Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 8, вып. 2, с. 63-69
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 8, issue 2, pp. 63-69
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных

© А.М. АНУРЬЕВ, В.И. ГОРБАЧЕВ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

Резюме

Одной из главных причин церебральной дисфункции у недоношенных новорожденных является гипоксия. Высокая смертность и пожизненная инвалидизация у этих детей — частый результат неонатального гипоксического повреждения головного мозга. В статье представлены данные по распространенности неврологических заболеваний, возникших в перинатальном периоде, отмечены ключевые этиологические факторы, приводящие к гипоксии как в интранатальном, так и в раннем постнатальном периоде. Подробно описан патогенез гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных новорожденных. Рассмотрены система глутатиона, защищающая от процессов перекисного окисления липидов, глутамат-кальциевый каскад и опосредованная им эксайтотоксичность, а также процессы некроза и апоптоза нервных клеток. Отмечены преимущества и недостатки современных методов диагностики церебральных повреждений, а также проанализированы принципы терапии данных нарушений.

Ключевые слова: *гипоксически-ишемическая энцефалопатия, недоношенные новорожденные, церебральные нарушения, гипоксия.*

Информация об авторах:
Анурьев А.М. — https://orcid.org/0000-0002-6724-5067; e-mail: anurev.lesha@mail.ru
Горбачев В.И. — **https://orcid.org/0000-0001-6278-9332**

Как цитировать:
Анурьев А.М., Горбачев В.И. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8 вып. 2):63-69. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263

Hypoxic-ischemic brain damage in premature newborns

© A.M. ANURIEV, V.I. GORBACHEV

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

Abstract

One of the main causes of cerebral dysfunction in premature newborns is hypoxia. High mortality and lifelong morbidity in these children is a frequent result of neonatal hypoxic brain damage. The article presents some data on the prevalence of neurological diseases that have arisen in the perinatal period, and highlights the key etiological factors leading to hypoxia in both the intranatal and early postnatal periods. The pathogenesis of hypoxic-ischemic brain lesions in premature infants is described in detail. At the same time, more careful consideration is given to the glutathione system, which protects against lipid peroxidation, the glutamate-calcium cascade, and the excitotoxicity mediated by it, as well as the processes of necrosis and apoptosis of nerve cells. The advantages and disadvantages of modern methods for diagnosing cerebral lesions are noted, and the principles of treatment of these disorders are analyzed.

Keywords: *hypoxic-ischemic encephalopathy, premature newborns, cerebral disorders, hypoxia.*

Information about the authors:
Anuriev A.M.— https://orcid.org/0000-0002-6724-5067; e-mail: anurev.lesha@mail.ru
Gorbachev V.I. —

To cite this article:
Anuriev AM, Gorbachev VI. Hypoxic-ischemic brain damage in premature newborns. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 vyp. 2):63-69. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263

Автор, ответственный за переписку: — Анурьев Алексей Михайлович — e-mail: anurev.lesha@mail.ru

Corresponding author: — Anuriev A.M. — e-mail: anurev.lesha@mail.ru

Преждевременные роды являются главной причиной младенческой смертности и серьезным фактором утраты человеческого потенциала выживших детей в течение последующей жизни. По данным зарубежных авторов, во всем мире ежегодно рождаются несколько миллионов детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) [1]. В США 90% из 65 000 новорожденных младенцев с ОНМТ переживают неонатальный период из-за больших успехов в интенсивной терапии, однако у 5—10% этих детей позже обнаруживают детский церебральный паралич [2].

Внедрение современных медицинских технологий в последнее десятилетие отмечено снижением перинатальной и младенческой смертности. Вместе с тем повышение коэффициента выживаемости детей с ОНМТ и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении влечет за собой повышение заболеваемости и формирование ранней инвалидности [3]. Среди причин детской инвалидности патология нервной системы занимает первое место, а вклад перинатальных поражений достигает 60—80% всех неврологических заболеваний [4]. В России ежегодно из числа освидетельствованных инвалидов с детства признаются трудоспособными не более 2,5—5% по сравнению с 50% за рубежом [5].

Среди факторов, неблагоприятно влияющих на антенатальный период, большое значение имеет нарушение маточно-плацентарного кровообращения, причиной которого могут быть как экстрагенитальная, так и соматическая патология матери [6]. Нарушения маточно-плацентарного кровотока в свою очередь приводят к развитию гипоксии, являющейся центральным звеном патогенеза антенатального повреждения плода, и в первую очередь центральной нервной системы (ЦНС). В работах многих авторов установлен целый комплекс физиологических приспособительных реакций плода к неблагоприятным условиям развития, в частности к гипоксии [7—10]. Однако информации о биохимическом статусе нервной ткани плода и новорожденного при данной патологии недостаточно. Большой интерес в этом плане представляет изучение метаболизма глюкозы, особенностей свободнорадикального окисления и обмена глутамата, процессов некроза и апоптоза.

Внутриутробно плод находится в состоянии гипоксии, однако эта среда для него является физиологической, более того, на ранних этапах эмбрионального периода она необходима для нормальной дифференцировки клеток. Оксигенация плода зависит от градиентов парциального давления кислорода между материнской и плацентарной кровью, плодной кровью и плодной тканью. Известно, что в первые недели после зачатия в эмбриональном периоде уровень парциального давления кислорода (pO_2) чрезвычайно низок и составляет около 18—20 мм рт.ст. Предположительно, это необходимо для защиты эмбриона, который очень чувствителен к повреждающему действию реактивных форм кислорода [11]. Гипоксия в эмбриональном периоде вызывает ангиогенез и является предпосылкой для поддержания плюрипотентности стволовых клеток [12]. Примечательно, что в I триместре беременности эмбриональные стволовые клетки развиваются при уровне pO_2 около 10—15 мм рт.ст., тогда как в эндометрии pO_2 составляет около 25 мм рт.ст. Стволовые клетки демонстрируют более эффективный рост и дифференцировку при низких давлениях кислорода — 10—15 мм рт.ст. [13]. Длительная гипоксия будет стимулировать ангиогенез посредством транскрипционной и посттранскрипционной регуляции факторов роста: фактор роста эндотелия сосудов, эритропоэтин, фактор роста плаценты и ангиопоэтин1 [14].

Основным регулятором адаптивных ответов клетки на гипоксию является индуцированный гипоксией фактор1 (ИГФ-1), гетеродимерный транскрипционный фактор, включающий субъединицы (ИГФ-1α и ИГФ-1β). ИГФ-1α стабилизируется, когда концентрация кислорода ниже определенного критического порога, таким образом, накапливаясь в гипоксической среде. ИГФ-1β присутствует в ядре клетки, и в условиях гипоксии он димеризуется с ИГФ-1α, улучшая доставку кислорода в ткань [15, 16]. На 14—16-й неделе беременности pO_2 поднимается до стабильных значений 45—50 мм рт.ст. и сохраняется таковым до конца беременности. На поздних сроках беременности скорость пролиферации и дифференцировки клеток снижается [17, 18]. Процессы перекисного окисления липидов присутствуют с самого начала беременности, что способствует нормальному развитию плода. В конце I триместра физиологический окислительный стресс вызывает регрессию ворсинок, которые были сформированы на всей поверхности хорионического мешка, чтобы сформировать окончательную дискоидную плаценту [19]. Постнатальное увеличение концентрации кислорода вызывает всплеск образования его активных форм, при этом экспрессия антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, динамически увеличиваются в течение последних недель беременности. Аналогичным образом повышается доступность наиболее важных неферментативных антиоксидантов: глутатиона, гемоксигеназы, витаминов С и Е, β-каротинов и т.д. [20]. Недоношенный ребенок более подвержен риску свободнорадикального повреждения [21]. Считается, что использование высоких концентраций кислорода во время реанимации новорожденных вызывает гипероксемию. При этом была обнаружена значительная корреляция между окисленным глутатионом (GSSG), pO_2 и активностью ферментов окислительно-восстановительного цикла глутатиона [22, 23]. Многие заболевания, связанные с недоношенностью, такие как ретинопатия, бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковые кровоизлияния, связаны со свободнорадикальным повреждением в результате незрелости антиоксидантной системы недоношенных детей [24].

Нервная ткань является наиболее уязвимой при воздействии гипоксии. Гипоксия приводит к нарушению обмена кислорода и углекислоты, что в свою очередь вызывает метаболические расстройства и гемодинамические нарушения [25]. Известны следующие механизмы, лежащие в основе церебрального повреждения при гипоксии-ишемии: местные нарушения обмена макроэргических соединений, чрезмерное перекисное окисление липидов и нарушение Na^+/K^+-АТФазной активности, внеклеточное накопление K^+ и внутриклеточное накопление Ca^{2+}, внутриклеточный ацидоз, нарушение обмена нейротрансмиттеров [26]. Основные звенья гипоксически-ишемического стресса представлены P. Marro [27].

— Недостаток кислорода. Дефицит кислорода как акцептора электронов в тканях приводит к нарушению транспорта электронов в цикле Кребса и дыхательной цепи, восполнению энергии путем увеличения мозгового кровотока и анаэробного метаболизма [28].

— Глутамат-кальциевый каскад. Повышение концентрации глутамата активирует N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы, что сопровождается увеличением

внутриклеточного Ca^{2+} [29]. Нарушения в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме могут привести к дальнейшему накоплению внутриклеточного Ca^{2+}. Повышение концентрации Ca^{2+} внутри клетки способствует образованию свободных радикалов, что в свою очередь вызывает перекисное окисление липидов клеточной и внутриклеточной мембран. Наряду с этим накопление внутриклеточного Ca^{2+} закономерно сопровождается повышением его концентрации в ядре клетки. Избыток внутриядерного Ca^{2+} является фактором активации протоапоптотических генов, которые запускают генетически запрограммированную гибель клетки — апоптоз [30].

— Роль свободных радикалов. Гипоксия-ишемия вызывает неадекватное насыщение митохондриальной цитохромоксидазы, нарушение транспорта электронов в митохондриях, что приводит к повышению концентрации супероксид-аниона и поступлению свободных радикалов из митохондрий в цитоплазму [31]. Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} активирует NO-синтетазу, циклооксигеназу и липооксигеназу, что способствует образованию свободных радикалов. Их избыток приводит к дополнительному высвобождению возбуждающих аминокислот и активации NMDA-рецепторов [32].

— Факторы воспаления. Действие гипоксии — ишемии на микроглию способствует синтезу цитокинов, интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли α (TNFα) [33]. Активность ИЛ-1β сопровождается продукцией специфических протеаз и развитием апоптоза. Избыточное образование TNFα обладает прямым токсическим эффектом и вызывает сосудистую инфильтрацию с высвобождением цитотоксических факторов, активных форм кислорода и цитокинов [34].

— Роль оксида азота (NO). NO-синтетаза содержится в эндотелиальных клетках, астроцитах, нейронах. Существует 3 изоформы NO-синтетазы: нейронная (регулирует синаптогенез и ремоделирование и зависит от Ca^{2+}); эндотелиальная (регулирует сосудистый тонус, особенно вазодилатацию, и зависит от Ca^{2+}); индуцируемая (присутствует в макрофагах и астроцитах, индуцируется цитокинами, независима от Ca^{2+}) [35]. Активация NMDA-рецепторов вызывает продукцию нейронной NO-синтетазы, которая способствует образованию радикала оксида азота ($NO^{\cdot}$) и повреждению нейрональной ДНК [36].

— Апоптоз. Описанные выше процессы развиваются в первые минуты острой гипоксии, после чего включается механизм апоптоза [37]. Гипоксия через ряд звеньев патогенеза способствует накоплению внутриклеточного Ca^{2+}, активации эндонуклеаз, повреждению экспрессии генов. Это приводит к растормаживанию фагоцитарной активности глиальных клеток и нейронов, которые фагоцитируют поврежденный нейрон, вызывая уменьшение его размера и секвестрацию [38].

Наиболее значительные потери клеток нервной ткани развиваются спустя 2—6—48 ч после рождения, вследствие патологического окислительного стресса. В таких условиях в первые часы и сутки жизни после рождения у новорожденных, перенесших гипоксию, развивается выраженный дисбаланс в системе регуляции церебрального кровообращения, который обостряет течение ишемического процесса [39].

Особенностью недоношенных детей является незрелость антиоксидантной системы, поскольку физиологическое увеличение антиоксидантной способности происходит в конце беременности, именно поэтому они более подвержены воздействию окислительного стресса, особенно когда их состояние требует проведения респираторной терапии [40]. В связи с этим возникает необходимость изучения окислительного стресса у этих детей, в частности путем измерения продуктов перекисного окисления липидов и компонентов антиоксидантной системы.

Известно, что антиоксиданты обладают противовоспалительной активностью, а систему глутатиона рассматривают как критический фактор развития воспаления и иммунных ответов [41, 42]. Это подтверждается изменением уровня цитокинов, острофазных белков и глутатиона во время воспаления [43, 44]. Система глутатиона включает его формы, ряд ферментов его синтеза и катаболизма, и механизмы транспорта. Все эти компоненты вносят важный вклад в изменение глутатионового статуса [45].

Изучая классификацию церебральных поражений у новорожденных, необходимо отметить, что наиболее популярной у неонатологов является классификация гипоксической энцефалопатии по H. Sarnat и M. Sarnat [46]. Она объединяет клинические признаки церебральной ишемии и результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ). В данной классификации оцениваются основные показатели новорожденного: уровень сознания, нерво-мышечный статус, рефлексы, вегетативная функция, наличие судорог, ЭЭГ. В зависимости от выраженности церебральной дисфункции устанавливают I, II или III стадию энцефалопатии. Канадские неонатологи модифицировали классификацию Sarnat, дополнив ее расстройствами терморегуляции и исключив ЭЭГ и некоторые другие показатели [47]. Неонатологи Великобритании используют классификацию гипоксических церебральных нарушений L. Dubowitz и соавт.[48]. В международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных относятся к группе «неврологических расстройств, характерных для перинатального и неонатального периодов» [49]. Основным отличием от классификации 10-го пересмотра является то, что в МКБ-11 данная группа дополнена заболеваниями, которые ранее не выделяли отдельно. Например, перинатальный артериальный инсульт и неонатальный церебральный синовенозный тромбоз. В то же время из предложенной классификации была исключена врожденная гидроцефалия. Диагноз асфиксии новорожденного поместили в «группу других нарушений, возникающих в перинатальном периоде». При этом отдельно выделили асфиксию новорожденного с оценкой по шкале Апгар 0—3 балла и асфиксию новорожденного с оценкой по шкале Апгар 4—6 баллов. Что касается церебральных повреждений гипоксически-геморрагического характера, то их отнесли к группе «геморрагических и гематологических нарушений у плода и новорожденного». При этом несколько изменилась классификация внутрижелудочковых кровоизлияний. В МКБ-11 принято выделять 4 степени внутрижелудочковых кровоизлияний, в то время как в МКБ-10 3-я и 4-я степени были объединены.

Симптомы тяжелого повреждения ЦНС могут проявляться не сразу после рождения, а спустя несколько часов. При этом клиническая симптоматика не всегда отражает истинную степень тяжести заболевания. В связи с этим особую актуальность приобретает прижизненная оценка изменений, возникающих в клетках нервной ткани в раннем неонатальном периоде. Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить структурные изменения голов-

ного мозга новорожденных при перинатальном гипоксическом поражении ЦНС. Анализ ультразвуковых и патоморфологических данных свидетельствует о том, что характер ишемического поражения головного мозга зависит не только от тяжести перинатальной гипоксии, но и от зрелости ребенка [50]. У доношенных новорожденных ишемия мозга сопровождается возникновением избирательного нейронального некроза, субкортикальной и мультикистозной энцефаломаляциями, инфарктами мозга [51]. Тяжелая перинатальная гипоксия у недоношенных 34—37-й недель гестации, как правило, приводит к развитию перивентрикулярной лейкомаляции. В связи с выхаживанием глубоко недоношенных детей с ЭНМТ при УЗИ стали чаще выявлять такие формы ишемического повреждения, как диффузная лейкомаляция и перивентрикулярный геморрагический инфаркт. Следует отметить, что в первые 24—48 ч дебюта неонатального артериального ишемического инсульта данный метод не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, так как очаг ишемического поражения начинает появляться только на 2—3-и сутки от начала ишемии, что связано с ходом патогистологических процессов. Выраженность воспалительной реакции, интенсивность некроза и апоптоза достигают своего пика через 48—72 ч после нарушения кровообращения [52]. Это приводит к изменению эхогенности поврежденной мозговой паренхимы. Дальнейшая оценка эволюции ишемического очага не уступает по информативности магнитно-резонансной томографии (МРТ) [53, 54]. Повысить чувствительность УЗИ на ранних сроках церебрального повреждения помогает применение ультразвуковой допплерографии. Дуплексное сканирование позволяет объективно оценить гемодинамические характеристики церебральных сосудов. Ценность ультразвуковой допплерографической методики в остром периоде заболевания — выявление фазы вазодилатации, наиболее раннего признака ишемического повреждения, возникающего уже через 30 мин после развития сосудистой катастрофы и сохраняющегося в течение первых 5—6 сут [55]. Вазодилатация развивается в ответ на действие различных метаболитов и способствует увеличению поступления в ишемизированную ткань глюкозы и кислорода. Ее характерными признаками являются повышение скорости кровотока и снижение индексов периферического сопротивления в поврежденном сосудистом бассейне [56, 57]. МРТ стала наиболее информативным методом диагностики перинатальных повреждении головного мозга. Наличие различных импульсных последовательностей обеспечивает высокую чувствительность и специфичность, даже на ранних сроках развития сосудистой катастрофы [58, 59]. МРТ с получением диффузионно-взвешенных изображений и построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) позволяет выявить ишемический очаг уже через 30 мин от момента его возникновения. ИКД служит количественной характеристикой диффузии в ткани и отражает наличие внутриклеточного отека [60]. Представленные диагностические методы необходимы для выявления, определения локализации, степени тяжести повреждения мозга и прогноза. Недостатками их являются короткий временной диагностический интервал и ограниченная возможность повторного исследования [61]. В течение последних 20 лет для прогнозирования исходов церебрального повреждения у новорожденных изучается диагностическая ценность биомаркеров [62, 63]. Учитывая патофизиологические изменения, происходящие в результате повреждения ткани головного мозга, были подробно изучены нейропротеины, кальций-связывающий белок, вазоактивные вещества, маркеры окислительного стресса, медиаторы воспаления и т.д. [64—67]. Однако, несмотря на перспективность изучения биомаркеров, отсутствуют данные о практическом их применении в медицине.

Лечение гипоксических поражений головного мозга является предметом жарких дискуссий и крайних мнений — от полного отказа в необходимости лечения нейротропными препаратами до агрессивной полипрагмазии [26]. Согласно современным воззрениям гипоксически-ишемическая энцефалопатия возникает при асфиксии, как правило, в структуре полиорганных расстройств, поэтому основной принцип терапии заключается в выведении ребенка из асфиксии и поддержании витальных функций [68]. Специфическое лечение гипоксически-ишемической энцефалопатии — терапия отека головного мозга и нейропротекция, которая подразумевает в первую очередь контроль объема цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), церебральной перфузии и объема вещества мозга. Церебральная перфузия зависит от артериального притока, венозного оттока и интенсивности метаболизма нервной ткани. На этом этапе большое значение имеет адекватность проводимой искусственной вентиляции легких и эффективность гипотермии. Необходимо отметить, что гипотермия проводится у новорожденных с гестационным возрастом не менее 36 нед при наличии по крайней мере одного из признаков, изложенных в специальных критериях [69]. Контроль объема жидкости в ЦСЖ-путях осуществляется за счет торможения выработки ЦСЖ и улучшения ее оттока. Контроль объема мозга подразумевает усиление активного транспорта и стабилизацию мембран нейронов. Следует отметить, что на данный момент применение лекарственных препаратов в неонатологии ограничено из-за высокого риска развития побочных эффектов и отсутствия доказательной базы. Однако поиск таких препаратов продолжается по настоящее время. В частности, за последние два десятилетия произошли значительные изменения в понимании роли эритропоэтина в качестве нейропротектора. Доказано, что эритропоэтин участвует в нейрогенезе и ангиогенезе во время эмбрионального развития и активируется после травмы головного мозга [70], а также оказывает цитопротективное действие на эндотелиальные, глиальные клетки и нейроны [71]. Впервые нейропротективная роль эритропоэтина была выявлена в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* [72]. При этом удалось выяснить, что эритропоэтин обладает антиапоптотическим [73], антиоксидантным [74] и противовоспалительным эффектами [75]. Кроме того, он ослабляет эффекты воспаления, снижая реактивный астроцитоз и подавляя активацию микроглии, и уменьшает количество иммунных клеток в месте воспаления [76]. Известно, что отсутствие эндогенного эритропоэтина увеличивало ишемическое повреждение головного мозга и ухудшало выживаемость нейронов [77]. Установленные защитные эффекты эритропоэтина во время ишемии и реперфузии побудили использовать рекомбинантный эритропоэтин у недоношенных детей с церебральной ишемией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией [78]. Так, в одном из исследований оценивали эффективность и безопасность применения эритропоэтина при неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. В данное исследование

были включены 167 новорожденных с умеренным и тяжелым церебральным поражением. Всех детей разделили на две группы. Дети первой группы получали стандартную терапию гипоксически-ишемической энцефалопатии, а детям второй группы к стандартной терапии был добавлен эритропоэтин в дозировке 300 и 500 ЕД/кг. Препарат вводили в первые 48 ч через день в течение 2 нед. Оказалось, что летальность и инвалидность на 19,2% чаще встречалась в группе детей, не получавших эритропоэтин [79].

Таким образом, проблема церебрального повреждения ишемического типа у недоношенных новорожденных является весьма актуальной. Прежде всего это подтверждается высокой частотой встречаемости данной патологии и большим риском летального исхода и инвалидизации детей. Остается открытым вопрос комплексной диагностики церебральных нарушений у недоношенных детей, потому как не существует единого алгоритма, объединяющего данные клинической картины, инструментальных и лабораторных методов исследования. Большой интерес представляет поиск предикторов неблагоприятного исхода с целью оптимизации лечебных подходов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(6):529-535. https://doi.org/10.1056/NEJMra0904308
2. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg RA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 2011;29(4):423-440. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.02.012
3. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярева Д.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2006;51(6):19-22.
Volodin NN, Bajbarina EN, Degtjareva DN. Current concept of organization of perinatal care in Russia. *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2006;51(6):19-22. (In Russ.).
4. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология.* М.: Триада-Х; 2001.
Barashnev YuI. *Perinatal'naja nevrologija.* M.: Triada-X; 2001. (In Russ.).
5. Качесов В.А. *Основы интенсивной реабилитации ДЦП.* СПб.: ЭЛБИСПб; 2005.
Kachesov VA. *Osnovy intensivnoj reabilitacii DCP.* SPb.: JeLBISPb; 2005. (In Russ.).
6. Маклакова А.С. Сравнительный анализ отдаленных последствий пренатальной гипоксии, проведенной в периоды прогестации и раннего органогенеза. *Российский физиологический журнал.* 2006;92(9):1085-1091.
Maklakova AS. Comparative investigation of the delayed effects of prenatal hypoxia in the period of progestation and organogenesis. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal.* 2006;92(9):1085-1091. (In Russ.).
7. Васильева Е.М. Биохимические изменения при неврологической патологии. *Биомедицинская химия.* 2005;51(6):581-602.
Vasil'eva EM. Biochemical changes in neurological pathology. *Biomedicinskaja Himija.* 2005;51(6):581-602. (In Russ.).
8. Вахитова Л.Ф. Влияние перинатальной гипоксии на показатели мембранолиза у новорожденных. *Казанский медицинский журнал.* 2004;85(1):33-35.
Vahitova LF. Effect of perinatal hypoxia on membranolysis indices in newborns. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal.* 2004;85(1):33-35. (In Russ.).
9. Sengupta T, Dutta C, Dasgupta J. Developmental changes of TCA cycle enzymes in human fetal brain. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics.* 1998;25(5):404-407.
10. Smythies J. Hypothesis «Redox-regulation» ionotropic NMDA receptors. *European Journal of Pharmacology.* 1999;370:1-7.
11. Simon MC. The role of oxygen availability in embryonic development and stem cell function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2008;9(4):285-296. https://doi.org/10.1038/nrm2354
12. Stamati K, Mudera V, Cheema V. Evolution of oxygen utilization in multicellular organisms and implications for cell signaling in tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering.* 2011;2(1):1-12. https://doi.org/10.1177/2041731411432365
13. Lin Q, Kim Y, Alarcon R, Yun Z. Oxygen and cell fate decisions. *Gene Regulation and Systems Biology.* 2008;2:43-51. https://doi.org/10.4137/GRSB.S434
14. Burton GI. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function. *Journal of Anatomy.* 2008;215(1):27-35. https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00978.x
15. Semenza GL. Hypoxia — inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148(3):399-408. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021
16. Hubbi ME. Regulation of cell proliferation by hypoxia — inducible factors. *American Journal of Physiology Cell.* 2015;309(12):775-782. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00279.2015
17. Martin CB. Normal fetal physiology and behavior and adaptive responses with hypoxemia. *Seminars in Perinatology.* 2008;32(4):239-242. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.003
18. Schneider H. Oxygenation of the placental — fetal unit in humans. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2011;178(1):51-58. https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.05.009
19. Burton GJ. Oxidative stress. Best Practice and Research. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2011;25(3):287-299. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016
20. Saugstad OD, Sejersted Y, Solberg R, Wollen EJ, Bjoras M. Oxygenation of the newborn: a molecular approach. *Neonatology.* 2012;101(4):315-325. https://doi.org/10.1159/000337345
21. Perrone S, Braciali C, Virgilio N, Buonocore G. Oxygen use in neonatal care: a two — edged sword. *Frontiers in Pediatrics.* 2017;4(143):1-7. https://doi.org/10.3389/fped.2016.00143
22. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garsia-Sala F, Pallardo FV, Vina J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics.* 2001;107(4):642-647.
23. Vento M, Asensi M, Sastre J, Llornet A, Garsia-Sala F, Vina J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *Journal of Pediatrics.* 2003;142(3):240-246. https://doi.org/10.1067/mpd.2003.91
24. Escobar J, Cubells E, Enomoto M, Quintas G, Kuligowski J, Martinez Fernandez C, Torres-Cuevas I, Sastre J, Belik J, Vento M. Prolonging in utero — like oxygenation after birth diminishes oxidative stress in the lung and brain of mice pups. *Redox Biology.* 2013;1(1):297-303. https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.04.002
25. Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* Philadelphia: Saunders. 2001.
26. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. *Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных.* М.: Мед-пресс-информ; 2013.
Pal'chik AB, Shabalov NP. *Gipoksicheski-ishemicheskajaj encefalopatija novorozhdennyh.* M.: Med-press-inform; 2013. (In Russ.).
27. Marro PJ. The etiology and pharmacologic approach to hypoxic — ischemic encephalopathy in the newborn. *Neo Reviews.* 2002;3(6):99-107.
28. Goda N, Kanai M. Hypoxia-inducible factors and their role in energy metabolism. *International Journal of Hematology.* 2012;95(5):457-463. https://doi.org/10.1007/s12185-012-1069-y
29. Shenoda B. The role of Na+/Ca2+exchanger subtypes in neuronal ischemic injury. *Translational Stroke Research.* 2015;6(3):181-190. https://doi.org/10.1007/s12975-015-0395-9
30. Martin H, Wang YT. Blocking the deadly effects of the NMDA receptor in stroke. *Cell.* 2010;140(2):174-176. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.014
31. Karger AG. Free radicals and brain damage in the newborn. *Neonatology.* 2001;79(3):180-186. https://doi.org/10.1159/000047088

32. Blomgren K, Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;40(3):388-397. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.040

33. Ellison V, Mocatta T. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborns. *Pediatric Research*. 2005;57(2):282-286. https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000148286.53572.95

34. Feuerstein G, Wang X, Barone FC. Cytokines in brain ischemia — the role of TNF alfa. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 1998;18(6):695-701. https://doi.org/10.1023/a:1020226020062

35. Samija RK, Primorac D, Resic B, Lozic B, Krzelj V, Tomasovic M, Stoini E, Samanovic L, Benzon B, Pehlic M, Boraska V, Zemunik T. Association of NOS3 tag polymorphisms with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Croatian Medical Journal*. 2011;52(3):396-402. https://doi.org/10.3325/cmj.2011.52.396

36. Felley-Bosco E. Role of nitric oxide in genotoxicity: implication for carcinogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1998;17(1):25-37. https://doi.org/10.1023/a:1005948420548

37. Johnston BM, Mallard EC, Williams CE, Gluckman PD. Intrauterine asphyxia and brain development. *Developmental Brain Research*. 1995;8:138-151.

38. *Программированная клеточная гибель*. Под ред. Новикова В.С. СПб.: Наука; 1996.
Programmirovannaja kletochnaja gibel'. Pod red. Novikova VS. SPb.: Nauka; 1996. (In Russ.).

39. Антонов А.Г., Буркова А.С., Им В.Л., Рогаткин С.О. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;1:26-33.
Antonov AG, Burkova AS, Im VL, Rogatkin SO. Efficiency of using cytoflavin in intensive therapy of premature neonates with cerebral ischemia. *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2010;1:26-33. (In Russ.).

40. Yzydorczyk C, Mitanchez D, Buffat C, Ligi I, Grandvuillemin I, Boubred F, Simeoni U. Oxidative stress after preterm birth: Origins, biomarkers and possible therapeutic approaches. *Archives de Pediatrie*. 2015;22(10):1047-1055. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.05.019

41. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*. 2006;28(1):219-242. https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805

42. Haddad JJ, Harb HL. Cytokines and the regulation of hypoxia — inducible factor (HIF)-1 alpha. *International Immunopharmacology*. 2005;5(3):461-483. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.11.009

43. Imai H, Nakagawa Y. Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34(2):145-169. https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)01197-8

44. Santangelo F. Intracellular thiol concentration modulating inflammatory response: influence on the regulation of cell functions through cysteine prodrug approach. *Current Medicinal Chemistry*. 2003;10(23):2599-2610. https://doi.org/10.2174/0929867033456567

45. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции. *Биомедицинская химия*. 2009;55(4):365-379.
Kulinskij VI, Kolesnichenko LS. Glutathione system. Other enzymes, thiol-disulfide metabolism, inflammation and immunity, function. *Biomedicinskaja Himija*. 2009;55(4):365-379. (In Russ.).

46. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*. 1976;33(10):696-705.

47. Finer NN, Robertson CM, Richards R. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *Journal of Pediatrics*. 1981;98(1):112-117.

48. Dubowitz LMS, Bydder GM., Mushin J. Development sequences of periventricular leucomalacia: correlation of ultrasound, clinical, and nuclear magnetic resonance functions. *Archives of Disease in Childhood*. 1985;60(4):349-355.

49. World Health organization. Classification of disease (ICD). http://www.who.int/classifications/icd/en

50. Быкова Ю.К., Филиппова Е.А., Ватолин К.В., Ушакова Л.В., Амирханова Д.Ю. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. *Неонатология*. 2016;3:28-38.
Bykova YuK, Filippova EA, Vatolin KV, Ushakova LV, Amirhanova DYu. Strukturnye izmenenija golovnogo mozga pri gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii central'noj nervnoj sistemy novorozhdennyh raznogo gestacionnogo vozrasta. Sopostavlenie jehograficheskoj kartiny s dannymi morfologicheskih issledovanij. *Neonatologija*. 2016;3:28-38. (In Russ.).

51. Власюк В.В. *Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста*. М.: Логосфера; 2014.
Vlasjuk VV. *Patologija golovnogo mozga u novorozhdennyh i detej rannego vozrasta*. M.: Logosfera; 2014. (In Russ.).

52. Ушакова Л.В., Быкова Ю.К., Быченко В.Г., Филиппова Е.А. Клинико-диагностические критерии перинатального артериального ишемического инсульта у детей. *Неонатология*. 2017;4:104-112.
Ushakova LV, Bykova YuK, Bychenko VG, Filippova EA. Kliniko-diagnosticheskie kriterii perinatal'nogo arterial'nogo ishemicheskogo insul'ta u detej. *Neonatologija*. 2017;4:104-112. (In Russ.).
https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00010

53. Gunny RS, Lin D. Imaging of perinatal stroke. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2012;20(1):1-33. https://doi.org/10.1016/j.mric.2011.10.001

54. Lee S, Mirsky DM, Beslow LA. Pathways of neuroimaging of neonatal stroke. *Pediatric Neurology*. 2017;69:37-48. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.008

55. Fernandez-Lopez D, Natarajan N, Ashwal S. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014;34(6):921-932. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.41

56. Badve CA, Khanna PC, Ishak GE. Neonatal ischemic brain injury: what every radiologist needs to know. *Pediatric Radiology*. 2012;42(5):606-619. https://doi.org/10.1007/S00247-011-2332-8

57. Sehgal A. Perinatal stroke: a case-based review. *European Journal of Pediatrics*. 2012;171(2):225-234. https://doi.org/10.1007/s00431-011-1509-3

58. Kirton A. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatric Neurology*. 2009;40(3):205-214. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.018

59. Lequin MN, Dudnik J, Tong KA. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;14:299-310. https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.07.005

60. Armstrong-Wells J, Ferriero DM. Diagnosis and acute management of perinatal arterial ischemic stroke. *Neurology Clinical Practice*. 2014;4:378-385. https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000077

61. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;2:3-7.
Korenovskij YuV, El'chaninova SA. The biochemical markers of hypoxic perinatal affections of central nervous system in newborns. *Klinicheskaja Laboratornaja Diagnostika*. 2012;2:3-7. (In Russ.).

62. Kochanek PM, Berger RP, Bayir H, Wagner AK, Jenkins LW, Clark RB. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, therapeutic decision making. *Current Opinion in Critical Care*. 2008;14(2):135-141. https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f57564

63. Gazzolo D, Abella R, Frigiola A, Giamberti A, Tina G, Nigro F, Florio P, Colivicchi M, Temporini F, Ricotti A, Volti GL, Galvano F. Neuromarkers and unconventional biological fluids. *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;23(3):66-69. https://doi.org/10.3109/14767058.2010.507960

64. Gazzolo D, Abella R, Marinoni E, Iorio RD, Volti GL, Galvano F, Frigiola A, Temporini F, Moresco L, Colivicchi M, Sabatini M, Ricotti A, Strozzi MC, Crivelli S, Risso FM, Sannia A, Florio P. New markers of neonatal neurology. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine*. 2009;22(3):57-61. https://doi.org/10.1080/14767050903181468

65. Florio P, Abella R, Marinoni E, Iorio RD, Volti GL, Galvano F, Pongiglione G, Frigiola A, Pinzauti S, Petraglia F, Gazzolo D. Biochemical markers of perinatal brain damage. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2010;2S(1):47-72.

66. Gazzolo D, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, Venturini P, Marras M, Serra G, Frulio R, Michetti F, Petraglia F, Abella R, Florio P. Diagnostic Accuracy of S100B Urinary Testing at Birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *Plos One*. 2009;4:1-7. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004298

67. Risso FM, Serpero LD, Zimmermann LJ, Gavilanes A, Frulio R, Michetti F, Florio P, Bashir M, Iskander I, Muffed H, Aboulgar H, Gazzolo D. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentration.

Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. 2012;413(1-2):150-153.
https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.011

68. Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. *Асфиксия новорожденных.* М.: МЕД-пресс-информ. 2003.
Shabalov NP, Ljubimenko VA, Pal'chik AB, Jaroslavskij VK. *Asfiksija novorozhdennyh.* M.: MED-press-inform; 2003. (In Russ.).

69. Edwards AD, Wyatt JS, Thoresen M. Treatment of hypoxic-ischemic brain damage by moderate hypothermia. *Archives of Diseases in Childhood.* 1998;78(2):85-88.
https://doi.org/10.1136/fn.78.2.F85

70. Rangarajan V, Juulm SE. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurology.* 2014;51(4):481-488.
https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.008

71. Gonzales FF, Larpthaveesarp A, McQuillen P, Derugin N, Wendland M, Spadafora R, Ferriero D. Erythropoietin increases neurogenesis and oligodendrogliosis of subventricular zone precursor cells after neonatal stroke. *Stroke.* 2013;44(3):735-738.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000104

72. Xiong Y, Mahmood A, Qu C, Kazmi H, Zhang ZG, Noguchi CT, Schallert T, Chopp M. Erythropoietin improves histological and functional outcomes after traumatic brain injury in mice in the absence of the neural erythropoietin receptor. *Journal of Neurotrauma.* 2010;27(1):205-215.
https://doi.org/10.1089/neu.2009.1001

73. Juul SE, Beyer RP, Bammler TK, McPerson RJ, Wilkerson J, Farin FM. Microarray analysis of high-dose recombinant erythropoietin treatment of unilateral brain injury in neonatal mouse hippocampus. *Pediatric Research.* 2009;65(5):485-492.
https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819d90c8

74. Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. Erythropoietin and oxidative stress. *Current Neurovascular Research.* 2008;5(2):125-142.

75. Villa P, Bigini P, Mennini T, Agnello D, Laragione T, Cagnotto A. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *Journal of Experimental Medicine.* 2003;198(6):971-975.
https://doi.org/10.1084/jem.20021067

76. Sun Y, Calvert JW, Zhang JH. Neonatal hypoxia/ischemia is associated with decreased inflammatory mediators after erythropoietin administration. *Stroke.* 2005;36(8):1672-1678.
https://doi.org/10.1161/01.STR.0000173406.04891.8c

77. Chen ZY, Asavaritikrai P, Prchal JT, Noguchi CT. Endogenous erythropoietin signaling is required for normal neural progenitor cell proliferation. *Journal of Biological Chemistry.* 2007;282(35):25875-25883.
https://doi.org/10.1074/jbc.M701988200

78. Traudt CM, McPherson RJ, Bauer LA, Richards TL, Burbacher TM, McAdams RM, Juul SE. Concurrent erythropoietin and hypothermia treatment improve outcomes in a term nonhuman primate model of perinatal asphyxia. *Journal of Developmental Neuroscience.* 2013;35(6):491-503.
https://doi.org/10.1159/000355460

79. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, Ji L, Guo X, Xiong H, Simbruner G, Blomgren K, Wang X. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pedatrics.* 2009;124(2):218-226.
https://doi.org/10.1542/peds.2008-3553

Поступила 23.11.18

Received 23.11.18

Принята к печати 14.05.19

Accepted 14.05.19