malguzzi, Ferruccio Torcasio, Patrizia Calzi, Tiziana Varisco, Giuseppe Paterlini. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Mar 30;20(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02876-1>
- Rani A Bashir, Sakeer Vayaltrikkovil, Liza Espinoza, Leigh Irvine, James Scott, Khorshid Mohammad. Prevalence and Characteristics of Intracranial Hemorrhages in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2018 Jun;35(7):676-681. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608927>
- Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol*. 2006;36(7):582-592. <https://doi.org/10.1007/s00247-006-0164-8>
- Akudo Okerefor, Joanna Allsop, Serena J Counsell, Julie Fitzpatrick, Denis Azzopardi, Mary A Rutherford, Frances M Cowan. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):906-14. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0770>
- Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, Glidden DV, Deming D, Partridge JC, Wu YW, Ashwal S, Ferriero DM. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2005;146:453-460.
- Mary Rutherford & Miriam Martinez Biarge & Joanna Allsop & Serena Counsell & Frances Cowan. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 146:453-460 [PubMed: 15812446. MRI of perinatal brain injury *Pediatr Radiol* (2010) 40:819-833. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1620-z>
- Shamik B Trivedi, Zachary A Vesoulis, Rakesh Rao, Steve M Liao, Joshua S Shimony, Robert C McKinstry, Amit M Mathur. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol*. 2017 Oct;47(11):1491-1499. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3893-y>
- Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics*. 2006;26 Suppl 1:S159-172. <https://doi.org/10.1148/rg.26si065504>
- Mercuri E, Cowan F, Rutherford M et al. Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:F67-74.
- Mercuri E, Rutherford M, Barnett A et al. MRI lesions and infants with neonatal encephalopathy. Is the Apgar score predictive? *Neuropediatrics*. 2002;33:150-156.
- Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361:713-714.
- Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2005;146:453-460.
- deVries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 16:216-225.
- Foran A, Cinnante C, Groves AM et al. Patterns of brain injury and outcome in term neonates presenting with postnatal collapse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:F168-177.
- Cheong JL, Cowan FM. Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:267-271.
- Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*. 2008;121:906-914.
- Rui-Hua Ba, Jian Mao [Correlation between magnetic resonance imaging score and clinical grading in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy] [Article in Chinese] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018 Feb;20(2):83-90. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2018.02.001>
- Logitharajah P, Rutherford M, Cowan F. Hypoxic-ischaemic encephalopathy in the preterm infant: antecedent factors, brain imaging and outcome. *Pediatr Res*. 2009;66:222-229.
- Sirgiovanni I, Patel A, Allsop J et al. (2010) Patterns of brain injury in neonates presenting with encephalopathy following a history of decreased fetal movements. Abstract 753398, PAS Vancouver May 1-4.
- Rutherford M. The asphyxiated term infant. In: TMR of the neonatal brain. Rutherford M (ed.), W.B. Saunders, London-Toronto. 2002;99-128.
- Valk J, Vermeulen RJ, van der Knaap MS. Post-hypoxic-ischemic encephalopathy of neonates. In: Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. van der Knaap MS, Valk J. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005; 718-48.

- 26 Yen-Kuang Lin, Seok Hwang-Bo, Yu-Mi Seo, Young-Ah Youn. Clinical seizures and unfavorable brain MRI patterns in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy *Medicine* (Baltimore). 2021 Mar 26;100(12):e25118. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025118>
- 27 SudhinThayyil, PaoloMontaldo, VaisakhKrishnan, PhoebeVain, StutiPant, PeterJLally, PrathikBandiya, NaveenBenkappa, ChinnathambiNKamalaratnam, RemaChandramohan, SwatiManerker, JayshreeMondkar, IsmatJahan, SadekaCMoni, MohammadShahidullah, RanmaliRodrigo, SamanmaliSumanasena, RadhikaSujatha, ConstanceBurgod, ReemaGaregrat, MunirahMazlan, IsmitaChettri, SathyanathanBabuPeter, AnaghaRJoshi, RaviSwamy, KlingChong, RonitRPressler, PaulBassett, SeethaShankaran. Whole-Body Hypothermia, Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers, and Outcomes in Neonates With Moderate or Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Born at Tertiary Care Centers vs Other Facilities: A Nested Study Within a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 May; 6(5): e2312152. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.12152>

Авторская справка

Соколов Павел Леонидович

Д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого.

ORCID 0000-0002-0625-1404; psok.sci@gmail.com

Вклад автора: поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка, подготовка иллюстраций, написание текста.

Романов Павел Анатольевич

Заведующий отделением лучевой диагностики, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого.

ORCID 0000-0002-1898-7769; npc_romanov@mail.ru

Вклад автора: поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка, подготовка иллюстраций, написание текста.

Крапивкин Алексей Игорьевич

Д-р мед. наук, директор, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.

ORCID 0000-0002-4653-9867; KrapivkinAI@zdrav.mos.ru

Вклад автора: дизайн работы, научное редактирование текста.

Шолохова Наталия Александровна

Д-р мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики, Детская городская клиническая больница святого Владимира; профессор кафедры лучевой диагностики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

ORCID 0000-0002-0412-4938; sholohova@bk.ru

Вклад автора: дизайн работы, научное редактирование текста.

Кислова Наталия Игоревна

Младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», магистр кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

ORCID 0009-0005-5229-1131; KislovaNI@zdrav.mos.ru

Вклад автора: подготовка текста работы, источников литературы.

Author's reference

Pavel L. Sokolov

Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children.

ORCID 0000-0002-0625-1404; psok.sci@gmail.com

Author's contributions: literature search and analysis, interpretation of study results, processing them, preparing illustrations, writing the text.

Pavel A. Romanov

Head of the Radiology Department, V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children.

ORCID 0000-0002-1898-7769; npc_romanov@mail.ru

Author's contributions: literature search and analysis, interpretation of study results, processing them, preparing illustrations, writing the text.

Aleksey I. Krapivkin

Dr. Sci. (Med.), Director, V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children; Professor, Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Institute of Maternal and Child Health, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

ORCID 0000-0002-4653-9867; KrapivkinAI@zdrav.mos.ru

Author's contributions: study design, scientific editing.

Nataliya A. Sholokhova

Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; Professor, Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

ORCID 0000-0002-0412-4938; sholohova@bk.ru

Author's contributions: study design, scientific editing.

Nataliya I. Kislova

Junior Researcher, State Budgetary Healthcare Institution "Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow Health Department," Master's Degree, Department of Public Health and Healthcare named after N.A. Semashko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

ORCID 0009-0005-5229-1131; KislovaNI@zdrav.mos.ru

Author's contribution: preparation of the manuscript and references.