

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЦНС: ОТ ФАКТОРОВ РИСКА  
К ОТДАЛЁННЫМ ПОСЛЕДСТВИЯМ И МЕТОДАМ  
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ**

**Алиджанова Дурдона Абдуллажоновна**

д.м.н., доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики  
Ташкентский государственный медицинский университет.

**Алобидинова Гулхаё Салохиддин кизи**

ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и метаболических заболеваний  
Central Asian Medical University, Фергана.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21249769>

***Актуальность.** Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) на сегодняшний день занимают лидирующие позиции в структуре хронической детской заболеваемости и инвалидности. Вариативность этиологических факторов и витиеватость молекулярных каскадов повреждения детерминируют проблемы ранней топической и функциональной диагностики, а также прогнозирования отдаленного нейроонтогенетического исхода.*

***Целью данного обзора** является систематизация, детальный анализ и обобщение текущих научных данных о пренатальных и интранатальных предикторах церебрального повреждения плода и новорождённого, молекулярных механизмах нейродеструкции, спектре отдалённых психомоторных нарушениях, а также о возможностях мультимодального предиктивного мониторинга.*

*Нами проведён углубленный анализ фундаментальных и клинических исследований, опубликованных в базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library и CyberLeninka за период 2020–2026 гг.*

***Результаты.** В обзоре обстоятельно описан «ишемический каскад», включая феномены эксайтотоксичности, оксидативного стресса и системного нейровоспаления, индуцированного микроглией. Стандартизированы отдалённые исходы с разделением на инвалидизирующие (ДЦП, эпилепсия) и социально-адаптационные (СДВГ, РАС) дефициты.*

*Показана исчерпывающая оценка прогностической ценности современных биомаркеров (S100, NSE, GFAP, UCH-L1).*

***Заключение.** Переход от регистрационной диагностики к раннему мультимодальному прогнозированию в первые часы жизни ребёнка является единственным патогенетически аргументированным путём к уменьшению инвалидизации за счёт своевременного терапевтического окна нейропротекции.*

***Ключевые слова:** перинатальная энцефалопатия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, нейромаркеры, эксайтотоксичность, нейропластичность.*

**Введение.**

Сложность перинатальной патологии ЦНС, по сей день остаётся одной из самых дискуссионных и социально значимых тем в современной педиатрии, детской неврологии и неонатологии. В головном мозге плода и новорождённого имеются уникальные биологические характеристики, в частности, это высочайший уровень метаболической активности, незавершённые процессы миелинизации, интенсивный синаптогенез и, вместе с тем, но отличается повышенной ранимостью клеточных ансамблей к гипоксии, ишемии и токсическим воздействиям [1,2].

Последние данные статистики подтверждают указывают, что перинатальные церебральные повреждения фиксируются у 15-60 % новорождённых, которые находятся в отделениях интенсивной терапии, и являются причиной более чем 70% всех неврологических патологий детского возраста. В особую группу риска входят новорождённые с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), у которых незрелость церебрального сосудистого русла (герминативный матрикс) детерминирует высокую частоту внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [3].

Первостепенная клиническая сложность заключается в феномене так называемой отсроченной нейродеградации. Первичное поражение, например, интранатальная асфиксия, запускает многодневный каскад биохимических реакций, которые в свою очередь приводят к апоптозу нейронов и глиии в те периоды, когда ещё явная клиническая симптоматика может не выявляться. Поэтому система современного здравоохранения диктует необходимость перехода от репрессивной терапии, то есть лечения уже сформировавшихся дефектов, к превентивной и прогностической медицине, пригодной обнаружить скрытые признаки патологии в рамках *cosiddetto* так называемого «терапевтического окна», это первые 6-12 часов жизни ребёнка [4].

Этиологическая структура и факторы риска возникновения перинатальной патологии ЦНС носят полифакторный характер. Так в современной классификации выделяют три основных периода, предикторы которых отличаются кумулятивными и синергетическими эффектами [5].

В антенатальный период, обладающий до 70-75% общего риска, создаёт неблагоприятный фон, который понижает компенсаторные возможности плода в родовой период. Сюда можно отнести такие факторы как соматический статус матери, например, сахарный диабет, тяжёлая артериальная гипертензия, болезни почек, аутоиммунные патологии. Патологическая беременность в виде хронической фетоплацентарной недостаточности (ФПН), стойкая преэклампсия и эклампсия, резус-конфликт, являются явными причинами задержек внутриутробного развития плода (ЗВУР). Помимо этого, к антенатальным факторам относят внутриутробные инфекции, вызванные патогенными TORCH-комплекса (цитомегаловирус, токсоплазмоз, герпес, краснуха), бессимптомный восходящий хориоамнионит, индуцирующий синдром плодного воспалительного ответа (FIRS).

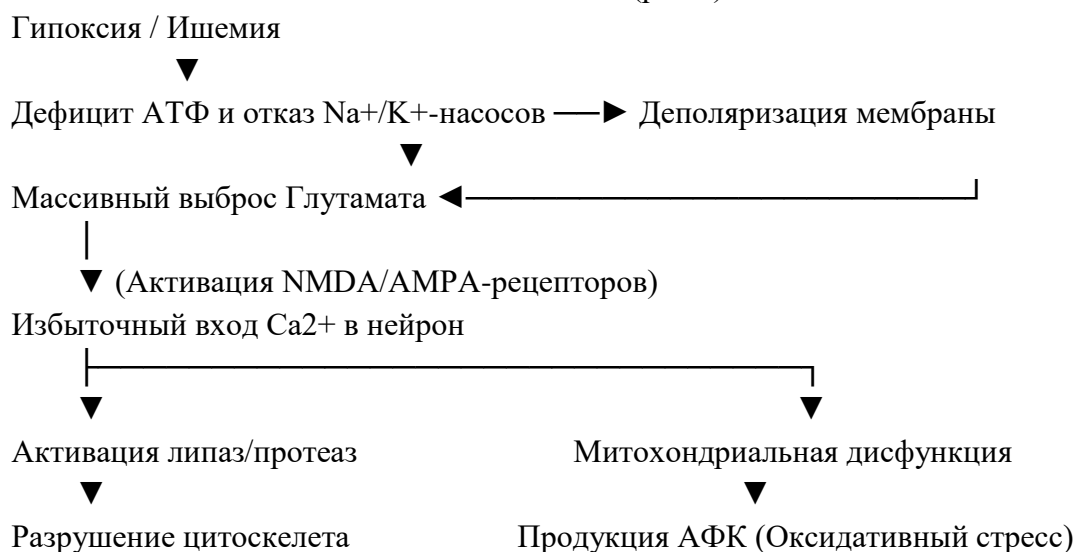
А также немалую долю риска составляют токсические и средовые факторы, например, приём тератогенных средств, профессиональные вредности, хронические интоксикации в виде курения или алкоголя [6].

Интранатальный период представлен 20-25% общего риска формирования перинатальной патологии новорождённого. Сюда можно отнести факторы, непосредственно связанные с процессом родоразрешения. Это могут быть острая асфиксия при родах, то есть, тотальная отслойка пуповины, выпадения петель пуповины. Аномалии родовой деятельности с их дискоординациями, стремительными родами (>2 часов), или наоборот затяжными родами и с длительным безводным промежутком. Также к этому периоду можно отнести такие факторы как: несоответствие размеров головки плода и таза матери, неправильные предлежания, ятрогенные факторы, например, применение акушерских щипцов, вакуум-экстракторов [7].

И наконец третьим ключевым периодом является постнатальный период, которому принадлежит от 5 до 10% общего числа неблагоприятных факторов. В данный период повреждение мозга происходит в первые 28 дней внеутробной жизни. Сюда можно отнести тяжёлые респираторные расстройства в виде синдрома дыхательных расстройств (СДР), мекониальной аспирации, приводящих к системной гипоксемии. Кардиоваскулярные нарушения, например, артериальная гипотензия или персистирующий артериальный проток с обкрадыванием мозгового кровотока. Кроме этого, неонатальный сепсис, гнойный менингит, транзиторные метаболические нарушения [8].

Известно, что перинатальные нарушения развития могут проявлять себя не только в первый год жизни ребёнка, но и на более поздних периодах взросления, то есть через много лет. В связи с этим только понимание ключевых механизмов повреждения нервной ткани, могут объяснить почему последствия перинатальных повреждений могут проявляться спустя годы [9].

Основным патогенетическим звеном гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) считается стадийный «ишемический каскад» (рис.1).



▼  
▼  
▼  
Некроз / Отсроченный Апоптоз

**Рис.1. Стадийность ишемического каскада**

В первой фазе каскада (энергетический кризис и глутаматная эксайтотоксичность) проявления острой гипоксии блокируют окислительное фосфорилирование в митохондриях. Прерывается процесс синтеза АТФ, что в свою очередь приводит к нарушению функции АТФ-зависимых ионных насосов, в частности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы. Ионы натрия вода проникают внутрь клеток, вызывая тем самым цитотоксический отёк. В это же время происходит деполяризация пресинаптических мембран и мощный, лавинообразный выброс возбуждающего нейромедиатора – глутамата в синаптическую щель, при этом механизмы его обратного захвата астроцитами бывают заблокированы [10].

Далее во второй фазе каскада происходит кальциевый шок и так называемый ферментативный суицид клетки. Механизм данных явлений заключается в том, что глутамат в избытке начинает активировать NMDA- и AMPA-рецепторы на постсинаптической мембране. Это в свою очередь открывает каналы для бесконтрольного входа ионов кальция в цитоплазму нейронов. Затем образовавшаяся гиперкальциемия запускает внутриклеточный так называемый ферментативный взрыв, при котором активируются фосфолипазы, протеазы и эндонуклеазы. Данные ферменты начинают расщеплять структурные белки цитоскелета, мембранные липиды и ядерные ДНК [11].

На третьей фазе (митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс) избыточный кальций поглощается митохондриями, тем самым происходит разрушение их крестов и блокируется дыхательная цепь. Выбрасывается цитохром С и происходит мощная генерация активных форм кислорода и радикалов, то есть возникает оксидативный стресс.

Головной мозг новорождённого крайне чувствителен к оксидативному стрессу по причине низкой концентрации эндогенных антиоксидантов, это каталазы, супероксиддисмутазы, а также высокого уровня полиненасыщенных жирных кислот [12].

И наконец четвёртый этап каскада, это этап нейровоспаления и отсроченного апоптоза (вторичная гибель клеток), характеризуется тем, что активированные АФК с продуктами распада клеток (микроглия и астроциты) начинают локально синтезировать провоспалительные цитокины, такие как например,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ . Формируется асептическое воспаление, которое повреждает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и поддерживает нейродеструкцию в течение дней и недель после первичного повреждения, уводя выжившие нейроны в генетически запрограммированную гибель, то есть апоптоз [13].

Нейроонтогенетический исход перинатальных нарушений ЦНС формируется по аналогии развивающегося повреждения, симптомы которого видоизменяются в процессе становления нервной системы ребёнка.

Так, например, грубые органические и инвалидизирующие синдромы как правило манифестируют на первом году жизни ребёнка. К таким синдромам относятся детский церебральный паралич (ДЦП), отличающийся тяжёлой аномалией двигательного развития.

Сюда включают спастическую диплегию или болезнь Литтля, самой распространённой причиной которой является перивентрикулярная лейкомаляция.

Гемиплегическую форму, являющуюся последствием фокального инфаркта мозга.

Двойную гемиплегическую форму, возникающую вследствие тотального поражения коры мозга при тяжёлой асфиксии, а также гиперкинетическую форму, возникающую за счёт поражения базальных ганглиев при ядерной желтухе или глубокой гипоксии мозга [14].

Помимо ДЦП к грубым синдромам относятся симптоматическая перинатально индуцированная эпилепсия, возникающая вследствие формирования стойких очагов глиоза и кист, генерирующих патологическую биоэлектрическую активность головного мозга, например, это синдромы Веста или Леннокса-Гасто. Кроме этого в данную группу синдромов можно отнести гидроцефалию, которая может быть окклюзионная или сообщающаяся. Как правило она является следствием организации кровяных сгустков в ликворных путях после внутри желудочковых кровоизлияний (ВЖК) [15].

Грубые задержки нейроразвития в виде олигофрении различной степени, системного недоразвития речи (алалия), также входят в группу грубых органических синдромов [16].

Следующими также достаточно серьёзными синдромами, возникающими как нейроонтогенетический исход перинатальных нарушений, являются функциональные, когнитивные и поведенческие отклонения. К ним относятся состояния, которое очень часто не бывают детально опознаны вплоть до 3-7 летнего возраста. Например, это такие как СДВГ или синдром дефицита внимания и гиперактивности, который обусловлен лёгкой дисфункцией префронтальной коры и стриатума, нарушением дофаминергической регуляции. По результатам ранее проведённых исследований, касающихся расстройств аутистического спектра, авторами неоднократно демонстрировалось наличие тесной связи между хроническими перинатальными нейровоспалениями, нарушением синаптического прунинга, то есть удаления лишних синапсов, и последующим нарушением процессов социализации и зеркальных нейронных систем [17]. Также последствием перинатального поражения может быть церебральный синдром, с его признаками повышенной утомляемости, метеозависимости, эмоциональной лабильности, расстройства сна, которые возникают по причине дисбаланса вегетативной нервной системы (ВНС). Особого внимания заслуживают так называемые специфические расстройства академических навыков, это нарушения чтения (дислексия), письма (дисграфия), счёта (дискалькулия), происходящие на фоне сохранного общего интеллекта [16].

Ранее предупреждение или предотвращение последующей инвалидизации ребёнка вследствие перинатального повреждения ЦНС возможно только путём мультимодального предиктивного подхода, за счёт ультранней объективизации степени поражения

головного мозга. На современном этапе в медицинскую практику внедрена концепция так называемого золотого триумвирата диагностики. Данный триумвират содержит в себе молекулярно-биохимические маркеры, функциональный нейрофизиологический мониторинг и высокотехнологичную радиологию (МРТ-модальности) [18].

Молекулярно-биохимические маркеры дают возможность проведения количественной оценки объёма разрушения определённых типов клеток нервной ткани. К таким маркерам можно отнести, например, белок S-100, который локализуется в астроцитах глии, выделяется при отёке, ишемии и повреждении глии, а также проникает через ГЭБ.

Его клиническая ценность заключается в том, что нарастание в крови обнаруживается уже на 2-6 час после родов и коррелирует со степенью тяжести ГИЭ и риском формирования ДЦП. Также сюда входит нейронспецифическая энолаза (NSE), локализуемая в цитоплазме нейронов и являющаяся маркером прямой деструкции и некроза тел нервных клеток. Её клинической ценностью является стойкое увеличение концентрации на 2-3 сутки, указывающее на необратимую гибель нейронов коры головного мозга [19].

Кроме этого не меньшую диагностическую ценность представляет глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), считающийся основным структурным белком астроцитов и являющийся индикатором острого повреждения белого вещества и реактивного глиоза. Он высокоспецифичен для прогнозирования исходов у детей, находящихся на терапевтической гипотермии.

Ранним маркером повреждения аксонов и апоптоза нейроном является убиквитин-карбоксиконцевая гидролаза –L1 (UCH-L1), которая располагается в нейронах головного мозга и обнаруживается в моче и крови новорождённого в первые часы жизни. По мнению многих авторов он является предиктивным маркером энцефалопатии [20].

Следующим неотъемлемой частью этого триумвирата является функциональный нейрофизиологический мониторинг. Так как рутинная электроэнцефалография (ЭЭГ) не всегда бывает доступной в роли круглосуточного контроля, её на смену была разработана амплитудно-интегральная электроэнцефалография (аИЭЭГ). Данный метод представляет собой метод сжатия и фильтрации сигнала ЭЭГ, отражающий показания реального времени. При использовании данного метода следует обращать внимание на следующие его паттерны. Это непрерывный низковольтажный паттерн, отражающий нормальную активность, которая свидетельствует о сохранности регуляторных механизмов. Следующий прерывистый паттерн, который указывает на умеренное угнетение, часто являющиеся обратимым. Паттерн вспашка-подавление, это тяжёлой степени повреждение, которое характеризуется периодами полного молчания коры (амплитуда < 2 мкВ), прерываемыми высокоамплитудными вспышками. Этот паттерн является неблагоприятным прогностическим признаком. Не мало важное значение имеет отсутствие сонно-бодрствующего циклов. Которые в норме должны сформироваться к 32–34 неделе гестации, а их неимение в первые 48 часов после рождения является предиктором тяжёлой

когнитивной недостаточности. Также конечно надо учитывать и паттерн плоской линии, обозначающий смерть мозга или глубокую кому [21].

Включение высокотехнологичных методов нейрорадиологии, в частности МРТ-модальности в триумвират, продиктовано тем, что стандартное ультразвуковое исследование типа нейросонографии (НСГ) обладает низкой чувствительностью к диффузным изменениям белого вещества, тогда как МРТ с его высокими полями ( $\geq 1.5\text{--}3$  Тесла) в специальных режимах открывает новую и крайне важную, для диагностики перинатальных повреждений мозга, информацию. Так, например, диффузно-взвешенная визуализация (DWI) регистрирует дефицит диффузии воды внутри клеток, являющийся признаком цитотоксического отёка, уже через несколько часов после ишемии и задолго до отклонений на T1 и T2-ВИ режимах. Также диффузно-тензорная МРТ или трактография (DTI), способна измерять фракционную анизотропию. Давая возможность визуализировать трёхмерную структуру проводящих путей (кортикоспинальный тракт, мозолистое тело).

Повреждения или разрыв трактов в раннем периоде после рождения ребёнка, со 100% точностью предсказывает формирование конкретной формы ДЦП [22].

Таким образом, на сегодняшний день научным сообществом, перинатальные поражения ЦНС более не рассматриваются как статичное, одномоментное событие. Это динамический, многоэтапный патофизиологический процесс, который может растягиваться на не определённое время. Присутствие временного лага между первичным повреждающим воздействием и окончательной гибелью нервных клеток открывает уникальные возможности для клиницистов. Эффективность борьбы с инвалидизацией и когнитивными дисфункциями у детей лежит исключительно в плоскости мультимодального предиктивного подхода. Интеграция данных генетического анамнеза, динамики уровня сывороточных нейромаркеров, паттернов амплитудно-интегрированной ЭЭГ и МРТ-параметров, позволят установить диагноз уже на субклиническом уровне. Что даст возможность как можно раньше начать адекватные терапевтические мероприятия.

Своевременное включение патогенетически обоснованной терапии, способно перенаправить векторы нейроонтогенеза и задействовать колоссальные резервы пластичности детского головного мозга, а также радикально улучшить качество дальнейшей жизни ребёнка.

### **Литература.**

1. Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, et al. Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1240 p.
2. Володин, Н. Н. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 896 с.
3. Varyami M, Maratou E, Kitsiou-Tzeli S, Mastroianni S, Tsikouras P, Boutsikou T. Biomarkers in Neonatal Brain Injury: Interpreting Research for the Bedside Clinician. Cham: Springer; 2022. 180 p.

4. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 304 с.
5. Zavadenko N.N., Davydova L.A., Zavadenko A.N., Nesterovskiy Yu.E. Disorders of neurological development of children born prematurely. *Pediatrics. The G.N. Speransky Journal*. 2023; 102(1): 89-98. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-89-97> (In Russ.).
6. Vo Van P., Alison M., Morel B., et al. Advanced Brain Imaging in Preterm Infants: A Narrative Review of Microstructural and Connectomic Disruption. *Children*. 2022; 9: 356. <https://doi.org/10.3390/children9030356>
7. Rees P., Callan C., Chadda K., et al. School-age outcomes of children after perinatal brain injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2023; 7(1): e001810. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001810>
8. Khan M.A., Prikul V.F., Mikitchenko N.A. Physical rehabilitation of children with perinatal damage to the central nervous system. *Physiotherapist*. 2021; 3: 29-39. <https://doi.org/10.33920/med-14-2106-04>.
9. Szufiak K., Malak R., Fechner B., et al. The Masticatory Structure and Function in Children with Cerebral Palsy — A Pilot Study. *Healthcare* 2023; 11: 1029. <https://doi.org/10.3390/healthcare11071029>.
10. Shumilov P.V., Mazmanyany P.A., Sarkisyan E.A., Nikoghosyan K.V. Features of the psychomotor development of premature newborns with very low and extremely low birth weight by the age of two. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022. 67(3): 54-60. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-3-54-60>.
11. Kirtbaya A.R., Lyapin V.M., Epifantseva A.A., et al. Pathomorphological features of brain lesions depending on gestational age. *Neonatology: news, opinions, training*. 2022; 10(1): 16-22. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22>.
12. Bogomolova I.K., Shilnikova T.N. A Modern clinical and pathogenetic aspects, diagnosis and treatment of cerebral palsy in children. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2023; 3: 68-79. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2023\\_3\\_68](https://doi.org/10.52485/19986173_2023_3_68).
13. Heineman K.R., Schendelaar P., Van den Heuvel E.R., Hadders-Algra M. Motor development in infancy is related to cognitive function at 4 years of age. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(11): 1149-1155. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13761>.
14. Te Velde A., Morgan C., Finch-Edmondson M., et al. Neurodevelopmental Therapy for Cerebral Palsy: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2022; 149(6): e2021055061. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055061>.
15. Tekin F., Kavlak E., Cavlak U., Altug F. Effectiveness of Neuro-Developmental Treatment (Bobath Concept) on postural control and balance in Cerebral Palsied children. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018; 31(2): 397-403. <https://doi.org/10.3233/BMR-17081>.
16. Маджерус С. Когнитивная реабилитация при нарушениях развития нервной системы. В: Галлахер А., Бульто С, Коэн Д., Мишо Дж.Л., редакторы. *Справочник по*

- клинической неврологии. *Нейрокогнитивное развитие: нарушения и инвалидность*. Elsevier (2020).
17. Соарес Э.Э., Баусбек К., Бирд К.Л., Хигинботам М., Бунге Э.Л., Генгу Г.В. Обучение социальным навыкам при расстройствах аутистического спектра: метаанализ индивидуальных и технологических вмешательств. *J Technol Behavior Sci.* (2021) 6:166-80. doi: 10.1007/s41347-020-00177-0.
  18. Черданцева, М. А. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в оценке проводящих путей головного мозга у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией / М. А. Черданцева, Д. К. Савельев // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 1. – С. 89–96.
  19. Intermittent Hypoxemia and Brain Injury Biomarker S100B in Extremely Preterm Infants. PMC. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2026. Report No.: PMC13077789.
  20. Kidiyoor, S. C. The Role of Neuron-Specific Enolase (NSE) as a Biomarker in Perinatal CNS Injury in Small for Gestational Age Babies / S. C. Kidiyoor, S. Sanjiv, S. Shivananda // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2026. – Vol. 7, No. 2. – P. 112–121.
  21. Shah NA, van Hooijdonk R, van Dongen E, Preiser J, de Vries LS. Amplitude-integrated electroencephalography for early diagnosis and neurodevelopmental prognostication in premature infants. *J Neonatal Care.* 2025;18(1):32-45.
  22. Martinez Moreno M., Macias Merlo L. Early detection and intervention in cerebral palsy: from knowledge to action. *Dev Med Child Neurol.* 2022; < 64(5): 529. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15178>