

APJ 0259.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Мамедзаде Г.Т.¹, Курбанова Д.Ф.¹, Ибрагимова
Н.Ф.¹, Мустафаева К.Т.¹, Смирнова Е.Е.¹

1. НИИ Акушерства и гинекологии

Резюме

В обзорной статье приведены данные исследований, посвященных изучению взаимосвязи генетических и врожденных аномалий у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Отмечено, что нарушения неврологического развития стали наиболее важным сопутствующим заболеванием у новорожденных с врожденным пороком сердца. Идентификации потенциальных генетических модификаторов может способствовать более целенаправленной терапии для улучшения результатов и снижения заболеваемости.

Ключевые слова: новорожденные дети, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, генетические мутации, врожденный порок сердца

Неонатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) - это тяжелое заболевание, которое встречается у 1-8 новорожденных на 1000 рождений во всем мире и на долю которого приходится 23% всех неонатальных смертей [1]. Взаимосвязь между ГИЭ и сопутствующими генетическими или врожденными аномалиями сложна. У новорожденных с ГИЭ могут быть сопутствующие

заболевания, предрасполагающие к гипоксически-ишемическим повреждениям во время родов. Неясно, как генетические и врожденные аномалии влияют на результаты ГИЭ. В некоторых случаях основной генетический дефект может предрасполагать к развитию ГИЭ у ребенка в процессе родов. Альтернативно, причиной неонатальной энцефалопатии может быть генетическая или врожденная аномалия, которая, следовательно, может имитировать ГИЭ. Также возможно, что генетическая или врожденная аномалия предрасполагает ребенка к развитию гипоксии, а также является причиной неонатальной энцефалопатии, не зависящей от гипоксически-ишемического процесса. Наконец, в некоторых случаях генетическая или врожденная аномалия и гипоксия могут быть совершенно не связаны [2].

A.S. Morell et al. [2] представили результаты исследования новорожденных с ГИЭ, которые прошли генетическое тестирование при наличии клинических показаний. Дети с известными генетическими или врожденными аномалиями были исключены. Первичный результат, т.е. смерть или нарушение нервно-психического развития, определялся в возрасте двух лет с помощью стандартизированного неврологического обследования, шкалы развития младенцев Бейли, третье издание (BSID-III), и шкалы классификации общей моторики. Вторичные результаты включали детский церебральный паралич и показатели двигательных, когнитивных и языковых способностей по шкале BSID-III в возрасте двух лет. Из 500 младенцев с ГИЭ у 24 (5%)

была диагностирована генетическая ($n = 15$) или врожденная ($n=14$) аномалия. У новорожденных с генетическими или врожденными аномалиями и без них наблюдались схожие показатели тяжелой энцефалопатии и результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Однако у новорожденных с генетическими или врожденными аномалиями вероятность смерти или нарушение нервно-психического развития была выше (75% против 50%, $P = 0,02$). Среди выживших у тех, у кого была генетическая или врожденная аномалия, чаще диагностировали детский церебральный паралич (32% против 13%, $P = 0,02$), и у них были более низкие баллы BSID-III во всех трех областях, чем у выживших после ГИЭ без таких аномалий. По данным авторов, дисгенезия головного мозга была наиболее распространенной врожденной аномалией в исследуемой когорте и наблюдалась у шести из 473 человек (1,3%) новорожденных [2]. В то же время, крупное проспективное исследование случайных результатов МРТ головного мозга у детей показало, что у 20 из 11 679 (0,2%) здоровых детей в возрасте от девяти до 10 лет были выявлены пороки развития головного мозга, вентрикуломегалия или гипоплазия мозжечка [3]. Сравнение с этим показателем за прошлые годы позволило A.S. Morell et al.[2] предположить, что дисгенезия головного мозга может быть связана с повышенным риском ГИЭ.

У новорожденных с диагнозом ГИЭ наличие генетической или врожденной аномалии может быть незаметным при рождении или даже в первые дни жизни. Результаты A.S. Morell et al.[2] показывают, что клиницистам, ухаживающим за новорожденными с ГИЭ, важно узнавать

о генетических нарушениях в семейном анамнезе и иметь низкий порог для проведения генетического тестирования при выявлении дисморфологических особенностей или серьезных органических аномалий. Растущая доступность быстрого секвенирования всего экзона и всего генома также может привести к повышению эффективности идентификации о генетических факторах, влияющих на развитие нервной системы у детей с ГИЭ. Для выявления скрытых генетических дефектов T.U.J. Bruun et al. [4] в проспективном когортном исследовании применили полноэкзомное секвенирование (whole-exome sequencing - WES) у доношенных новорожденных с неонатальной энцефалопатией. В исследование были включены 19 доношенные новорожденные с неонатальной энцефалопатией и без перинатальной асфиксии в анамнезе. WES был выполнен с использованием ДНК у 14 пациентов и обоих родителей. Авторами был подтвержден генетический диагноз у пяти пациентов (36%): эпилептическая энцефалопатия, связанная с аутосомно-доминантными вариантами de novo в SCN2A (p.Met154Val), KCNQ2 (p.Asp212Tyr) и GNAO1 (p.Gly40Arg); дефицит синтетазы липоевой кислоты из-за сложных гетерозиготных вариантов в LIAS (p.Ala253Pro и p.His236Gln); и энцефалопатия, связанная с X-сцепленным вариантом CUL4B (p.Asn211Ser). Авторы пришли к выводу, что WES помогает при постановке генетического диагноза неонатальной энцефалопатии и/или судорог и повреждений головного мозга и считают, что это расширит наше понимание и,

возможно, позволит разработать стратегии целенаправленного нейропротекторного лечения.

Сопутствующий диагноз основной генетической или врожденной аномалии имеет важные прогностические последствия для новорожденных с ГИЭ и неонатальной энцефалопатией, поскольку они предвещают более высокий риск неблагоприятных исходов. Так, по данным исследования A.S. Morell et al. [2], среди новорожденных с ГИЭ у 5% была диагностирована генетическая или врожденная аномалия. Несмотря на схожие клинические маркеры тяжести ГИЭ, у детей с ГИЭ и генетической или врожденной аномалией наблюдались худшие результаты неврологического развития, чем у новорожденных только с ГИЭ.

C.M. Parobek et al. [5] предположили, что у некоторых новорожденных с ГИЭ имеются генетические нарушения, напоминающие энцефалопатию. По данным авторов, в 25% случаев у пациентов с ГИЭ диагностировано генетическое заболевание.

K.E. Woodward et al. [6] предположили, что у пациентов с ГИЭ могут быть мутации в генах восприимчивости, особенно в путях энергетического метаболизма, повышающие риск церебральной энергетической недостаточности во время родов, особенно при отсутствии классических факторов риска перинатальной асфиксии. Авторы ретроспективно изучили распространенность генетических мутаций в когорте доношенных детей, у которых была диагностирована ГИЭ, с использованием установленных клинических и лабораторных критериев [7]. В рамках этой когорты авторы

выделили подгруппу пациентов, у которых были клинические признаки ГИЭ, но не было существенных факторов риска асфиксии, в основе этого лежали генетические мутации. Эти данные подчеркивают важность тщательного изучения анамнеза и клинической картины новорожденных, у которых первоначально была диагностирована ГИЭ, и дальнейшего изучения возможных вторичных или провоцирующих причин, если они не были устранены. Также в исследовании K.E. Woodward et al.

[6] были выявлены пациенты с различными этиологиями, способствующими развитию неонатальной энцефалопатии. Хотя патофизиологию, лежащую в ее основе, трудно полностью понять, авторы отмечают, что эти пациенты гипотетически делятся на 2 различные категории. Первая группа - это пациенты, имитирующие ГИЭ, у которых неонатальная энцефалопатия имитировала перинатальную асфиксию, несмотря на отсутствие типичных стрессовых факторов при рождении. Затем может быть поставлен вопрос о том, что терапевтическая гипотермия вряд ли принесет пользу этим пациентам, поскольку не было случайной асфиксии, и, следовательно, существует сомнительная необходимость в предотвращении вторичного повреждения нейронов. Поскольку терапевтическая гипотермия может привести к значительным побочным эффектам и нежелательным явлениям, продолжение ее применения может, при отсутствии показаний (ГИЭ средней и тяжелой степени), привести к ухудшению исходов. Вторая группа включает тех пациентов, которые могут быть более уязвимы к асфиксии при

нормальных условиях родов из-за предрасположенности клеток к энергетическому сбою в результате специфических генетических мутаций. При бескислородном повреждении головного мозга происходит хорошо описанный физиологический каскад, приводящий к клеточной дисфункции и смерти [8]. Описанные механизмы включают отказ ионных каналов, активацию нейромедиаторов, дисфункцию митохондрий, нейровоспаление и активацию путей апоптоза [8]. Многие генетические мутации, выявленные в исследовании K.E. Woodward et al. [6], играют определенную роль в клеточном энергетическом каскаде, что позволило авторам предположить, что пациенты второй группы более подвержены энергетическому сбою при нормальных условиях родов. У таких пациентов также может быть более тяжелая ГИЭ, чем можно ожидать, из-за более выраженной клеточной энергетической недостаточности, даже при незначительных факторах риска. Одна из групп генетических мутаций, выявленных в ходе исследования K.E. Woodward et al. [6], относилась к широкой категории каналопатий. У 1 пациента была обнаружена мутация в KCNQ2, калиевом канале, управляемом напряжением, который, как сообщалось ранее, имитирует ГИЭ [1, 4]. Он хорошо известен при различных типах эпилепсии из-за его влияния на повышенную возбудимость, как при доброкачественных, так и при тяжелых формах клинических фенотипах [9]. Хотя роль мутации KCNQ2 в энергетической недостаточности недостаточно описана, роль калия в энергетической недостаточности предполагает, что он

потенциально может способствовать развитию ГИЭ. Это также может внести путаницу в классификацию ГИЭ, вызванной судорогами, как диагностического средства, имитирующего их. Эпилептические энцефалопатии, вызванные мутациями KCNQ2, хорошо поддаются лечению блокаторами натриевых каналов, которые не являются типичным средством выбора при неонатальных судорогах при рождении, и более раннее выявление этой мутации могло бы привести к более своевременному купированию приступов, учитывая, что пациент был невосприимчив ко всем начальным методам лечения [10]. У другого пациента тестирование выявило мутацию в SCN9A, натриевом канале, управляемом напряжением, который, как известно, вызывает целый спектр фенотипов, включая неонатальную эпилептическую энцефалопатию [11]. Хотя четкой причинно-следственной связи с ГИЭ нет, ее роль в энергетической недостаточности представляется вероятной, учитывая роль потока натрия в клеточной коммуникации и стабилизации мембранного потенциала. Кроме того, своевременное выявление этого диагноза могло бы привести к более раннему контролю над приступами, учитывая известную эффективность блокаторов натриевых каналов [11]. K.E. Woodward et al. [6] отмечают, что контроль над приступами улучшился после того, как этому пациенту была назначена противосудорожная медикаментозная терапия. Помимо этого, авторы сообщают о множестве других каналопатий, связанных с ГИЭ, которые как имитируют клинические симптомы, так и потенциально повышают восприимчивость к ним.

K.E. Woodward et al. [6] идентифицировали 3 гена-кандидата, которые могут быть связаны с ГИЭ. Первым из них является CDKL5, представляющий собой протеинкиназу, которая отвечает за формирование, рост, миграцию нейронов, деление клеток и синаптическую функцию и часто ассоциируется с неонатальными эпилептическими энцефалопатиями. Вторым является ISY1, который является фактором сплайсинга премРНК [12]. В нем нет значительного количества сообщений о случаях, связанных с неврологическими ассоциациями; таким образом, клиническое значение этого явления неизвестно. Третьим является KIF1A, который способствует антероградному переносу предшественников синаптических пузырьков вдоль аксонов, и о нем сообщалось у пациентов с судорогами и энцефалопатией, а также со спектром других заболеваний центральной и периферической нервной системы [13, 14]. Еще 3 гена были идентифицированы в когорте новорожденных с ГИЭ, включая CFTR (регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе), CYP21A1 (член 2 подсемейства А семейства 21 цитохрома P450) и NRHP1. CFTR является регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе, мутации которого наиболее хорошо описаны при муковисцидозе. Он отвечает за проведение хлорида через эпителиальные клетки. Несмотря на то, что он преимущественно экспрессируется в тканях легких и поджелудочной железы, также было показано, что он модулирует активность нейронов как в центральной, так и в

периферической нервной системе, экспрессия которых меняется в процессе эмбриогенеза и на протяжении всего развития [15]. NRHP1 кодирует нефроцистин 1, который играет важную роль в цилиарной проекции. Эта функция ресничек необходима для развития и функционирования головного мозга, почек, глаз и дыхательных путей. CYP21A кодирует 21-гидроксилазу, фермент CYP450, участвующий в синтезе альдостерона, кортизола и стероидных гормонов, дефицит которых вызывает врожденную гиперплазию надпочечников. Сообщалось о вовлечении центральной нервной системы (ЦНС) при врожденной гиперплазии надпочечников, которая, в частности, свидетельствует об аномалиях белого вещества и предполагает связь с демиелинизирующим заболеванием. Одним из важнейших патофизиологических факторов является то, как гипоксия и охлаждение могут повлиять на пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников. Гипоксия может спровоцировать острую энцефалопатию во время надпочечниковых кризов, обычно из-за усиления отека мозга. К дополнительным генетическим модификаторам здоровья мозга относятся те, которые участвуют в клеточном метаболизме. У одного пациента была обнаружена генетическая аномалия, кодирующая пируватдегидрогеназу, фермент, ответственный за превращение пирувата в ацетил-КоА. Когда этот механизм выходит из строя, происходит накопление лактата, что приводит к неспособности глюкозы вступать в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) для выработки АТФ, что потенциально

может привести к развитию ГИЭ [16]. Исследование показало, что у пациентов с дефицитом пируватдегидрогеназы обостряется вторичная энергетическая недостаточность после провоцирующего ишемического события. В частности, активность фермента пируватдегидрогеназы снижается в избирательно уязвимых нейронах после ишемии головного мозга и реперфузии [6].

Нарушения неврологического развития стали наиболее важным сопутствующим заболеванием у новорожденных с врожденным пороком сердца (ВПС). Наиболее пораженными структурами (верхний и нижний продольные пучки, нижний затылочно-лобный пучок и прямой пучок) являются кортикокортикальные тракты, которые быстро развиваются в III триместре беременности, во время развития аномалий головного мозга у плода с ВПС. Эти участки играют решающую роль в специфическом нейрокогнитивном дефиците, выявляемом у детей с ВПС. Результаты микроструктурной МРТ указывают на аномалии развития аксонов и миелина и согласуются с механизмами, выявленными у недоношенных детей. Таким образом, концепция раннего деструктивного влияния, приводящее к постоянным нарушениям развития, поддерживается у младенцев с ВПС, а также у недоношенных детей [17]

Ch.J. Kelly et al. [18] в проспективном наблюдательном исследовании изучили тяжесть поражений головного мозга у новорожденных с ВПС до операции, а также изучили клинические факторы, связанные с травмой. 70 новорожденных с критическим или тяжелым ВПС прошли МРТ головного мозга перед операцией. Результаты

исследования показали, что поражения головного мозга наблюдались у 39% пациентов. Повреждение белого вещества и субдуральное кровоизлияние без эффекта массажа выявлено у 33% соответственно, кровоизлияние в мозжечок - у 9% и артериальный ишемический инсульт - у 4%. Повреждение белого вещества было широко распространено по всему мозгу, особенно в лобном белом веществе, зрительных нервах и коронарных лучах. В 48% случаев повреждение белого вещества демонстрировало ограниченную диффузию. Артериальный ишемический инсульт наблюдался только у новорожденных детей с транспозицией магистральных артерий. Авторы заключают, что поражения головного мозга у новорожденных с ВПС до операции встречаются часто [18].

R. Stegeman et al. [19] оценили связь между развитием мозга новорожденного и травмой с ранними двигательными исходами у новорожденных с критическим ВПС и пришли к выводу, что развитие и травмы головного мозга в неонатальном периоде связаны с меньшим количеством благоприятных ранних моторных результатов. Менее благоприятные двигательные исходы в раннем возрасте у детей с критическим ВПС связаны с задержкой развития головного мозга у новорожденных и приобретенной травмой головного мозга. Задержка развития коркового серого вещества и мозжечка связана с ухудшением мелкой моторики. Повреждение белого вещества и артериальный ишемический инсульт с вовлечением кортикоспинального тракта повышают риск неблагоприятного развития моторики и

детского церебрального паралича. Это исследование подтверждает полезность МРТ головного мозга новорожденных в качестве связующего биомаркера для определения ранних двигательных исходов и, таким образом, вмешательства на ранней стадии для предотвращения более поздних двигательных проблем. По мнению авторов, необходимо дополнительно оценить эффективность МРТ головного мозга при повторных операциях на сердце [19].

З.Ж. Рахманкулова и соавт. [20] изучили и сравнили структуру патологических состояний у новорожденных с ГИЭ, ассоциированной с ВПС, и у новорожденных детей с ГИЭ без ВПС и выявили, что среди сопутствующих заболеваний чаще встречаются инфекционно-воспалительные заболевания и задержка внутриутробная развития.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные немногочисленных исследований свидетельствуют о важности идентификации потенциальных генетических модификаторов, которые часто упускаются из виду из-за незначительных различий в клинической картине и течения заболевания, так как она может способствовать более целенаправленной терапии для улучшения результатов и снижения заболеваемости. Выявление специфических мутаций может также привести к более раннему скринингу на поражение других органов. Ряд исследований показали частую встречаемость ГИЭ у новорожденных с ВПС. Мы считаем, что это является актуальным для нашей республики, где наблюдается нередкая

распространенность ВПС среди новорожденных.

Литература

1. Yang L, Chen X, Liu X, et al. Clinical features and underlying genetic causes in neonatal encephalopathy: a large cohort study. *Clin Genet.* 2020;98:365e373.
2. Morell A.S., Monsell S.E., Cornet M-C., Heagerty P.J., Juul S.E., Wu Y.W. et al. Genetic and Congenital Anomalies in Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Neurology.* 2024; 154: 44–50. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.02.007.
3. Li Y., Thompson W.K., Reuter C., Nillo R., Jernigan T., Dale A., et al. Rates of Incidental Findings in Brain Magnetic Resonance Imaging in Children. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):578-587. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0306.
4. Bruun TUJ, DesRoches CL, Wilson D, Chau V, Nakagawa T, Yamasaki M, Hasegawa S, Fukao T, Marshall C, Mercimek-Andrews S. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing. *Genet Med.* 2018 Apr;20(5):486-494. doi: 10.1038/gim.2017.129.
5. Parobek C.M., Zemet R., Shanahan M.A., Burnett B.A., Mizerik E., Rosenfeld J.A., et al. Clinical exome sequencing uncovers genetic disorders in neonates with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy: A retrospective analysis. *Clin Genet.* 2024;106(1):95-101. doi: 10.1111/cge.14522.
6. Woodward KE, Murthy P, Mineyko A, Mohammad K, Esser MJ. Identifying Genetic Susceptibility in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Retrospective Case Series. *J Child Neurol.*

- 2023;38(1-2):16-24. doi: 10.1177/08830738221147805.
7. Lemyre B., Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2018;23(4):285-291. doi: 10.1093/pch/pxy028.
8. Allen K.A., Brandon D.H. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11(3):125-133. doi: 10.1053/j.nainr.2011.07.004.
9. Weckhuysen S., Ivanovic V., Hendrickx R., Van Coster R., Hjalgrim H., Møller R.S., et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology*. 2013;81(19):1697-703. doi: 10.1212/01.wnl.0000435296.72400.a1.
10. Kuersten M., Tacke M., Gerstl L., Hoelz H., Stülpnagel C.V., Borggraefe I. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: A systematic review. *Eur J Med Genet*. 2020;63(1):103628. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.02.001.
11. Zhang S., Zhang Z., Shen Y., Zhu Y., Du K., Guo J., et al. SCN9A Epileptic Encephalopathy Mutations Display a Gain-of-function Phenotype and Distinct Sensitivity to Oxcarbazepine. *Neurosci Bull*. 2020;36(1):11-24. doi: 10.1007/s12264-019-00413-5.
12. Jaiswal A.S., Williamson E.A., Srinivasan G., Kong K., Lomelino C.L., McKenna R. et al. The splicing component ISY1 regulates APE1 in base excision repair. *DNA Repair*. 2020;86:102769. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102769.
13. Guo Y., Chen Y., Yang M., Xu X., Lin Z., Ma J., et al. A Rare KIF1A Missense Mutation Enhances Synaptic Function and Increases Seizure Activity. *Front Genet*. 2020;11:61. doi: 10.3389/fgene.2020.00061.
14. Nemani T., Steel D., Kaliakatsos M., DeVile C., Ververi A., Scott R., et al. KIF1A-related disorders in children: A wide spectrum of central and peripheral nervous system involvement. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(2):117-124. doi: 10.1111/jns.12368.
15. Marcorelles P., Friocourt G., Uguen A., Ledé F., Férec C., Laquerrière A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR) expression in the developing human brain: comparative immunohistochemical study between patients with normal and mutated CFTR. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(11):791-801. doi: 10.1369/0022155414546190.
16. Prasad C., Rupar T., Prasad A.N. Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy. *Brain Dev*. 2011;33(10):856-65. doi: 10.1016/j.braindev.2011.08.003.
17. Volpe J.J. Encephalopathy of Congenital Heart Disease – Destructive and Developmental Effects Intertwined. *The Journal of Pediatrics*. 2014; 164(5):962 – 965. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.002
18. Kelly Ch.J., Arulkumaran S., Pereira C.T., Cordero-Grande L., Hughes E.J., Teixeira R.P.A.G. et al. Neuroimaging findings in newborns with congenital heart disease prior to surgery: an observational study. *Arch Dis Child* 2019;104:1042–1048. doi:10.1136/archdischild-2018-314822.
19. Stegeman R., Sprong M.C.A., Breur J.M.P.J., Groenendaal F., de Vries L.S., Haas F., et al. Early motor outcomes in infants with critical congenital heart disease are related to neonatal brain development and brain injury. *Developmental Medicine & Child Neurology*/ 2022; 64(2):192-199. doi: 10.1111/dmcn.15024
20. Рахманкулова З.Ж., Файзиева З.Б., Ходжамова Н.К., Алангова М.З. Характеристика патологических состояний у новорожденных с

гипоксически-ишемической энцефалопатией, ассоциированной с ВПС. Российский педиатрический журнал. 2022;3(1):253.

THE PREVALENCE OF GENETIC AND CONGENITAL ABNORMALITIES IN NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Mamedzade G.T., Kurbanova D.F., Ibrahimova N.F., Smirnova E.E., Mustafaeva K.T

Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Abstract

The review article presents research data on the relationship between genetic and congenital abnormalities in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. It is noted that disorders of neurological development have become the most important concomitant disease in newborns with congenital heart disease. Identification of potential genetic modifiers may facilitate more targeted therapies to improve outcomes and reduce morbidity.

Keywords: newborn children, hypoxic-ischemic encephalopathy, genetic mutations, congenital heart disease

YENİ DOĞULMUŞ UŞAQLARDA HİPOKSİK-İŞEMİK ENSEFALOPATİYA İLƏ GENETİK VƏ DOĞUŞDAN OLAN ANOMALİYALARIN YAYILMASI

Mamedzade G.T., Kurbanova D.F., Ibrahimova N.F., Smirnova Y.Y., Mustafayeva K.T.

Xülasə

Bu nəzərdən keçirmə məqaləsində yeni doğulmuşlarda hipoksik-işemik ensefalopatiya ilə genetik və doğuşdan olan anomaliyaların qarşılıqlı əlaqəsini öyrənən tədqiqatların məlumatları təqdim olunur. Qeyd olunur ki, nevroloji inkişaf pozuntuları doğuşdan gələn ürək qüsuru olan yeni doğulmuşlarda ən mühüm müşayiət edən xəstəlik halına gəlib. Potensial genetik modifikatorların identifikasiyası nəticələrin yaxşılaşdırılması və xəstəlik hallarının azaldılması üçün daha məqsədli terapiyaya kömək edə bilər. **Açar sözlər:** yeni doğulmuş uşaqlar, hipoksik-işemik ensefalopatiya, genetik mutasiyalar, doğuşdan gələn ürək qüsuru