

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2012 • Том 6 • № 3

**Тромбоцитарные параметры  
при нормально протекающей  
беременности и гестозе**

Иллюстрация: Иллюстрация, созданная с помощью программы Fractal Design, версия 6.09.54.05. Все права защищены. Эта иллюстрация является собственностью автора и не может быть использована без его разрешения. Для получения информации обратитесь к автору по адресу: info@fractal-design.ru. Copyright © 2012. All rights reserved.



# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕЗУ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ИСХОДОВ ГИПОКСИЧЕСКИ- ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Блинов Д.В.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

*Резюме: в качестве одной из основных причин инвалидизации новорожденных выступает гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде. Под термином «перинатальная гипоксия» понимается симптомокомплекс, обусловленный кислородной недостаточностью плода и новорожденного. Сочетанное воздействие гипоксии внутриутробно и в раннем неонатальном периоде рассматривают как перинатальное гипоксически-ишемическое поражение. Фазами восстановления после перинатальной ишемии являются фаза реперфузии (0-4 ч), латентная фаза (0-8 ч), фаза вторичных энергетических расстройств (8-72 ч) и поздняя фаза (>72 ч), когда падает электрическая активность мозга на ЭЭГ и развиваются судороги. Первая фаза в дальнейшем развитии патологического процесса – острый период, продолжительностью до 1 мес. жизни, непосредственно связанный с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Вторая фаза (2-3-й мес. жизни) характеризуется снижением нейрональных потерь, уменьшением выраженности неврологических расстройств. Третья фаза (3-6-й мес. жизни) характеризуется спасительными явлениями. В то же время, у ряда детей закрепляется наметившийся во второй фазе прогресс, что проявляется в снижении выраженности неврологических расстройств. Финальная, четвертая фаза, не имеет выраженных временных границ и предполагает исход в виде детского церебрального паралича (ДЦП), синдрома минимальных мозговых дисфункций (ММД), астеноневротического синдрома, гидроцефального синдрома, синдрома двигательных нарушений, эпилептического синдрома, задержки психомоторного и речевого развития (ЗППР) или же, в случае благоприятного течения патологического процесса,*

*может произойти восстановление функций. Точное определение выраженности перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС рутинными методами клинического, инструментального и лабораторного обследования не всегда возможно. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС всегда сопровождается нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выходом нейроспецифических белков (НСБ) в периферический кровоток, вследствие чего динамическое определение содержания НСБ в сыворотке крови может быть целесообразным для определения степени тяжести поражения ЦНС и прогноза течения заболевания у детей с этим заболеванием.*

*Ключевые слова: ЦНС, НСБ, ГЭБ, гипоксия, ишемия.*

## Введение

С 2012 г. вступили в силу новые критерии регистрации новорожденных, рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения: в приказе Минздравсоцразвития РФ, подписанном 27 декабря 2011 г., установлены следующие медицинские критерии рождения: срок беременности от 22 недель, вес ребенка минимум 500 г или меньше (в случае многоплодной беременности), а также длина ребенка при рождении 25 см [12]. Между тем, обратной стороной успехов в выхаживании недоношенных детей и преодолении фатальных осложнений острой и хронической внутриутробной гипоксии плода в ряде случаев может быть учащение встречаемости стойких неврологических расстройств. Таким образом, гипоксически-ишемическое поражение мозга в перинатальном периоде является одной из основных причин смертности новорожденных и развития тяжелой патологии ЦНС с исходом в инвалидизацию [2,25,34].

Современные статистические данные показывают, что у 20-50% новорожденных, которые во внутриутробном периоде и/или во время родов имели системную гипоксию, развиваются морфофункциональные нарушения со стороны ЦНС. При перинатальном гипоксически-ишемическом поражении головного мозга средней и тяжелой степени наблюдаются необратимые структурные повреждения ЦНС, проявляющиеся клинически в виде различных форм гидроцефалии, вторичной микроцефалии, детского церебрального паралича (ДЦП), судорожных синдромов. Они практически всегда сопровождаются задержкой психомоторного развития различной степени выраженности [2,4,45]. Степень тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных не всегда представляется возможным точно определить методами клинического и инструментального обследования. Следовательно, прогноз его течения и исхода также затруднен [9,14,25,45]. В последние годы в клинической практике используются все новые лекарственные средства и биологические препараты для терапии состояний, связанных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, но надежных и универсальных средств лечения этого заболевания пока еще нет. Данная ситуация может быть связана с тем, что патогенез хронизации нейродегенеративного процесса, который определяет течение и исход перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, во многом остается неизвестным. Ряд исследователей полагают, что вслед за первичным повреждением нервной ткани имеет место включение в патологический процесс аутоиммунных механизмов [1,2,3,4,6,13], что сопровождается нарушением резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В рамках данных представлений в качестве маркеров патологических процессов и травм головного мозга могут рассматриваться нейроспецифические белки (НСБ) [3,11,13,22].

### **Особенности течения и исходы перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС**

Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга занимает первое место в структуре перинатальных повреждений ЦНС. Так, большинство неблагоприятных факторов во время беременности и родов в конечном итоге приводят к тканевой гипоксии [15,21,32,45,47]. Под термином «перинатальная гипоксия» в неонатологии понимается симптомокомплекс, обусловленный кислородной недостаточностью плода и новорожденного. Различают внутриутробную гипоксию (гипоксия плода) и постнатальную гипоксию (гипоксия новорожденного). Гипоксия новорожденного всегда вторична по отношению к какой-либо иной патологии. Гипоксия плода может быть антенатальной, т.е. иметь место до начала родовой деятельности, и интранатальной при возникновении кислородной недостаточности во время родового акта

[37,45,47]. Сочетанное воздействие гипоксии внутриутробно и в раннем неонатальном периоде рассматривают как перинатальное гипоксически-ишемическое поражение [7,8,10,15,28,30,45].

### **Фазы восстановления после перинатальной ишемии**

Фазы восстановления мозга после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС нейрофизиологически характеризуются изменением кровоснабжения мозга, паттерна ЭЭГ и кортикального импеданса [37]. Различают фазу реперфузии ( $\pm 0-4$  ч), латентную фазу (0-8 ч), фазу вторичных энергетических расстройств (8-72 ч) и позднюю фазу ( $>72$  ч). В фазу реперфузии происходит восстановление снабжения ишемизированного мозга кислородом. Основные патологические процессы (продукция тканями, вновь снабжающимися кислородом, свободных радикалов, адгезия нейтрофилов на эндотелии сосудов при реперфузии) происходят в микрососудистом русле, что приводит к феномену отсроченной постишемической гипоперфузии [3,13,37]. Реперфузия вследствие повышения тонуса артериальных сосудов может привести к вторичному повреждению мозга [26,40,43]. Сразу после реперфузии в регионах мозга, не поврежденных ишемией, развивается цитотоксический отек. Он четко визуализируется на диффузно-взвешенной МРТ [29,30].

Латентная фаза клинически характеризуется некоторым уменьшением раннего цитотоксического отека. После транзиторной гиперемии скорость кровотока в мозге часто ниже нормы. Хотя ЭЭГ-активность подавлена, во время этой фазы она начинает восстанавливаться [2,3,37].

Фаза вторичных энергетических расстройств, или отсроченная (вторичная) фаза повреждения, наблюдается через 8-48 часов после начала реперфузии [3,13,39]. По мнению ряда авторов, тяжесть энергетических расстройств у новорожденных детей в эту фазу коррелирует с нервным развитием в возрасте до 1 года. В эту фазу накапливаются эксайтотоксины, повышается продукция NO<sub>2</sub>, падает электрическая активность мозга, появляются и достигают пика (обычно на 28-м часе после поражения) судороги [3,13].

### **Фазы развития патологического процесса в постгипоксический период**

Клиника перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС и врачебная тактика в восстановительном периоде детально описаны в работах отечественных и зарубежных авторов [20,24,44,45,46]. В частности, выделяются четыре фазы развития патологического процесса. Первая фаза острый период болезни, продолжительностью до 1 мес. жизни, непосредственно связанный с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Вторая фаза патологического процесса распространяется на 2-3-й месяцы жизни. Для нее характерно снижение нейрональных потерь и уменьшение выраженности неврологических расстройств. Улуч-

шается общее состояние, повышается двигательная активность, происходит нормализация мышечного тонуса, сухожильных и физиологических рефлексов, характер ЭЭГ. Этот феномен объясняется тем, что пораженный мозг не утрачивает способности к восстановлению. Однако продолжительность этой фазы невелика и вскоре, к 3-му месяцу жизни, наступает нарастание спастических явлений. Фаза «неоправданных надежд» на полное восстановление завершается. С полным основанием она может быть названа фазой ложной нормализации. Третья фаза – фаза спастических явлений – (3-6-й месяцы жизни) характеризуется преобладанием мышечной гипертонии. В то же время, у ряда детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС наметившийся во второй фазе прогресс закрепляется, что обнаруживается в виде снижения неврологических расстройств. Финальная, четвертая, фаза не имеет выраженных временных границ и предполагает исход патологического процесса в виде развития детского церебрального паралича (ДЦП), синдрома минимальных мозговых дисфункций (ММД), астеноневротического синдрома, гидроцефального синдрома, синдрома двигательных нарушений, эпилептического синдрома, задержки психомоторного и речевого развития (ЗППР) и прочих заболеваний или же, в случае благоприятного исхода, может произойти восстановление функций [5,8,16].

### **Структурно-морфологические изменения в ЦНС в постгипоксический период**

Острая ишемия ЦНС запускает комплекс патобиохимических реакций во всех основных клеточных пулах нервной ткани и вызывает нейрональные нарушения, астроцитоз, микроглиальную активацию, а также сочетанные с ними изменения нейтрофилов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Начальные изменения нейронов могут наблюдаться уже в течение 30 мин после начала ишемии. Через 1 ч в нейронах визуализируется группировка гетерохроматина, расширение эндоплазматического ретикулума, вакуолизация, набухание внутреннего митохондриального матрикса [15,33,37]. Эти изменения в течение 6 ч могут быть потенциально обратимы. Спустя 10-12 ч ишемии в ядерной зоне обычно обнаруживают признаки необратимого клеточного повреждения в виде разрушения цитоплазматических и ядерных мембран, отложения богатых кальцием солей во внутренней митохондриальной мембране [3,13]. Первые «клетки-тени» (умершие нейроны) находят в ткани мозга на 2-3-е сутки после ишемии [33]. Изменения астроцитов в виде набухания, фрагментации отростков и дезинтеграции, как правило, предшествуют нейрональным изменениям и наблюдаются с первых минут ишемии. Также изменения астроцитов сопровождаются снижением экспрессии астроцитарного маркера GFAP [3,13]. Однако через 4-6 ч после развития ишемии отмечается активный синтез GFAP астроцитами, окружающими ишемическую зону [3,27].

Примерно через 24 ч вокруг зоны ишемии образуется сеть GFAP-позитивных астроцитов. Астроцитарная реакция становится все более и более выраженной и ведет к формированию глиальных рубцов в конце 1-й – начале 2-й нед. после ишемии [19]. Микроглиальные клетки в нормальных условиях имеют ветвистую форму с множеством отростков. Они могут быть кратковременно активированы до увеличения продукции ряда провоспалительных медиаторов, но затем быстро возвращаются в состояние покоя [27,38]. В патологических условиях, в т.ч. при ишемии, они вытягивают отростки и принимают амебоидную форму, чему соответствует их выраженная функциональная активация, вплоть до готовности к фагоцитозу [27]. В этих условиях они не возвращаются к состоянию покоя, а продолжают синтезировать большой спектр токсичных для ткани соединений и, таким образом, поддерживать воспалительные реакции. Это ведет к отсроченным нейрональным потерям, микроциркуляторным нарушениям, нарушению проницаемости ГЭБ [32,35].

В микроциркуляторном русле реактивные изменения нейтрофилов верифицируются уже через 6-8 ч после развития ишемии. Указанные изменения вызваны активацией микроглии и резким повышением синтеза провоспалительных факторов и молекул клеточной адгезии. Характерными признаками являются адгезия нейтрофилов к эндотелию мелких сосудов, проникновение их через ГЭБ и инфильтрация ишемизированной ткани мозга [19,48]. Динамика реакции нейтрофилов варьирует соответственно особенностям ишемического процесса: макрофаги из кровяного русла начинают проникать в ишемизированную нервную ткань в конце 1-х суток после ишемии, однако этот процесс становится максимально выраженным только на 5-7-е сутки. Изменения состояния клеток эндотелия микроциркуляторного русла выявляются с первых же минут ишемии. Примерно через 30 мин после начала ишемии наблюдается их набухание, через 1 ч – повышенная проницаемость мембран, а через 6 ч – признаки некроза отдельных клеток. Ко 2-3-му дню происходит пролиферация как эндотелиальных, так и гладкомышечных клеток сосудистой стенки [31]. В то же время церебральная ишемия активирует и процессы ангиогенеза и неоваскуляризации. Эти процессы принято считать благоприятным признаком, который позволяет прогнозировать положительную динамику восстановления.

Несмотря на очевидную связь между острой ишемией мозга и некрозом, апоптоз (генетически-детерминированный механизм запрограммированной гибели клеток) также является частью патогенеза. Механизмы апоптоза, позволяющие клеткам погибать без признаков выраженного воспаления и высвобождения генетического материала, включаются позже быстрых реакций некротических каскадов: они берут начало спустя 1-2 ч после возникновения ишемии, а в полной мере проявляются через 12 ч, достигая максимума активности на 2-3-е сутки [31,33].



Таким образом, апоптоз, наряду с другими отдаленными последствиями ишемии, принимает участие в «доформировывании» очагов повреждения. При тяжелых гипоксически-ишемических поражениях ЦНС развивается некроз клеток, но при ишемии меньшей степени тяжесть гибели клеток может развиваться преимущественно по типу апоптоза [3,13]. В условиях эксперимента было показано, что плотность измененных клеток повышается, начиная с 12 ч и до 7-го дня после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС в коре и базальных ганглиях. При этом в стриатуме и коре некротические клетки могут наблюдаться и ранее, чем через 3 ч после повреждения. Однако они встречаются и в течение вторичного повреждения спустя 24-48 ч в коре и до 6 дней – в базальных ганглиях. Нейродегенерация в коре обычно представляет собой идущие параллельно процессы некроза и апоптоза [3,33]. По данным M. Chopp и Y. Li с соавт. [17,18], спустя 2 ч после повреждения и через 24 ч после реперфузии в ишемизированном стриатуме верифицируются подвергнувшиеся апоптозу клетки, среди которых 90-95% нейронов, 5-10% астроцитов, и не более 1% эндотелиальных клеток. При этом количество клеток в состоянии апоптоза максимально увеличивается через 24-48 ч после ишемии. Впоследствии количество клеток в состоянии апоптоза имеет тенденцию к снижению, однако остается достоверно еще около 4 недель. Апоптоз приводит к отсроченной гибели нервных клеток, и это убеждает в том, что мероприятия, проводимые даже через недели после эпизода перенесенной ишемии, могут оказаться полезны [33].

Характерными структурными изменениями при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС являются перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и внутримозговые кровоизлияния (ВЖК) [7,10,45]. ПВЛ представляет собой коагуляционный некроз белого вещества, расположенного вокруг бо-

вых желудочков мозга. Поражение может быть фокальным, с эволюцией во множественные эконегативные полости, и реже – диффузным, с формированием псевдокиста [7,41,42]. Основным повреждением при ВЖК является кровоизлияние в субэпендимальный герминативный матрикс, наиболее выраженный на 26-32-й неделе гестации и инволюционирующий к 38-40-й неделе (область плюрипотентных клеток-предшественников нейронов и глиальных клеток, расположенная вентролатерально по отношению к боковому желудочку). Разрыв стенок сосудов герминативного матрикса и развитие ВЖК является следствием сочетанного воздействия таких сосудистых, интра- и экстравазкулярных факторов, как увеличенная скорость мозгового кровотока при реперфузии, системная гипертензия, нарушение свертывания крови, отсутствие поддерживающей стромы вокруг сосудов, повышение фибринолитической активности [7,45,47].

Таким образом, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС это процесс, который не ограничивается первыми месяцами жизни: перенесшие его дети в дальнейшем могут иметь заметные неврологические нарушения и структурные нарушения в ЦНС, выявляемые методами нейровизуализации. Считается, что определенную роль при этом может играть развитие аутоиммунных процессов вследствие элиминации НСБ в системный кровоток и спинномозговую жидкость. В свою очередь, выход нейроспецифических антигенов из ткани мозга в кровь обусловлен нарушением проницаемости ГЭБ для крупномолекулярных соединений, к каковым относятся белки.

Анализ маркеров ГЭБ (НСБ), отражающих как состояние ГЭБ, так и степень ишемического повреждения нейронов, бесспорно, имеет важное значение для понимания патогенеза, в частности выяснения роли нарушения проницаемости ГЭБ для НСБ в хронизации нейродегенеративного процесса после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

## Литература:

1. Антонова О.М. Нейроспецифическая енолаза и ее роль в механизмах антигеной агрессии в мозг. Дисс. канд. мед. наук. 1997; 121 с.
2. Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
3. Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. канд. мед. наук. М. 2004; 153 с.
4. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (4): 12-22.
5. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М. 1983; 480 с.
6. Ганнушкина И.В. Патопфизиология нарушения мозгового кровообращения. Кн. Мозг: теоретические и клинические аспекты (под ред. Покровского В.И.). Медицина. 2003; 463-489.
7. Дегтярева М.Г. Динамический контроль функционального состояния ЦНС у детей с перинатальными постгипоксическими поражениями головного мозга на первом году жизни. Дисс. канд. мед. наук. 2002; 254 с.
8. Журба Л.Т., Мастоюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. Медицина. 1981; 272 с.
9. Казьмин А.М., Дайхина Л.В., Озерова О.Е. Состояние нервной системы в первые 12-16 месяцев у детей, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию в периоде новорожденности. Материнство и детство. 1992; 37 (4-5): 8-13.
10. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. РАСПМ. 2005; 40 с.
11. Мухтарова С.Н. Значение определения нейроспецифической енолазы в оценке тяжести гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных. Медицинские Новости Грузии. 2010; 4 (181): 49-54.
12. Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г.
13. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000; 416 с.
14. Якунин Ю.А., Перминов В.С. Прогностические критерии гипоксических поражений ЦНС у детей. Рос. Вест. перинат. и пед. 1993; 38 (2): 20-24.
15. Berger R., Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. Brain. Res. Rev. 1999; 30: 107-134.
16. Brown J.K., Minns R.A. Non-accidental head injury, with particular reference to whiplash shaking injury and medico-legal aspects. Dev. Med. Child. Neurol. 1993; 35 (10): 849-69.
17. Chopp M., Li Y. Apoptosis in focal cerebral ischemia. Acta Neurochir. 1996; 66: 21-26.
18. Chopp M., Chan P.H., Hsu C.Y., Cheung M.E., Jacobs T.P. DNA damage and repair in central nervous system injury: National Institute of

- Neurological Disorders and Stroke Workshop Summary. Stroke. 1996; 27 (3): 363-369.
19. Clark R.K., Lee E.V., Fish C.J., White R.F., Price W.J., Jonak Z.L., Feuerstein G.Z., Barone F.C. Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: an immunohistochemical and quantitative planimetric study. Brain Research Bull. 1993; 31: 565-572.
  20. Denney P.A. Predicting neonatal brain injury: are we there yet? Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2003; 157 (12): 1151-1152.
  21. Du Plessis A.J., Volpe J.J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. Curr. Opin. Neurol. 2002; 15 (2): 151-157.
  22. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). Neurochem. Res. 2000; 9-10: 1439-1451.
  23. Ennen C.S., Huisman T.A., Savage W.J., Northington F.J., Jennings J.M., Everett A.D., Graham E.M. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling. Am J. Obstet. Gynecol. 2011; 205 (3): 251-257.
  24. Fazzi E., Lanners J., Danova S., Ferrarri-Ginevra O., Gheza C., Luparia A., Balottin U., Lanzi G. Stereotyped behaviours in blind children. Brain Dev. 1999; 21 (8): 522-528.
  25. Greishen G. Ischaemia of the preterm brain. Biol. Neonate. 1992; 62: 243-247.
  26. Groggaard B., Schurer L., Gerdin B., Arfors K.-E. The role of polymorphonuclear leukocytes in postischemic delayed hypoperfusion. In Oxygen Free Radicals in Shock, ed. U. Novelli, Karger, Basel, Florence. 1985; 74-78.
  27. Giulian D., Reactive microglia and ischemic injury. In: Primer on cerebrovascular diseases (M. Welsh, L. Caplan, B. Siesjo, B. Weir, D. Reis, eds.). San Diego, CA, Academic. 1997; 117-124.
  28. Haataja L., Mercuri E., Regev R., Cowan F., Rutherford M., Dubowitz V., Dubowitz L. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J. Pediatr. 1999; 135 (2 Pt 1): 153-161.
  29. Hunt R.W., Loughnan P., Fink A.M., Volpe J.J., Inder T.E. Magnetic resonance demonstration in the newborn of generalized cerebral venous dilation with spontaneous resolution. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2002; 6 (5): 289-92.
  30. Huppi P.S., Warfield S., Kikinis R., Barnes P.D., Zientara G.P., Jolesz F.A., Tsuji M.K., Volpe J.J. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. Ann. Neurol. 1998; 43 (2): 224-35.
  31. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Cerebral ischemia (W. Watz ed.). New Jersey, Totowa, Humana Press. 1999; 3-33.
  32. Inder T.E., Volpe J.J. Mechanisms of perinatal brain injury. Semin. Neonatol. 2000; 5 (1): 3-16.
  33. Kermer P., Klocker N., Bahr M. Neuronal death after brain injury (models, mechanisms, and therapeutic strategies in vivo). Cell Tissue Res. 1999; 298: 383-395.
  34. Levene M. Role of excitatory amino acid antagonists in the management of birth asphyxia. Biol. Neonate. 1992; 62: 248-251.
  35. McGeer P.L., Kawamata T., Walker D.G., Akiyama H., Tooyama I., McGeer E.G. Microglia in degenerative neurological disease. Glia. 1993; 7: 84-92.
  36. Middeldorp J., Hol E.M. GFAP in health and disease. Prog Neurobiol. 2011; 93 (3): 421-443.
  37. Palmer C. Neurobiology of perinatal asphyxia. Penn. State Coll. Med. 2001; 1: 1-18.
  38. Petty M., Wettstein J. Elements of cerebral microvascular ischaemia. Brain Res. Reviews. 2001; 36: 23-34.
  39. Roth S.C., Edwards A.D., Cady E.B., Delpy D.T., Wyatt J.S., Azzopardi D. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. Dev. Med. Child. Neurol. 1992; 34: 285-95.
  40. Ruppel R., Kochalek P., Adelson P. Excitotoxicity after severe traumatic brain injury in infants and children: the role of child abuse. J. Pediatr. 2001; 138: 18-25.
  41. Sehba F.A., Hou J., Pluta R.M., Zhang J.H. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Prog Neurobiol. 2012; 97 (1): 14-37.
  42. Sehba F.A., Pluta R.M., Zhang J.H. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. Mol Neurobiol. 2011; 43 (1): 27-40.
  43. Tan S., Parks D.A. Preserving brain function during neonatal asphyxia. Clinics in Perinatology. 1999; 26 (3): 733-735.
  44. Thompson C.M., Putterman A.S., Linley L.L., Hann F.M., Vanderelst C.W., Moltano C.D. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr. 1997; 86 (7): 757-761.
  45. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. Saunders Elsevier. 2008; 1120 p.
  46. Volpe J.J. Overview: normal and abnormal human brain development. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2000; 6 (1): 1-5.
  47. Volpe J.J. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2001; 7 (1): 56-64.
  48. Zhang F., White J., Iadecola C. Nitric oxide donors increase blood flow and reduce brain damage in focal ischemia: evidence that nitric oxide is beneficial in the early stages of cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 1994; 14: 217-226.

## MODERN APPROACHES TO PATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF CNS HYPOXIC-ISCHEMIC LESION OUTCOMES IN PERINATAL PERIOD

**Blinov D.V.**

GBOU VPO RSMU named after N.I. Pirogov, Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

*Abstract: CNS hypoxic-ischemic lesion is one of the causes of newborns invalidism in perinatal period. Under the «perinatal hypoxia» the complex of symptoms caused by oxygen insufficiency of fetus and newborn is considered. Combined prenatal and early neonatal impact of hypoxia is considered as a perinatal hypoxic-ischemic lesion. Regeneration phases that have place after perinatal ischemia are reperfusion phase ( $\pm 0-4$  h), latent phase (0-8 h), phase of secondary energy disorder (8-72 h) and late phase ( $>72$  h), when brain electric activity decreases and seizures take place. The first phase in further development of pathologic process is an acute period of 1 month, associated with CNS hypoxic-ischemic lesion. The second phase (2nd-3rd months) are characterized with decrease in neuronal loss, reduction of neurologic disorders. The third phase (3-6th months) is characterized with spastic events. In some of the children the progress of the second phase is fixing in the same time, it is shown by decrease in neurologic disorders. The final forth phase has no timing limits and is characterized with children's cerebral paralysis as an outcome, syndrome of minimal brain dysfunctions, astenoneurotic syndrome, hydrocephalic syndrome, syndrome of motion disorders, epileptic disorders, psychomotor and prespeech development delay or, in case of good outcomes of pathologic process, regeneration of functions may occur. Accurate evaluation of degree of CNS perinatal hypoxic-ischemic disorders with routine methods of clinical, instrumental and laboratory investigations is not always possible. Perinatal hypoxic-ischemic CNS disorders are always associated with hematoencephalic barrier transparency disorders and with release of neurospecific proteins in blood flow. Therefore dynamic evaluation of neurospecific proteins in blood serum may be reasonable for evaluation of CNS lesion degree and disease prognosis.*

*Key words: CNS, neurospecific proteins, hematoencephalic barrier, hypoxia, ischemia*