

Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть I

Семина В.И., Степанова Ю.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Perinatal Hypoxia: Pathogenetic Aspects and Approaches to Diagnostics (Review of Literature). Part I

Semina V.I., Stepanova Yu.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Кислород играет ключевую физиологическую роль в период внутриутробного развития плода. Его адекватное поступление обеспечивает осуществление значимых фетальных процессов, таких как ангиогенез, гемопоэз, хондрогенез, а также формирование плаценты. Острая или хроническая гипоксия может оказывать негативное влияние на плод на любом этапе его развития. Перинатальная гипоксия является важной и основной причиной мозговых нарушений у новорожденных и приводит к различным неврологическим расстройствам: от незначительных нарушений поведенческих реакций до умственной отсталости и церебрального паралича. Фетальный цереброваскулярный ответ в условиях гипоксии принципиально отличается от изменений мозгового кровообращения, наблюдаемых после рождения. В данном обзоре освещены причины и механизмы перинатальной гипоксии, а также ее ранние и отдаленные постнатальные последствия.

Изучение патогенеза формирования цереброваскулярных нарушений у плода, а также описание их особенностей имеют особую значимость как для комплексной диагностики патологических акушерских состояний

и неврологических расстройств, так и для оптимизации лечебных мероприятий с целью снижения перинатальных потерь.

Ключевые слова: перинатальная гипоксия, фетальное мозговое кровообращение, централизация кровообращения, мозговые артерии плода, перинатальные исходы.

Oxygen plays significant physiological role in fetal development. It is important in major embryonic processes like angiogenesis, hematopoiesis, chondrogenesis, and placental development. Acute or chronic hypoxia can have negative impact on a fetus at any stage of the process of development. Prenatal hypoxia is an important cause of brain injury of the newborn. It may lead to a variety of different long-term neurological disorders: from mild behavioral deficits to severe compromise with seizures, mental retardation and cerebral palsy. Fetal cerebrovascular responses to hypoxia are fundamentally different from those observed in the adult cerebral circulation. This article discusses the causes and mechanisms of perinatal hypoxia, as well as its early and late postnatal consequences.

Для корреспонденции: Семина Виктория Ивановна – 121552, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра лучевой диагностики ИПО. Тел.: +7-903-325-26-19. E-mail: vika_smily@mail.ru

Семина Виктория Ивановна – аспирант кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва; **Степанова Юлия Александровна** – доктор мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва.

Contact: Semina Viktoriya Ivanovna – p. 2, 8, Trubetskaya str., Moscow, 121552, Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Radiology Department of IPE, Phone: +7-903-325-26-19. E-mail: vika_smily@mail.ru

Semina Viktoriya Ivanovna – graduate student of Radiology Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; **Stepanova Yulia Aleksandrovna** – doct. of med. sci., professor of Radiology Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow.



The study of the pathogenesis of the formation of fetal cerebrovascular disorders, as well as the description of their features are of particular importance for complex diagnostics of pathological obstetric conditions and neurological disorders, and for optimization of therapeutic interventions to reduce perinatal losses.

Key words: perinatal hypoxia, fetal cerebral circulation, brain sparing effect, fetal cerebral artery, perinatal outcomes.

Введение

Неблагоприятные антенатальные факторы часто оказывают более негативное воздействие на нервную систему, психику человека, чем эндо- и экзогенные факторы в постнатальном периоде, и играют драматическую роль в дезадаптации и инвалидизации ребенка [1].

Адекватные гемодинамические процессы в единой функциональной системе мать–плацента–плод обеспечивают оптимальное физиологическое течение беременности, рост и развитие плода [2, 3]. Плацентарная недостаточность и гипоксия способны обуславливать острые и хронические повреждающие эффекты на развивающийся плод, способствуя возникновению задержки роста плода (ЗРП), асфиксии, полиорганной недостаточности, преждевременным родам и даже перинатальной гибели [2, 4–9]. Отдаленные последствия данных нарушений, такие как церебральный паралич, потеря слуха, ретинопатия и хронические заболевания легких, связаны с выраженным психоэмоциональным бременем для пострадавших семей и значительными расходами общества [2].

Гипоксия является ведущим этиологическим фактором большей части мозговых нарушений, встречающихся у плода [10]. В условиях сниженной плацентарной перфузии и хронической гипоксии происходит компенсаторная реакция централизации плодового кровотока с целью поддержания оптимального кровоснабжения жизненно важных органов (головной мозг, сердце, надпочечники) [2, 11–14]. Впервые данный адаптивный ответ был выявлен зарубежными авторами в экспериментальных исследованиях на животных в виде снижения сосудистого сопротивления средней мозговой артерии (СМА) и получил название “brain sparing effect” [2, 11–15].

Также были установлены различия в кровотоке отдельных областей головного мозга плода и доказано, что данное локальное перераспределение гемодинамики – необходимый компенсаторный механизм в условиях ухудшения кровоснабжения, поскольку некоторые части мозга наиболее чувствительны к гипоксии [7, 14–16].

В настоящее время в клинической практике оценка мозгового кровотока осуществляется по

показателям сосудистой резистентности и скорости кровотока в СМА плода. Проблема изменения гемодинамики в других мозговых сосудах в отечественной литературе не освещена [16].

Комплексное исследование церебрального кровотока плода имеет важное диагностическое значение, так как его нарушения являются основным фактором перинатальных поражений мозга [17].

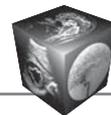
В зарубежных исследованиях было отмечено, что перинатальные повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у плодов с ЗРП часто обуславливают дисфункцию лобных долей головного мозга плода, лимбической системы и гиппокампа, а также вызывают морфологические изменения структур головного мозга плода [18–20].

Перинатальные повреждения головного мозга являются чрезвычайно актуальной медицинской и социальной проблемами в связи с высоким удельным весом этой патологии в структуре неврологической заболеваемости у детей [17, 21, 22]. По данным Ю.И. Барашнева (2005) и других исследователей, частота патологии ЦНС у новорожденных составляет 60–80% [1, 17, 23]. В 65% случаев эти повреждения обусловлены гипоксически-ишемическими нарушениями и только 15% приходится на генетические и постнатальные факторы [17].

Тяжелые перинатальные поражения ЦНС сопряжены с необратимыми структурными повреждениями, которые клинически могут проявляться в виде различных форм гидроцефалии, вторичной микроцефалии, детского церебрального паралича, судорожного синдрома и др. и часто сопровождаются грубой задержкой психомоторного развития [23, 24]. По мнению А.А. Баранова (2005), поражения нервной системы приводят к детской инвалидности в 20,6% случаев, при этом в 70–80% случаев они обусловлены перинатальными факторами [25, 26].

В настоящее время современное развитие медицины позволяет достаточно успешно проводить диагностику и оценку тяжести гипоксического поражения ЦНС [27, 28], однако до сих пор недостаточно разработаны клинико-инструментальные критерии гипоксии в перинатальном периоде. В связи с этим комплексная оценка церебральной гемодинамики плода в различные сроки гестации, расширение ее исследуемых параметров вызывают большой интерес не только с целью снижения перинатальных потерь и заболеваемости, но и возможности их раннего прогнозирования [7].

Физиологическое течение беременности зависит от оптимального уровня обменных процессов в организме матери и адекватной диффузионной способности плацентарного барьера [26, 29]. Любые изменения этих условий могут привести



к нарушению метаболизма плода, и среди них ключевую роль играет гипоксия [30].

По данным Т.В. Белоусова (2010), в 67% перинатальное поражение ЦНС является следствием гипоксически-ишемического повреждения мозга [31, 32]. Как упоминалось ранее, его результатом являются психоневрологические расстройства, приводящие к мозговой дисфункции и, в некоторых случаях, детскому церебральному параличу [29].

Тяжесть и последствия данных поражений зависят не только от степени и продолжительности гипоксии, но и анатомической зрелости структур головного мозга, гестационного возраста плода [30]. В своей работе D.M. Ferriero (2004) отмечает избирательную чувствительность к гипоксии определенных областей и клеточных элементов головного мозга плода и формирование механизмов адаптации к ее начальным эффектам и незначительной степени ацидоза путем регулирования и перераспределения кровообращения мозговых структур [21].

В условиях продолжительной гипоксии (ишемии) данное компенсационное перераспределение кровотока вызывает снижение перфузии корковых областей головного мозга и часто сочетается с гипоксически-ишемическим повреждением многих других органов. При остром нарушении времени для эффективного перераспределения мозгового кровотока и поддержания адекватного уровня его перфузии недостаточно, в данном случае повреждаются такие структуры головного мозга, как таламус и базальные ганглии [33].

Этиология перинатальной гипоксии

Причины внутриутробной гипоксии связаны с многообразными материнскими, плацентарными и плодовыми факторами, определяющими различные перинатальные и постнатальные исходы [34].

Зарубежные авторы предлагают классифицировать внутриутробную гипоксию на: преплацентарную, маточно-плацентарную, постплацентарную [34–37].

По данным многочисленных литературных источников, основными причинами преплацентарной гипоксии являются: экстрагенитальные заболевания матери (сердечно-сосудистые заболевания (врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность, легочная гипертензия), анемия, синдром сдавления нижней полой вены, отравления, интоксикации и т.д.) [34–38].

Доказано, что постплацентарная гипоксия встречается в случаях недостаточного усвоения плодом кислорода (гемолитическая болезнь плода, фетальные гемоглобинопатии), а также нару-

шения его транспорта (сердечная недостаточность, вызванная врожденными пороками или заболеваниями сердца плода, тяжелые аритмии, патология пуповины); повышенной потребности кислорода (крупный плод, многоплодие, переносимая беременность) [39].

Маточно-плацентарная гипоксия связана с нарушением маточно-плацентарного кровообращения, например при аномальном формировании плаценты или плацентарно-сосудистой дисфункции, которая особенно часто сочетается с артериальной гипертензией и преэклампсией у беременной [34, 36, 37].

М.И. Агеева (2008) в своем исследовании отмечает, что в основе плацентарных причин гипоксии лежат патоморфологические изменения материнской или плодовой части плаценты – сужение просвета или полная окклюзия сосудов, снижение проницаемости плацентарной мембраны и склерозирование концевых ворсин хориона в сочетании с изменениями агрегационных свойств тромбоцитов [39–41]. Такие изменения наиболее часто ассоциированы с гестозами, гипертонической болезнью, внутриутробной инфекцией, перенашиванием беременности, сахарным диабетом, иммуноконфликтными состояниями [42].

Имеются интересные данные зарубежных исследователей о том, что маточно-плацентарная гипоксия, связанная с патологией плаценты, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний матери и ребенка в будущем [34, 38, 43–47].

Поскольку в антенатальном периоде основным этиологическим фактором гипоксии является плацентарная недостаточность [48], в рамках данной научной статьи мы рассмотрим маточно-плацентарный вариант внутриутробной гипоксии.

Хроническая гипоксия, связанная с плацентарной недостаточностью, играет ключевую роль в этиологии развития ЗРП, которая начинает постепенно манифестировать с 25-й недели гестации, как раз в период активного роста плода [34], а в сочетании с преэклампсией и артериальной гипертензией способствует ее дальнейшему прогрессированию [34, 49].

D. Hutter и J. Kingdom (2010) расценивают преэклампсию как сложный мультикомплекс клинических проявлений, встречающихся во время беременности: от мягкой артериальной гипертензии или протеинурии до формирования HELLP-синдрома, сочетающегося с гемолизом эритроцитов, повышением уровня печеночных ферментов, тромбоцитопенией, или эклампсии с тяжелой гипертонией, протеинурией и полиорганной недостаточностью (отек легких, поражения ЦНС, оли-



гурия, тромбоцитопения и печеночная недостаточность) [34]. Причины возникновения преэклампсии до конца неизвестны, но имеются данные о том, что данный патологический процесс может быть результатом системного воспалительного ответа, вероятно, связанного с дефектами материнской иммунной системы [34, 49]. Установлено, что основные нарушения при преэклампсии включают в себя: повышение системного сосудистого сопротивления, эндотелиальную дисфункцию и активацию свертывания с повышением агрегации тромбоцитов. Дисфункция эндотелия приводит к нарушению синтеза и снижению активности вазодилататоров, таких как простагландин и NO, что объясняет активацию тромбоцитов и образование фибрина в маточно-плацентарной системе [34]. Тяжелая преэклампсия создает условия для внутриутробной гипоксии и/или окислительного стресса у плода, часто сочетается с ЗРП и приводит к преждевременным родам [34, 45]. Согласно данным многочисленных исследований, развитие преэклампсии до 33 нед беременности значительно увеличивает риск неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе перинатальную смертность [34, 50].

Патогенез перинатальной гипоксии

Кислородная недостаточность является ключевым патогенетическим фактором нарушений функционального состояния плода, способствующим развитию комплекса сложных взаимосвязанных, но однотипных патологических изменений вне зависимости от их этиологии [39, 42]. Обсуждая проблемы патогенеза перинатальной гипоксии, М.И. Агеева (2008) указывает различать три последовательных этапа развития единого патологического процесса: гипоксемия – снижение содержания кислорода в артериальной крови; гипоксия – снижение внутриклеточного кислорода, необходимого для аэробного метаболизма и выработки необходимого объема энергии; ацидемия – анаэробный внутриклеточный метаболизм [39, 42].

По данным М.И. Агеевой (2010), гипоксемия – первая стадия данного патологического явления, характеризующаяся снижением только кислородной емкости крови и активацией адаптационных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза плода. При длительном снижении концентрации кислорода в крови плода развивается вторая стадия – гипоксия, для компенсации которой включаются защитные приспособительные механизмы [39].

Особенности патофизиологических реакций плода во многом зависят от длительности и интен-

сивности гипоксического аффекта. Выделяют острую, развивающуюся в течение нескольких минут, и хроническую гипоксию [26, 34, 51, 52].

Установлено, что первой реакцией плода на гипоксию являются снижение сосудорасширяющего действия оксида азота и активация симпатической нервной системы [34, 53] с выбросом антистрессорных гормонов (адреналина, норадреналина), а также резким повышением сосудистого сопротивления кровотока в периферических органах и системах [39, 42]. Кроме того, стимулируется продукция вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и индуцированный гипоксией фактор (HIF) [34, 54, 55].

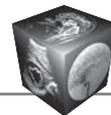
В своих работах D. Hutter и J. Kingdom (2010) указывают, что на начальной стадии гипоксии происходит централизация кровотока плода с увеличением кровоснабжения головного мозга, миокарда, верхней части тела и снижением перфузии почек, желудочно-кишечного тракта, нижних конечностей. Это перераспределение крови позволяет осуществлять доставку питательных веществ и кислорода к наиболее жизненно важным органам. Церебральная вазодилатация — защитный механизм, предотвращающий головной мозг плода от гипоксических повреждений. Данный процесс способствует снижению постнагрузки на левый желудочек сердца плода, а системная артериальная вазоконстрикция сосудов нижней части тела увеличивает постнагрузку на правый желудочек [23, 34].

В то же время обеспечение жизнедеятельности периферических тканей происходит за счет анаэробного гликолиза с накоплением недоокисленных продуктов (лактата, водородных ионов), что вызывает снижение количества буферных оснований и развитие метаболического ацидоза с уменьшением pH крови. Также при гипоксии нарушается образование аденозинтрифосфата (АТФ), что обуславливает задержку роста плода и его неустойчивость к стрессам [26, 39, 42].

Кровоток головного мозга плода чувствителен к изменениям pCO_2 артериальной крови. CO_2 , диффундируя через стенку сосудов, изменяет pH в стенке, что сопровождается дилатацией церебральных сосудов [39–53].

Особое значение имеют механизмы цереброваскулярной ауторегуляции путем вазоконстрикции и вазодилатации артериол, обеспечивающих относительно постоянную перфузию при широких колебаниях системного давления [1].

Е.М. Козлова (2009) в своей работе выделяет три уровня регуляции церебральной гемодинамики: нейрогенный, метаболический и миогенный [26].



Нейрогенный механизм регуляции связан с блокадой афферентных и эфферентных рецепторов, расположенных в стенках мозговых сосудов, и уменьшением активных реакций пиальных артерий на изменения артериального давления.

Метаболический путь основан на изменении кровотока при колебаниях газового состава крови и показателей кислотно-щелочного равновесия. Например, снижение рН и гиперкапния сопровождаются вазодилатацией, а повышение рН и гипоксия — вазоконстрикцией.

Миогенный тип ауторегуляции зависит от способности гладкой мускулатуры стенок сосудов реагировать на статическое и динамическое растяжение. Данный тип ауторегуляции особенно выражен в крупных магистральных артериях с хорошо развитым мышечным слоем.

Интенсивность мозговой гемодинамики и нейрональная активность тесно взаимосвязаны, что обусловлено значительным содержанием нейротрансмиттеров в окончаниях периваскулярных нервов в мышечной оболочке мозговых сосудов. Стимуляция нервных окончаний сопровождается высвобождением биологически активных веществ и медиаторов в щели нейромышечных синапсов, где они взаимодействуют со специфическими рецепторами сосудистых стенок [26, 56, 57].

При изучении механизмов вазомоторной регуляции церебральной гемодинамики необходимо отметить, что в стволе головного мозга (ретикулярной формации продолговатого мозга, вароливого моста и среднего мозга) и гипоталамусе существуют центры, осуществляющие контроль за функциональным состоянием мозговых сосудов. Например, в случае раздражения барорецепторов каротидного синуса, возникающем при повышении артериального давления в большом круге кровообращения, происходит снижение сопротивления мозговых сосудов, и наоборот — при снижении системного давления их резистентность повышается [26].

По данным Е.М. Козловой (2009), изменения вазомоторной функции и ауторегуляции мозговой гемодинамики связаны с нарушениями метаболизма при гипоксии (тканевой ацидоз, накопление лактата и др.). Формируется либо так называемый синдром избыточной перфузии, либо синдром внутреннего обкрадывания [26].

“Синдром избыточной перфузии” характеризуется усилением мозговой гемодинамики, возникающим вслед за ее дефицитом. В данном случае возрастают линейная и объемная скорости кровотока, что, вероятно, связано с дисфункцией (параличом) вазомоторных аппаратов артериол и венул и обусловлено тканевым ацидозом. Усиление кро-

вотока при “синдроме избыточной перфузии” не сопровождается увеличением потребления мозгом кислорода, наоборот, данный показатель может даже снижаться [26].

“Синдром внутреннего обкрадывания” (феномен Робин Гуда) – парадоксальное изменение кровотока в ишемизированной зоне мозга, возникающее в ответ на гиперкапнию или введение вазоактивных веществ. По мнению Е.М. Козловой (2009), происходит не усиление кровообращения, а его дальнейшее угнетение в пораженном участке, что связано с оттоком крови в васкулярную сеть той зоны, где реактивность сосудов сохранена [26].

При изучении механизмов ауторегуляции также необходимо отметить, что снабжение тканей кислородом существенно зависит и от реологических свойств крови. Ключевой фигурой гемостаза, как ауторегуляторного процесса, является тромбоцит, осуществляющий взаимосвязь эндотелия сосудистой стенки с плазменными белками, клетками крови и выполняющий ряд негемостатических функций: регуляцию тканевого роста, ангиогенез, пролиферацию нейроглии и т.д. При тяжелой гипоксии структурная вязкость крови существенно повышается [1].

По данным А.Б. Пальчика (2013), у недоношенных детей из низкой группы риска, т.е. родившихся при оптимально протекавших беременности и родах, “плато” церебральной перфузии существенно ниже. Подобная ситуация обусловлена низкой способностью к ауторегуляции церебральных сосудов из-за отсутствия в них мышечного слоя [1].

Таким образом, можно сделать вывод, что уровень церебрального кровотока прямо коррелирует с метаболизмом мозговой ткани. Эта взаимосвязь осуществляется посредством промежуточных нейрогенных звеньев. В условиях церебральной ишемии возникает несоответствие кровоснабжения и метаболизма, что и приводит к появлению патологических типов перфузии. Из этого следует, что только по величине кровотока в крупных сосудах не всегда можно достоверно судить о достаточности кровоснабжения [26, 58].

Нейроны обладают несравненно большей устойчивостью к действию патогенных факторов, чем это принято считать, и продолжают довольно интенсивно функционировать даже при значительных повреждениях их структуры [59].

Интересные данные по вопросам компенсации нарушений газообмена у плода приводит в своей работе М.И. Агеева (2008), выделяя следующие компенсаторно-приспособительные механизмы [39]:

1) за счет тахикардии минутный объем сердца плода очень большой и составляет 200 мл/кг по



сравнению с новорожденным (85 мл/кг) и взрослым человеком (70 мл/кг);

2) фетальный гемоглобин обладает большим сродством к кислороду (70–85% общего количества);

3) высокая оксигенация околоплодных вод;

4) наличие трех артериовенозных шунтов в системе кровообращения (венозный проток, овальное окно и аортальный проток), которые способствуют лучшему снабжению кислородом жизненно важных органов (мозг, сердце);

5) в плаценту по артериям пуповины возвращается смешанная кровь, обогащенная кислородом на 45–50% и не прошедшая тканевого обмена.

Таким образом, нарушение функционального состояния плода приводит к формированию комплекса последовательных патологических реакций, связанных на каждом этапе с компенсаторно-защитными механизмами. При нарушении аутокомпенсации наступает декомпенсация с необратимым поражением клеток тканей сердца, мозга и наступает смерть плода [39].

Последствия перинатальной гипоксии

Прогноз для жизни и здоровья плода и новорожденного во многом зависит от сроков появления, длительности и интенсивности внутриутробной гипоксии. Кратковременная острая гипоксия, как правило, не сопровождается дистрессом плода, и быстрое устранение патологического фактора приводит к нормализации кровообращения и восстановлению метаболических процессов [26, 60, 61]. Вместе с тем даже при легкой хронической гипоксии дистресс плода может развиваться уже с наступлением родов. Прогрессирование гипоксии вызывает метаболические нарушения, вслед за которыми отмечается функциональное, а затем и органическое поражение клеток, органов и систем [39].

Основным результатом воздействия гипоксии на плод является нарушение его генетически детерминированного роста. D. Hutter и соавт. (2010) подчеркивают, что около 10% плодов в условиях перинатальной гипоксии имеют задержку роста и рождаются маловесными для своего гестационного возраста. ЗРП также ассоциируется с нарушением формирования внутренних органов и асфиксией и имеет неблагоприятные перинатальные прогнозы, увеличивая в 6–10 раз риск перинатальной смерти [34].

Согласно результатам многочисленных исследований, наиболее частыми осложнениями, обусловленными гипоксией, являются: аспирация меконием, метаболические и гематологические

нарушения, когнитивные дисфункции и церебральный паралич. Острая и хроническая гипоксия также связана с различными морфологическими и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы плода [34, 51, 52, 62].

По наблюдениям P.J. Anderson (2008), недоношенные дети (рожденные ранее 32-й недели гестации) с крайне низкой массой тела (<1000 г) составляют группу повышенного риска по развитию неврологических нарушений (церебральный паралич, слепота, глухота), умственной отсталости, когнитивных нарушений, неспособности к обучению, поведенческих и эмоциональных проблем. Выживаемость глубоко недоношенных младенцев (рожденных ранее 26-й недели гестации и с массой тела менее 750 г) составляет 50%, из них около 40% выживших становятся глубокими инвалидами [63].

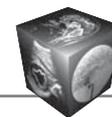
По данным I.E. Halorainen (2013), современные методы выхаживания новорожденных позволяют спасти около 75–90% всех преждевременно рожденных детей с массой тела <1500 г, однако 5–10% из выживших детей имеют значимые повреждения, такие как церебральный паралич и многие другие [64, 65].

Установлено, что главными поражениями головного мозга, составляющими основу неврологических нарушений, наблюдаемых у недоношенных детей, являются: перивентрикулярный геморрагический инфаркт и перивентрикулярная лейкомаляция [65].

Структурная анатомия и сосудисто-нервная незрелость глубоко недоношенных детей наиболее предрасположены к влиянию гипоксии и ишемии, что делает таких новорожденных чаще других подверженными данным поражениям. Согласно этой концепции, преждевременные роды также можно считать основным этиологическим фактором развития детского церебрального паралича. Тем не менее в литературных данных указывается, что недоношенность является не единственной причиной паралича — вероятность черепно-мозговой травмы увеличивается у плодов при наличии воспалительных процессов у матери или доказанной инфекции [34].

В настоящее время установлена тесная связь гипоксии с развитием энцефалопатии, гидроцефалии, эпилепсии, нарушений мозгового кровообращения у детей более старшего возраста [26].

Согласно литературным источникам, для большинства стран характерны высокие стабильные цифры различных психоневрологических расстройств начиная от минимальных мозговых дисфункций и до тяжелых форм детского церебрального паралича [23, 24]. Это обусловлено тем, что перенесенная ребенком гипоксия всегда



приводит к изменениям в ЦНС в виде так называемых молчаливых инфарктов, которые могут внезапно проявиться при определенных состояниях (стресс, гипертермия, инфекция, повышенная умственная нагрузка и т.д.) [26].

Еще одним последствием перенесенной внутриутробной гипоксии может быть транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда, которая относится к вторичным кардиомиопатиям [66]. Данный вид кардиомиопатий регистрируется преимущественно в первые часы и дни жизни ребенка (чаще на 3–7-е сутки). По данным разных исследователей, ее частота достигает 40–70%. Основное место в генезе ишемии миокарда занимают местные нарушения микроциркуляции, возникающие в отдельных зонах миокарда в результате действия комплекса метаболических и гемодинамических факторов, которые в конечном итоге приводят к повреждению эндотелия и тромбообразованию в мелких сосудах микроциркуляторного русла с нарушениями питания участков сердечной мышцы [26].

Значительное количество работ посвящено проблеме состояния здоровья детей, находившихся в неонатальном периоде на лечении в отделении реанимации новорожденных [26].

Характер течения раннего неонатального периода детей, перенесших перинатальную гипоксию, зависит от тяжести гипоксии, эффективности первичных реанимационных мероприятий и качества интенсивной терапии. Необходимо подчеркнуть, что запоздалое начало и неадекватная интенсивность реанимационных мероприятий усугубляют процессы, начавшиеся в ante- и интранатальном периодах [26, 67].

В определенных случаях детям, перенесшим тяжелую гипоксию, показано проведение кислородотерапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В настоящее время актуальной проблемой являются пневмонии новорожденных, находящихся на продленной ИВЛ [26, 68], частота которых, по результатам исследования ряда авторов, составляет от 13 до 85% и зависит от массы тела ребенка, вида патологии, длительности и режимов ИВЛ. Наиболее часто данный вид пневмоний развиваются у глубоко недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС). Согласно литературным данным, этот процесс часто протекает по схеме: РДС – ИВЛ – пневмония – бронхолегочная дисплазия (БЛД). БЛД представляет собой хроническое заболевание, развивающееся чаще всего у недоношенных детей вследствие поражения легких при проведении жестких режимов ИВЛ с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся тахипноэ, диспноэ, гипоксемией,

стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями [26, 69–72].

С помощью катamnестического наблюдения особое внимание уделяется оценке психомоторного и физического развития ребенка [26, 73].

Последствия перинатальной энцефалопатии в дошкольном и школьном возрасте проявляются в виде вегетативной дисфункции и гемодинамических расстройств. У детей данного контингента выявляются изменения вегетативного статуса в виде исходной ваготонии, гипер- или асимпатикотонической реактивности. Причины этих нарушений заключаются не только в первичном поражении церебральных вегетативных образований, но и во вторичном дизонтогенезе нейровегетативных функций [26, 74–76].

Необходимо отметить, что у детей, перенесших перинатальную гипоксию, даже легкие формы поражения нервной системы со стертой клинической картиной в раннем возрасте и минимальными неврологическими нарушениями могут способствовать развитию хронического дезадаптивного синдрома, который обуславливает возникновение и тяжелое течение патологии сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца, гипотонических и гипертонических состояний), дыхательной системы (бронхиальная астма) и различных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и функций других органов [26, 77, 78].

Заключение

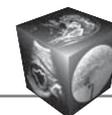
Изучение физиологии мозгового фетального кровообращения, знание этиологии и патогенеза его изменений являются основой повышения эффективности диагностики функциональных нарушений плода и выделения группы риска беременных по перинатальной гипоксии, определения перинатальных прогнозов и разработки рациональной акушерской тактики ведения беременных.

Список литературы

1. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксическая-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: Медпресс-информ, 2013. 288 с.
2. Ananth C.V., Vintzileos A. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. J. Matern.-Fetal Neonatal. Med. 2006; 19 (12): 773–782.
3. Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве. М.: Реал тайм, 2010. 44 с.
4. Shah P., Riphagen S., Beyene J. et al. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. 2004; 89: 152–155.
5. Barnett C.P., Perlman M., Ekert P.G. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective. Pediatrics. 2005; 99 (6): 797–799.



6. Козлова Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 304 с.
7. Cruz-Martinez R., Oros D., Padilla N. et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201: 474.e1–474.e7.
8. Baschat A.A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 37: 501–514.
9. Fleischer A.C., Toy E.C. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice.* McGraw-Hill Companies, 2011. 1052 p.
10. Benjamin Y. H., Mauricio C. Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Imaging Findings from Birth to Adulthood. *RadioGraphics.* 2008; 28: 417–439.
11. Malam itsi-Punchner A., Nikolaouk E.K. Nikolaouk Intrauterine Growth Restriction, Brain-Sparing Effect and Neurotrophins. *J. Wom. Health and Dis.: Gyn., Endocr. and Reprod.* 2006; 1092: 293–296.
12. Rossi A., Romanello I. Assessment of Fetal Brain Vascularization using Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound Angiography in Pregnancies Affected by Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Pediatrics.* 2006; 118: 91–100.
13. Salihagi-Kadica., Medic M., Jugovic D. Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia implications for the prevention of brain damage. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2006; 19 (7): 387–396.
14. Roza S.J., Steegers E. A. P., Verburg B. O. et al. What Is Spared by Fetal Brain-Sparing? Fetal Circulatory Redistribution and Behavioral Problems in the General Population. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168 (10): 1145–1152.
15. Lopez D.O. Perinatal and neurodevelopmental outcome of late-onset growth restricted fetuses. *Programa de Doctorat. Barcelona,* 2010. 130 p.
16. Figueroa-Diesel H., Hernandez-Andrade E., Acosta-Rojas R. et al. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 297–302.
17. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2005. 672 с.
18. Geva R., Eshel R. Neuropsychological outcome in children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *J. Pediatrics.* 2006; 118: 91–100.
19. Geva R., Eshel R., Leitner Y. Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain. J. Brain. Res.* 2006; 1117: 186–194.
20. Rossi A., Romanello I. F, Fachech G. et al. Evaluation of fetal cerebral blood flow perfusion using power Doppler ultrasound angiography (3D-PDA) in growth-restricted fetuses. *J. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 38: 175–180.
21. Ferriero D.M. Neonatal brain injury. *J. Med.* 2004; 35: 1985–1995.
22. Tapia J.L. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2006; 82 (1): 15–20.
23. Семенников М.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробной гипоксии плода и прогнозирование перинатальных исходов у беременных: Автореф. дис... канд. мед. наук. Челябинск, 2007. 23 с.
24. Baschat A.A., Cosmi E., Bilardo C.M. et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *J. Obstet. Gynecol.* 2007; 109: 253–261.
25. Баранов А.А. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности. *Российский педиатрический журнал.* 2005; 2: 4–7.
26. Козлова Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию: Автореф. дис. .. канд. мед. наук. Н. Новгород, 2009. 42 с.
27. Бархатов М.В. Использование программы раннего вмешательства в медицинской реабилитации детей с перинатальной энцефалопатией: Автореф. дис.... канд. мед. Красноярск, 2008. 2–8.
28. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.И. и др. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008; 108 (11): 62–66.
29. Зубарева Е.А. Комплексная ультразвуковая оценка перинатальных цереброваскулярных нарушений у детей первого года жизни: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 2006. 55 с.
30. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J. Endocrinol.* 2010; 207 (1): 1–16.
31. Jamie A. M. Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a meta-analysis. *J. Anxiety disorders.* 2009; 23 (8): 1158–1164.
32. Белоусова Т.В., Ряжина Л.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных: Методические рекомендации. СПб.: Медиа-Сфера, 2010. 96 с.
33. Logitharajah P., Rutherford M.A., Cowan F.M Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *J. Pediatr. Res.* 2009; 66 (2): 222–261.
34. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and Mechanisms of Intrauterine Hypoxia and Its Impact on the Fetal Cardiovascular System: A Review. *J. Pediatr.* 2010; 2010: 9.
35. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N. *Pathology of the Human Placenta.* New York: Springer Science, 2006. 380–451.
36. Hampli V., Jakoubek V. Regulation of Fetoplacental Vascular Bed by Hypoxia. *Physiol. Res. Czech. Republic.* 2009; 58 (2): 87–93.
37. Pinar H., Carpenter M. Placenta and Umbilical Cord Abnormalities Seen With Stillbirth. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53 (3): 656–672.
38. Cheema R., Dubial M., Gudmundsson S. Fetal brain sparing is strongly related to the degree of increased placental vascular impedance. *J. Perinat. Med.* 2006; 34 (4): 318–322.
39. Агеева М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 237 с.
40. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 393 с.



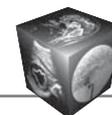
41. Милованова А.П., Савельева С.В. Внутриутробное развитие человека. М.: МДВ, 2006. 384 с.
42. Зайко Н.Н., Быца Ю.В. Патологическая физиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 635 с.
43. Gabriel R., Grolier F., Graesslin O. Can obstetric care provide further improvement in the outcome of preterm infants? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 15 (117) Suppl. 1: 8–25.
44. Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J. et al. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005; 366 (9499): 1797–1803.
45. Ness R.B., Sibai B.M. Shared and disparate components of the pathophysiology of fetal growth restriction and preeclampsia. *J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195 (1): 40–49.
46. Herrera E.A., Pulgar V.M., Riquelme R.A. et al. High-altitude chronic hypoxia during gestation and after birth modifies cardiovascular responses in newborn sheep. *Am. J. Physiol.* 2007; 292 (6): 2234–2240.
47. Lausman A.Y., Kingdom J.C., Bradley T.J. et al. Subclinical atherosclerosis in association with elevated placental vascular resistance in early pregnancy. *Atherosclerosis.* 2009; 206 (1): 33–35.
48. Агеева М.И., Озерская И.А., Федорова Е.В. Допплерографическое исследование гемодинамики плода: пособие для врачей. М.: РМАПО, 2006. 4–5.
49. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005; 365 (9461): 785–799.
50. Jayet P.Y., Rimoldi S. F., Stuber T. et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation.* 2010; 122 (5): 488–494.
51. Meyer K., Zhang L. Fetal programming of cardiac function and disease. *Reproductive Sciences.* 2007; 14 (3): 209–216.
52. Webster W.S., Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Research (Part C).* 2007; 81 (3): 215–228.
53. Zhang L., Xiao D., Hu X. Effect of GMP on pharmacomechanical coupling in the uterine artery of near-term pregnant sheep. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327 (2): 425–431.
54. James J.L., Stone P.R., Chamley L.W. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Human Reproduction Update.* 2006; 12 (2): 137–144.
55. Julian C.G., Wilson J., Lopez M. et al. Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *Am. J. Physiology.* 2009; 296 (5): 1564–1575.
56. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. СПб.: ЭЛБИ, 1999. 624 с.
57. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ, 2000. 688 с.
58. Fukuda S. Hemodynamics of the posterior cerebral arteries in neonates with periventricular leukomalacia. *J. Clin. Ultrasound.* 2005; 33: 8–24.
59. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1993. 336 с.
60. Fahey J., King L. Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartum care. *J. Midwifery Womens Health.* 2005; 50 (6): 498–506.
61. Hogan L., Ingemarsson I., Thorngren-Jerneck K. et al. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007; 130 (2): 169–175.
62. Zhang L. Prenatal hypoxia and cardiac programming. *J. Soc Gynecol. Invest.* 2005; 12 (1): 2–13.
63. Anderson P.J., Doyle L.W. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Sem. Perinatol.* 2008; 32 (1): 51–58.
64. Halopainen I.E., Lauren H.B. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of prenatal insults. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012; 100: 825–834.
65. Gonzalez A. The Etiology and Evolution of Fetal Brain Injury. Croatia, 2012. 294 p.
66. Валькович Э.И. Общая и медицинская эмбриология. СПб.: Фолиант, 2003. 317 с.
67. Barnett C.P. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective. *Pediatrics.* 2005; 99 (6): 797–799.
68. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2-х т. Т.1 СПб.: Питер, 2005. 656 с.
69. Овсянников Д.Ю., Петрук Н.И., Кузьменко Л.Г. Бронхолегочная дисплазия у детей. *Педиатрия.* 2004; 1: 91–94.
70. Ehrenkranz R.A. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 116: 1353–1360.
71. Sahni R. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J. Perinatol.* 2005; 25 (1): 41–46.
72. Nasiell J., Papadogiannakis N., Löf E. et al. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 1–6.
73. Halvorsen T. Better care of immature infants; has it influenced long-term pulmonary outcome? *Acta Paediatr.* 2006; 95 (5): 547–554.
74. Котлуков В.К., Бычков В.А., Кузьменко, Л.Г. и др. Упорно рецидивирующая обструкция бронхов у часто болеющих детей раннего возраста без атопии. *Педиатрия.* 2006; 5: 42–47.
75. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Миклош, 2006. 280 с.
76. Doyle L.W. Victorian Infant Collaborative Study Group. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (6): 570–576.
77. Bertino E. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2006; 91 (5): 349–356.
78. Telford K. Outcome after neonatal continuous negative-pressure ventilation: follow-up assessment. *Lancet.* 2006; 1 (367): 1080–1085.

References

1. Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. М.: Medpress-inform, 2013. 288 p. (In Russian)
2. Ananth C.V., Vintzileos A. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J. Matern.-Fetal Neonatal. Med.* 2006; 19 (12): 773–782.
3. Medvedev M.V. Fundamentals of Doppler ultrasound in obstetrics. М.: Real time, 2010. 44 p. (In Russian)
4. Shah P., Riphagen S., Beyene J. et al. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2004; 89: 152–155.



5. Barnett C.P., Perlman M., Ekert P.G. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective. *Pediatrics*. 2005; 99 (6): 797–799.
6. Kozlova E.M. Features of late neonatal period in infants who suffer severe perinatal hypoxia: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. 304 p. (In Russian)
7. Cruz-Martinez R., Oros D., Padilla N. et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201: 474.e1–474.e7.
8. Baschat A.A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 37: 501–514.
9. Fleischer A.C., Toy E.C. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*. McGraw-Hill Companies, 2011. 1052 p.
10. Benjamin Y. H., Mauricio C. *Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Imaging Findings from Birth to Adulthood*. *RadioGraphics*. 2008; 28: 417–439.
11. Malam itsi-Punchner A., Nikolaouk E.K. Nikolaouk Intrauterine Growth Restriction, Brain-Sparing Effect and Neurotrophins. *J. Wom. Health and Dis.: Gyn., Endocr. and Reprod.* 2006; 1092: 293–296.
12. Rossi A., Romanello I. Assessment of Fetal Brain Vascularization using Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound Angiography in Pregnancies Affected by Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Pediatrics*. 2006; 118: 91–100.
13. Salihagi-Kadica., Medic M., Jugovic D. Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia implications for the prevention of brain damage. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2006; 19 (7): 387–396.
14. Roza S.J., Steegers E. A. P., Verburg B. O. et al. What Is Spared by Fetal Brain-Sparing? Fetal Circulatory Redistribution and Behavioral Problems in the General Population. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168 (10): 1145–1152.
15. Lopez D.O. Perinatal and neurodevelopmental outcome of late-onset growth restricted fetuses. *Programa de Doctorat. Barcelona*, 2010. 130 p.
16. Figueroa-Diesel H., Hernandez-Andrade E., Acosta-Rojas R. et al. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 297–302.
17. Barashnev Y.I. *Perinatal neurology*. M.: Triada-X, 2005. 672 p. (In Russian)
18. Geva R., Eshel R. Neuropsychological outcome in children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *J. Pediatrics*. 2006; 118: 91–100.
19. Geva R., Eshel R., Leitner Y. Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain. J. Brain. Res.* 2006; 1117: 186–194.
20. Rossi A., Romanello I. F, Fachech G. et al. Evaluation of fetal cerebral blood flow perfusion using power Doppler ultrasound angiography (3D-PDA) in growth-restricted fetuses. *J. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 38: 175–180.
21. Ferriero D.M. Neonatal brain injury. *J. Med.* 2004; 35: 1985–1995.
22. Tapia J.L. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2006; 82 (1): 15–20.
23. Semennikov M.V. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of intrauterine fetal hypoxia and prediction of perinatal outcomes in pregnant women: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk, 2007. 23 p. (In Russian)
24. Baschat A.A., Cosmi E., Bilardo C.M. et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *J. Obstet. Gynecol.* 2007; 109: 253–261.
25. Baranov A.A. The health Status of children as a factor of national security. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhournal.* 2005; 2: 4–7. (In Russian)
26. Kozlova E.M. Features of late neonatal period in infants who suffer severe perinatal hypoxia: Avtorer. dis. ...kand. med. nauk. N. Novgorod, 2009. 42 p. (In Russian)
27. Barhatov M.V. The Use of early intervention programs in medical rehabilitation of children with perinatal encephalopathy: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk, 2008. 2–8. (In Russian)
28. Serkina E.V., Gromova O.A., Torshin I.I. et al. Cerebrolysin alleviates perinatal CNS disorders through the autoimmune modulation and antioxidant protection. *Zhurnal nevroi. I psikiatr. im. S.S. Korsakova.* 2008; 108 (11): 62–66. (In Russian)
29. Zubarev E. A. Integrated perinatal ultrasound assessment of cerebrovascular disorders in children the first year of life. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk. M., 2006. 55 p. (In Russian)
30. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J. Endocrinol.* 2010; 207 (1): 1–16.
31. Jamie A. M. Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a meta-analysis. *J. Anxiety disorders.* 2009; 23 (8): 1158–1164.
32. Belousova T.V., Ryagina L.A. *Perinatal lesions of the Central nervous system in infants: guidelines*. SPb.: Media-Sphera, 2010. 96 p. (In Russian)
33. Logitharajah P., Rutherford M.A, Cowan F.M Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *J. Pediatr. Res.* 2009; 66 (2): 222–261.
34. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and Mechanisms of Intrauterine Hypoxia and Its Impact on the Fetal Cardiovascular System: A Review. *J. Pediatr.* 2010; 2010: 9.
35. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N. *Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer Science, 2006. 380–451.
36. Hampli V., Jakoubek V. Regulation of Fetoplacental Vascular Bed by Hypoxia. *Physiol. Res. Czech. Republic.* 2009; 58 (2): 87–93.
37. Pinar H., Carpenter M. Placenta and Umbilical Cord Abnormalities Seen With Stillbirth. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53 (3): 656–672.
38. Cheema R., Dubial M., Gudmundsson S. Fetal brain sparing is strongly related to the degree of increased placental vascular impedance. *J. Perinat. Med.* 2006; 34 (4): 318–322.
39. Ageeva M.I. Diagnostic value of Doppler sonography in assessing the functional status of the fetus. Dis. ... doct. med.nauk. M., 2008. 237 p. (In Russian)
40. Radzinsky V.E. *Extraembryonal and amniotic structures in normal and complicated pregnancy*. M.: Medical information Agency, 2004. 393 p. (In Russian)
41. Milovanova A.P., Savelieva S.V. *Intrauterine human development*. M.: MDV, 2006. 384 p. (In Russian)



42. Zayko H.H., Bica Yu.B. Pathological physiology. M.: MEDpress-inform, 2004. 635 p. (In Russian)
43. Gabriel R., Grolier F., Graesslin O. Can obstetric care provide further improvement in the outcome of preterm infants? *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod Biol.* 2004; 15 (117) Suppl. 1: 8–25.
44. Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J. et al. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005; 366 (9499): 1797–1803.
45. Ness R.B., Sibai B.M. Shared and disparate components of the pathophysiology of fetal growth restriction and preeclampsia. *J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195 (1): 40–49.
46. Herrera E.A., Pulgar V.M., Riquelme R.A. et al. High-altitude chronic hypoxia during gestation and after birth modifies cardiovascular responses in newborn sheep. *Am. J. Physiol.* 2007; 292 (6): 2234–2240.
47. Lausman A.Y., Kingdom J.C., Bradley T.J. et al. Subclinical atherosclerosis in association with elevated placental vascular resistance in early pregnancy. *Atherosclerosis.* 2009; 206 (1): 33–35.
48. Ageeva M.I., Ozersky I.A., Fedorova E.V. Doppler study of fetal hemodynamics: a manual for physicians. M.: RMAPO, 2006. 4–5. (In Russian)
49. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005; 365 (9461): 785–799.
50. Jayet P.Y., Rimoldi S. F., Stuber T. et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation.* 2010; 122 (5): 488–494.
51. Meyer K., Zhang L. Fetal programming of cardiac function and disease. *Reproductive Sciences.* 2007; 14 (3): 209–216.
52. Webster W.S., Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Research (Part C).* 2007; 81 (3): 215–228.
53. Zhang L., Xiao D., Hu X. Effect of GMP on pharmacomechanical coupling in the uterine artery of near-term pregnant sheep. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327 (2): 425–431.
54. James J.L., Stone P.R., Chamley L.W. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Human Reproduction Update.* 2006; 12 (2): 137–144.
55. Julian C.G., Wilson J., Lopez M. et al. Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *Am. J. Physiology.* 2009; 296 (5): 1564–1575.
56. Zaichik A.H., Churilov L.P. Fundamentals of General pathology. Part 1. Fundamentals of General pathophysiology. SPb.: ELBI, 1999. 624 p.
57. Zaichik A.H., Churilov L.P. Fundamentals of General pathology. Part 2. Fundamentals of pathobiochemistry. SPb.: ELBI, 2000. 688 p. (In Russian)
58. Fukuda S. Hemodynamics of the posterior cerebral arteries in neonates with periventricular leukomalacia. *J. Clin. Ultrasound.* 2005; 33: 8–24.
59. Sarkisov D.S. Essays on the history of General pathology. M.: Meditsina, 1993. 336 p. (In Russian)
60. Fahey J., King L. Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartum care. *J. Midwifery Womens Hlth.* 2005; 50 (6): 498–506.
61. Hogan L., Ingemarsson I., Thorngren-Jerneck K. et al. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007; 130 (2): 169–175.
62. Zhang L. Prenatal hypoxia and cardiac programming. *J. Soc Gynecol. Invest.* 2005; 12 (1): 2–13.
63. Anderson P.J., Doyle L.W. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Sem. Perinatol.* 2008; 32 (1): 51–58.
64. Halopainen I.E., Lauren H.B. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of prenatal insults. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012; 100: 825–834.
65. Gonzalez A. The Etiology and Evolution of Fetal Brain Injury. Croatia, 2012. 294 p.
66. Valkovic E.I. General and medical embryology. SPb.: Foliant, 2003. 317 p. (In Russian)
67. Barnett C.P. Clinicopathological correlations in post-asphyxial organ damage: a donor organ perspective. *Pediatrics.* 2005; 99 (6): 797–799.
68. Shabalov N. P. Neonatology. In 2 vol. Vol. 1. SPb.: Piter, 2005. 656 p. (In Russian)
69. Ovsyannikov D.Yu., Petruk N.I., Kuzmenko L.G. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Pediatrics.* 2004; 1: 91–94. (In Russian)
70. Ehrenkranz R.A. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 116: 1353–1360.
71. Sahni R. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J. Perinatol.* 2005; 25 (1): 41–46.
72. Nasiell J., Papadogiannakis N., Löf E. et al. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 1–6.
73. Halvorsen T. Better care of immature infants; has it influenced long-term pulmonary outcome? *Acta Paediatr.* 2006; 95 (5): 547–554.
74. Kotlukov V.K., Bychkov V.A., Kuzmenko L.G. Persistently recurrent bronchial obstruction in sickly young children without atopy. *Pediatrics.* 2006; 5: 42–47. (In Russian)
75. Samsygina G.A. Respiratory tract infections in children of early age. M.: Miklosh, 2006. 280 p. (In Russian)
76. Doyle L.W. Victorian Infant Collaborative Study Group. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (6): 570–576.
77. Bertino E. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2006; 91 (5): 349–356.
78. Telford K. Outcome after neonatal continuous negative-pressure ventilation: follow-up assessment. *Lancet.* 2006; 1 (367): 1080–1085.