
Клиническая медицина

УДК 616.831-005.4-053.31:616.36-008.5

DOI 10.52246/1606-8157_2026_31_2_11

ДВУНАПРАВЛЕННАЯ СВЯЗЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ: ФОРМИРОВАНИЕ ПОРОЧНОГО КРУГА У НОВОРОЖДЕННЫХ

И. И. Поликарпова*, кандидат медицинских наук, neonat.yagma@mail.ru,

Е. П. Ситникова, доктор медицинских наук, sep.med@mail.ru,

И. А. Леонтьев, кандидат медицинских наук, foxmail44@mail.ru

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

РЕЗЮМЕ Цель – рассмотреть взаимосвязь церебральной ишемии и неонатальной желтухи через призму теории динамических систем для обоснования необходимости превентивного комплексного вмешательства на ранней стадии.

Материал и методы. В одноцентровое когортное исследование включили 83 новорожденных с конъюгационной гипербилирубинемией. Проведен клинико-анамнестический анализ, определен уровень билирубина и выполнена доплерография церебрального кровотока. По наличию гипоксически-ишемического поражения ЦНС сформированы основная группа ($n = 52$) и группа сравнения ($n = 31$). Математическая обработка осуществлена с помощью критериев Стьюдента и χ^2 ($p < 0,05$). Для сравнения показателей в подгруппах использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты и обсуждение. Частота церебральной ишемии у новорожденных с желтухой составила 63 %, что значимо выше популяционной ($\chi^2 = 12,47$; $p < 0,01$). Для основной группы были характерны более высокий максимальный уровень билирубина (на 18–22 %) и большая продолжительность желтухи (на 3,2 дня; $p < 0,05$). Этим детям также существенно чаще требовалась повторная фототерапия (38 против 12 %; $p < 0,01$) и у них заметно чаще выявлялись неврологические расстройства. При доплерографии у детей основной группы отмечалось повышение индекса резистентности в передней мозговой артерии, что свидетельствовало о повышенном сосудистом сопротивлении и наличии микроциркуляторных нарушений.

Церебральная ишемия и гипербилирубинемия формируют две петли положительной обратной связи. Ишемия повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, нарушает функцию желудочно-кишечного тракта и микроциркуляцию, что пролонгирует желтуху. В свою очередь не прямой билирубин усугубляет ишемическое повреждение через митохондриальную дисфункцию, эксайтотоксичность и нейровоспаление. Формируется критический порог, при превышении которого наступает необратимая билирубиновая энцефалопатия.

Заключение. Церебральная ишемия и неонатальная желтуха образуют единую нелинейную динамическую систему с взаимным отягощением. Необходим переход к превентивной стратегии: раннее начало фототерапии (при уровне билирубина на 50–70 мкмоль/л ниже стандартных порогов), интенсивный мониторинг и комплексная терапия. Дети с сочетанной патологией требуют диспансерного наблюдения неврологом на протяжении не менее двух лет.

Ключевые слова: неонатальная желтуха, церебральная ишемия, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, билирубиновая энцефалопатия, нелинейные динамические системы, порочный круг.

BIDIRECTIONAL RELATIONSHIP BETWEEN CEREBRAL ISCHEMIA AND NEONATAL JAUNDICE: DEVELOPMENT OF A VICIOUS CYCLE IN NEONATES**I. I. Polikarpova, E. P. Sitnikova, I. A. Leontiev**

ABSTRACT Objective – to examine the interrelationship between cerebral ischemia and neonatal jaundice through the lens of dynamic systems theory, substantiating the need for early preventive complex intervention.

Materials and Methods. This single-center cohort study included 83 newborns with conjugation hyperbilirubinemia. Clinical data and patient history were analyzed, followed by bilirubin assessment and cerebral Doppler ultrasound. Based on the presence of hypoxic-ischemic central nervous system injury, patients were stratified into a main group (n = 52) and a comparison group (n = 31). Statistical analysis was conducted using Student's t-test and χ^2 (chi-square) test ($p < 0.05$). One-way analysis of variance (ANOVA) was applied for subgroup comparisons.

Results and Discussion. The prevalence of cerebral ischemia among newborns with jaundice was 63 %, significantly exceeding population-based rates ($\chi^2 = 12.47$; $p < 0.01$). The main group demonstrated a higher peak bilirubin level (by 18–22 %) and prolonged duration of jaundice (by 3.2 days; $p < 0.05$). These infants also required repeat phototherapy substantially more often (38 vs 12 %; $p < 0.01$) and exhibited neurological disorders at a markedly higher frequency. Doppler ultrasonography in the main group revealed an elevated resistive index in the anterior cerebral artery, indicating increased vascular resistance and microcirculatory impairment.

Cerebral ischemia and hyperbilirubinemia form two interconnected positive feedback loops. Ischemia increases blood-brain barrier permeability, disrupts gastrointestinal function, and impairs microcirculation, thereby prolonging jaundice. Conversely, unconjugated bilirubin exacerbates ischemic injury through mitochondrial dysfunction, excitotoxicity, and neuroinflammation. A critical threshold exists, beyond which irreversible bilirubin encephalopathy develops.

Conclusion. Cerebral ischemia and neonatal jaundice constitute a unified nonlinear dynamic system with mutual aggravation. A shift toward a preventive strategy is warranted: early initiation of phototherapy (at bilirubin levels 50–70 $\mu\text{mol/L}$ below standard thresholds), intensive monitoring, and comprehensive management. Infants with combined pathology require neurological follow-up for at least two years.

Keywords: neonatal jaundice, cerebral ischemia, hypoxic-ischemic central nervous system injury, bilirubin encephalopathy, nonlinear dynamic systems, vicious cycle.

Неонатальная желтуха и перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) являются наиболее распространенными патологическими состояниями периода новорожденности, встречаясь в популяции с частотой от 25 до 65 % у доношенных и до 90 % у недоношенных детей [1–4]. Традиционно в клинической практике и в большинстве руководств эти состояния рассматриваются как две отдельные нозологические единицы, требующие дифференцированного подхода к диагностике и лечению. Современные исследования выявляют статистически значимую двунаправленную зависимость между тяжестью гипоксически-ишемического поражения ЦНС и частотой

продолжительной желтухи, что указывает на их взаимное отягощение, а не простое сочетание патологических процессов [5–7].

Церебральная ишемия, возникающая вследствие анте- или интранатальной гипоксии, создает уникальные патофизиологические предпосылки для более тяжелого и продолжительного течения конъюгационной гипербилирубинемии. В свою очередь высокий уровень непрямого билирубина, обладающего доказанной нейротоксичностью, способен значительно усугублять первичное ишемическое повреждение структур головного мозга. Данный механизм формирует классический порочный круг, ведущий к каскадной декомпенсации состояния новорожденного

и драматическому росту риска необратимых неврологических последствий [7, 8].

Современная наука все чаще обращается к теории сложности и нелинейной динамики для описания процессов, происходящих в живых организмах. Организм новорожденного в период ранней адаптации представляет собой открытую, далекую от равновесия динамическую систему. Работы И. Пригожина (1984) о диссипативных структурах и Л. Гласса и др. (1988) о биологических ритмах ещё сорок лет назад заложили основу для понимания того, как малые воздействия могут приводить к непропорционально большим последствиям вблизи критических точек [8, 9]. Линейный терапевтический подход, при котором лечение желтухи начинается лишь при достижении пороговых значений билирубина по стандартным номограммам, а последствия ишемии корректируются постфактум, игнорирует системные эффекты и петли обратной связи. Такая тактика часто оказывается запаздывающей и недостаточно эффективной, поскольку вмешательство происходит уже после того, как неустойчивая система миновала «точку невозврата». Это диктует необходимость пересмотра существующих протоколов ведения новорожденных группы риска с позиций системного анализа, синергетики и теории динамических систем.

Цель исследования – рассмотреть взаимосвязь церебральной ишемии и неонатальной желтухи через призму теории динамических систем для обоснования необходимости превентивного комплексного вмешательства на ранней стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2022 по 2024 год на базе отделения патологии новорожденных и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» (г. Ярославль) проведено одноцентровое когортное исследование. В него включены 83 новорожденных в возрасте от 1 до 21 суток жизни с диагностированной конъюгационной гипербилирубинемией.

Критерии включения в исследование: гестационный возраст от 34 до 42 недель, наличие не прямой гипербилирубинемии, потребовавшей госпитализации, и подписанное информированное согласие законных представителей.

Критерии исключения: гемолитическая болезнь новорожденных (резус- или ABO-конфликт), врожденные аномалии развития гепатобилиарной системы, сепсис, внутриутробные инфекции с признаками генерализованного поражения печени, тяжелые врожденные пороки развития ЦНС.

Всем пациентам проведены:

1. Клинико-анамнестический анализ (течение беременности и родов, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, динамика массы тела, характер вскармливания, оценка неврологического статуса по шкале Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой (1981), которая включает оценку адапционно-поведенческого синдрома: мышечный тонус, рефлексы, сон, крик, сосание).
2. Нейросонография выполнялась на аппарате Philips Affiniti 70G с использованием микроконвексного датчика 5–8 МГц. Оценивались структура головного мозга, состояние перивентрикулярных зон, наличие признаков ишемии (повышение эхогенности паренхимы), кистозных изменений, вентрикуломегалии, состояние сосудистых сплетений. Исследование проводилось при поступлении и в динамике каждые 48 часов.
3. Определение уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови биохимическим методом на анализаторе Beckman Coulter AU680. Исследование проводилось при поступлении и далее каждые 12–24 часа по показаниям, а в критических ситуациях – каждые 4–6 часов.
4. Допплерография церебрального кровотока (у 35 пациентов основной группы и 15 группы сравнения) для оценки скорости кровотока в передней и средней мозговых артериях, а также индекса резистентности (RI).

В зависимости от данных нейросонографии все пациенты были разделены на две группы: основную составили 52 новорожденных с признаками гипоксически-ишемического поражения и группу сравнения – 31 ребенок без ультразвуковых признаков церебральной ишемии. Дополнительно внутри основной группы выделены подгруппы по степени тяжести ишемии (I степень – локальная ишемия, II – распространенная, III – кистозно-геморрагические изменения).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ SPSS 23.0. Применялись критерий Стьюдента для независимых выборок и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса для малых выборок. Для сравнения нескольких подгрупп использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа у 52 из 83 новорожденных (63 %) с конъюгационной желтухой определялись признаки церебральной ишемии по данным нейросонографии, что является статистически значимым преобладанием ($\chi^2 = 12,47$; $p < 0,01$) по сравнению с ожидаемой популяционной частотой, которая в среднем составляет 30–40 % среди госпитализированных новорожденных.

В структуре выявленных изменений доминировали: перивентрикулярная инфильтрация (повышение эхогенности) – у 35,3 % детей основной группы, признаки отека мозга (сглаженность борозд и извилин, обеднение сосудистого рисунка) – у 28,8 %, в единичных случаях – кистозные изменения (11,5 %) и вентрикуломегалия (7,7 %). Важно отметить, что у 15 % детей основной группы изменения носили сочетанный характер (например, перивентрикулярный отек + субэпендимальные кисты). В анамнезе у 40 % новорожденных основной группы диагностирована церебральная ишемия I–II степени в родильном доме. В 63 % случаев выявлена хроническая внутриутробная гипоксия плода, что подтверждает общность этиологических факторов развития церебральной ишемии и конъюгационной гипербилирубинемии.

При анализе тяжести гипербилирубинемии установлено, что в основной группе (с гипоксически-ишемическими поражениями) максимальные цифры общего билирубина были в среднем на 18–22 % выше ($305,4 \pm 42,3$ против $250,2 \pm 38,1$ мкмоль/л в группе сравнения, $p < 0,05$), а продолжительность желтухи сохранялась на $3,2 \pm 1,1$ дня дольше ($p < 0,05$) (табл.).

Кроме того, пациентам основной группы достоверно чаще требовалось проведение повторных курсов фототерапии (38 против 12 %; $p < 0,01$), а также чаще наблюдались неврологические симптомы (вялость, срыгивания, мышечная гипотония) – у 71 против 29 % в группе сравнения ($p < 0,01$). При доплерографии у детей основной группы отмечалось повышение индекса резистентности в передней мозговой артерии ($0,78 \pm 0,05$ против $0,70 \pm 0,04$ соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о повышенном сосудистом сопротивлении и наличии микроциркуляторных нарушений.

Полученные данные подтверждают наличие тесной патогенетической связи между церебральной ишемией и неонатальной желтухой. У детей с гипербилирубинемией гипоксически-ишемическое поражение ЦНС выявляется в 63% случаев – значительно чаще, чем в среднем в популяции, что соответствует наблюдениям других исследователей [4, 6, 7]. В отличие от линейной схемы, где тяжесть состояния определяется простым сложением симптомов, у новорожденных с сочетанной патологией нередко развивается лавинообразное ухудшение, не пропорциональное исходной тяжести каждого из факторов. Это свидетельствует о взаимном отягощении состояний, при котором общий эффект превышает сумму повреждений.

Таблица. Сравнительная характеристика обследованных новорожденных

Показатель	Основная группа (n = 52)	Группа сравнения (n = 31)
Гестационный возраст, нед.	$37,8 \pm 2,1$	$38,2 \pm 1,9$
Масса тела при рождении, г (M $\pm$ SD)	3150 ± 450	3280 ± 410
Оценка по Апгар на 5-й мин, баллы (M $\pm$ SD)	$6,2 \pm 0,8^*$	$7,5 \pm 0,6^*$
Максимальный уровень билирубина, мкмоль/л (M $\pm$ SD)	$305,4 \pm 42,3^*$	$250,2 \pm 38,1^*$
Длительность желтухи, дни (M $\pm$ SD)	$8,7 \pm 1,5^*$	$5,5 \pm 1,2^*$
Повторная фототерапия, %	38**	12**
Неврологические симптомы, %	71**	29**

Примечание. Различия статистически значимы в сравниваемых группах: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

1. Церебральная ишемия как фактор пролонгирования гипербилирубинемии (петля положительной обратной связи № 1)

Церебральная ишемия нарушает метаболизм билирубина и системную гемодинамику. Нами выделены следующие патогенетические звенья, формирующие положительную обратную связь:

- Повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Гипоксия и ишемия, активируя перекисное окисление липидов и провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α), повышают проницаемость ГЭБ, делая нейроны базальных ганглиев и ствола мозга уязвимыми даже к умеренному повышению уровня непрямого билирубина (170–200 мкмоль/л). Происходит разрушение комплекса билирубин – альбумин и прямое проникновение свободного билирубина в ткани мозга.
- Дисфункция желудочно-кишечного тракта. У новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию, практически в 70 % случаев наблюдается синдром срыгивания, парез кишечника и задержка пассажа мекония. Это резко усиливает энтерогепатическую циркуляцию билирубина за счет действия фермента β -глюкуронидазы в кишечнике, который деконъюгирует прямой билирубин обратно в непрямой, пролонгируя желтуху на 5–7 дней. Запоздалое становление энтерального питания усугубляет этот процесс.
- Полицитемия и транзиторная ферментопатия печени. Гипоксия стимулирует выработку эритропоэтина почками, что ведет к полицитемии (гематокрит – >65 %) и увеличению пула разрушающихся эритроцитов. Параллельно гипоксия вызывает дисфункцию ферментных систем гепатоцитов (снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы на 25–30 %, по данным некоторых исследований), что замедляет процесс конъюгации билирубина.
- Микроциркуляторные нарушения. Постгипоксический спазм периферических сосудов и снижение перфузии печени ухудшают клиренс билирубина и доставку альбумина к гепатоцитам. По данным доплерографии, повышение сосудистого сопротивления в церебральных артериях коррелирует с системными микроциркуляторными нарушениями.

Таким образом, исходная церебральная ишемия не просто сопутствует гипербилирубинемии, а является активным фактором ее пролонгирования и утяжеления. Патологический процесс приобретает самоподдерживающийся характер: система фиксируется в состоянии тяжелой желтухи, выход из которого требует интенсивного терапевтического вмешательства [8, 9].

2. Билирубин как нейротоксин и модератор ишемии (петля положительной обратной связи № 2)

Обратное влияние гипербилирубинемии на ишемизированный мозг также носит нелинейный характер. Непрямой билирубин является амфифильной молекулой, способной встраиваться в клеточные мембраны. На фоне уже поврежденного гематоэнцефалического барьера даже субпороговые концентрации билирубина запускают каскад вторичного повреждения:

- Митохондриальная дисфункция. Непрямой билирубин разобщает окислительное фосфорилирование в нейронах, критически снижая синтез АТФ. В условиях уже существующего энергодефицита, вызванного ишемией, это приводит к истощению клеточных резервов и запуску некротических процессов.
- Эксайтотоксичность. Билирубин нарушает обратный захват глутамата астроцитами, потенцируя его токсическое действие на нейроны. Данный механизм усугубляет постишемическую эксайтотоксичность, создавая эффект взаимного усиления повреждения.
- Активация микроглии и нейровоспаление. Отложение билирубина в тканях мозга (особенно в бледном шаре, гиппокампе) активирует микроглию, которая начинает продуцировать провоспалительные цитокины, еще больше повреждая сохранившиеся нейроны. Это формирует замкнутый круг нейродеструкции.

Исследования S. M. Shapiro et al. [6] продемонстрировали, что даже умеренная гипербилирубинемия на фоне ишемии индуцирует апоптоз олигодендроцитов, что создает предпосылки для задержки миелинизации. Собственные клинические наблюдения подтверждают данную закономерность: в катамнезе у детей с сочетанной патологией достоверно чаще регистрируются задержки психомоторного развития.

3. Формирование критического порога в развитии патологического процесса

С точки зрения теории саморегулирующихся систем, в течении сочетанной патологии наступает критический момент – фаза неустойчивого равновесия, когда дальнейшее развитие событий может пойти по двум сценариям: в сторону компенсации и выздоровления либо в сторону декомпенсации и необратимых повреждений. В этой фазе уровень церебральных нарушений (D) и концентрация билирубина (B) перестают быть независимыми и начинают взаимно усиливать друг друга по принципу положительной обратной связи.

Для новорожденных с сочетанной патологией критический порог наступает в тот момент, когда повреждающее действие билирубина (B), проникающего через нарушенный гематоэнцефалический барьер, превышает компенсаторные резервы мозга (R). Условие перехода в необратимую фазу можно выразить простым соотношением: $P \times B > R$, где P – проницаемость гематоэнцефалического барьера, B – уровень билирубина, R – резерв компенсации (рис. 1).

Преодоление порога означает переход в фазу острой билирубиновой энцефалопатии.

Запускается каскадный процесс: прямое токсическое действие билирубина на нейроны

наслаивается на первичное ишемическое повреждение. Система фиксируется в состоянии необратимого неврологического дефицита, реализующегося в форме хронической билирубиновой энцефалопатии с исходом в детский церебральный паралич, нейросенсорную тугоухость и другие стойкие поражения ЦНС. Переход этот происходит скачкообразно, а не линейно. Вблизи критического порога даже незначительные факторы (легкое обезвоживание или позднее прикладывание к груди) способны сместить равновесие и запустить необратимый патологический процесс.

4. Замыкание порочного круга и клинические наблюдения

Развившаяся билирубиновая интоксикация угнетает ЦНС, что приводит к усугублению центральных механизмов регуляции дыхания (апноэ), сосания (гипорефлексия) и моторики желудочно-кишечного тракта. Это в свою очередь еще больше усиливает гипербилирубинемию (рис. 2).

Формируется порочный круг: гипербилирубемия усугубляет церебральную ишемию, которая в свою очередь замедляет элиминацию билирубина. У недоношенных детей этот круг замыкается особенно быстро вследствие незрелости ферментных систем печени и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера.

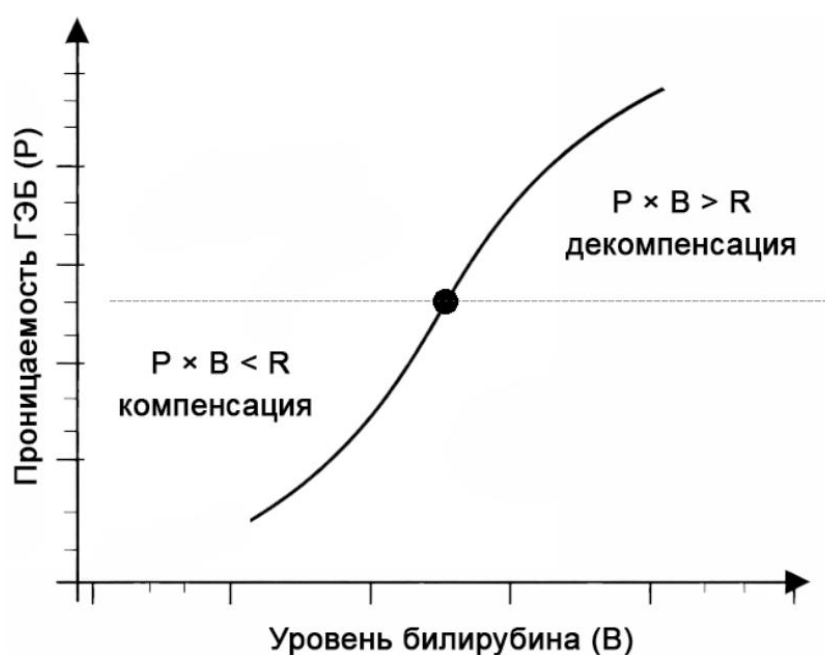


Рис. 1. Формирование критического порога в развитии повреждающего действия билирубина

Клинический пример 1 (благоприятный исход). Ребенок Д., 38 недель, оценка по Апгар – 5/7 баллов. На 3-и сутки появилась желтуха, уровень билирубина – 240 мкмоль/л. По данным нейросонографии – перивентрикулярная ишемия 1 ст. Учитывая сочетание ишемии и желтухи, начата интенсивная фототерапия, инфузионная терапия, раннее прикладывание к груди. Уровень билирубина снизился до 170 мкмоль/л через 24 часа. Неврологический статус компенсирован. Патологический процесс купирован, система вернулась в состояние физиологического равновесия.

Клинический пример 2 (неблагоприятный исход). Ребенок С., 39 недель, оценка по Апгар – 6/7 баллов. На 4-е сутки появилась желтуха, уровень билирубина – 256 мкмоль/л (начало фототерапии по номограмме – «средний риск»). Нейросонография не проводилась при поступлении. На 5-е сутки произошло нарастание уровня билирубина до 340 мкмоль/л, появились вялость, плохое сосание, срыгивания. Начат второй этап фототерапии, но состояние новорожденного ухудшилось: появились «мозговой крик», опистотонус. Проведено заменное пере-

ливание крови. В анамнезе в 1 год – задержка моторного развития, тугоухость. Критический порог пройден, и возможности для коррекции исчерпаны, прогноз определяется тяжестью сформировавшегося неврологического дефицита.

Эти примеры иллюстрируют, что своевременное выявление сочетанной патологии и активная терапия на ранней стадии позволяют предотвратить необратимые последствия с развитием неврологических повреждений.

Клиническое значение и терапевтические подходы

Полученные данные диктуют необходимость пересмотра существующих протоколов ведения новорожденных группы риска:

1. Ранняя стратификация риска. Новорожденные, перенесшие гипоксию (оценка по Апгар – меньше 7 баллов на 5-й минуте, реанимационные мероприятия), должны рассматриваться как пациенты с исходно нестабильным состоянием, при котором даже незначительные дополнительные факторы могут запустить необратимый процесс. Любое дополнительное воздействие

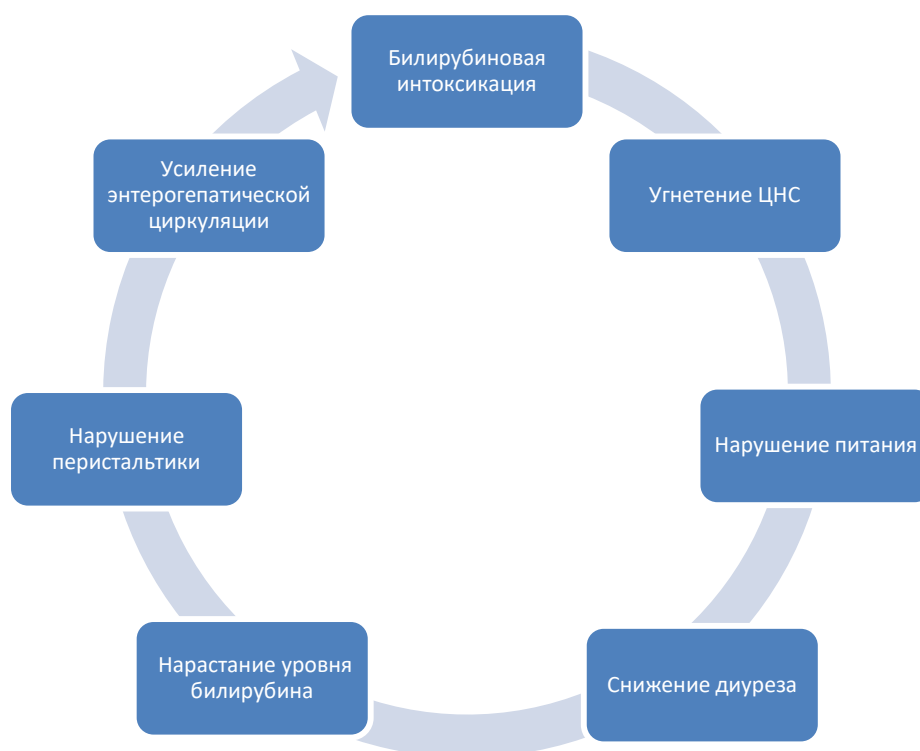


Рис. 2. Развитие порочного круга при билирубиновой интоксикации

(даже физиологический подъем уровня билирубина, легкое обезвоживание) может стать значимым триггером. Данную категорию пациентов целесообразно маркировать в историях болезни как группу высокого риска развития билирубин-индуцированной неврологической дисфункции [10, 11] с назначением соответствующего протокола динамического наблюдения.

2. Стратегия опережающей терапии. Лечебные мероприятия должны быть направлены на предотвращение перехода через критический порог. Это требует:

- **более раннего и агрессивного начала фототерапии** у детей с гипоксически-ишемическим поражением даже при уровнях билирубина, соответствующих «низкому риску» по стандартным номограммам Американской академии педиатрии. Целесообразно начинать фототерапию при уровне билирубина на 50–70 мкмоль/л ниже пороговых значений, особенно если имеются признаки нарастания неврологической симптоматики;

- **интенсификации мониторинга:** контроль уровня билирубина каждые 4–6 часов в период нарастания, динамическая нейросонография каждые 24–48 часов, оценка неврологического статуса по шкале каждые 8–12 часов с акцентом на появление симптомов билирубиновой интоксикации (гипотония, вялость, нарушение сосания);

- **комплексной терапии, направленной на разрыв патологического круга:**

- а) форсированное становление энтерального питания: раннее прикладывание к груди или введение стартовых смесей (при необходимости – через зонд) для снижения энтерогепатической циркуляции билирубина;

- б) инфузионная терапия, направленная на коррекцию микроциркуляторных нарушений, оптимизацию реологических свойств крови и профилактику холестаза;

- в) ранняя нейропротекция у новорожденных группы риска.

3. Долгосрочный прогноз и дальнейшее наблюдение. В основе формирования детского церебрального паралича, задержки нервно-психического развития и тугоухости у детей с соче-

танной патологией лежит не аддитивный эффект двух повреждений, а системная декомпенсация, которая коренным образом изменяет прогноз течения заболевания. В связи с этим все дети, перенесшие сочетанную патологию, подлежат диспансерному наблюдению неврологом сроком не менее двух лет. Обязательным компонентом наблюдения является регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов в возрасте 3, 6 и 12 месяцев для своевременного выявления билирубин-индуцированной нейросенсорной тугоухости, которая может быть единственным проявлением перенесенной субклинической энцефалопатии.

ВЫВОДЫ

1. Церебральная ишемия и неонатальная желтуха у новорожденных образуют единую нелинейную динамическую систему, связанную петлями положительной обратной связи. Выявленная нами высокая частота сочетанной патологии (63 %) подтверждает клиническую значимость проблемы и диктует необходимость пересмотра стандартных протоколов ведения новорожденных. Анализ с позиций теории динамических систем позволяет выявить формирование порочного круга и наличие критического порога, за которым изменения становятся необратимыми, требуют перехода к упреждающей тактике, направленной на разрыв патологических связей на доклинической стадии.

2. Ключевым условием предотвращения необратимых неврологических последствий является внедрение **превентивной, проактивной стратегии ведения**. Такой подход, включающий регулярный мониторинг гипербилирубинемии у детей с гипоксией, динамический нейровизуализационный скрининг, коррекцию микроциркуляции и раннюю нейропротекцию, позволяет вмешаться на доклинической стадии, предотвратить неконтролируемую декомпенсацию и обеспечить управляемое восстановление с минимизацией отдаленных неврологических последствий.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на поиск количественных биомаркеров, позволяющих более точно определять момент перехода от обратимых изменений к необрати-

мым. Перспективным представляется изучение уровней нейрон-специфической енолазы (NSE), белка S100b в сыворотке крови как предикторов повреждения ГЭБ, а также разработка ма-

тематических моделей, учитывающих динамику уровня билирубина и церебрального кровотока для прогнозирования риска декомпенсации у конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhardwaj U, Kohli V, Thukral A. Management of Hyperbilirubinemia in Newborn Infants 35 or More Weeks of Gestation: American Academy of Pediatrics, Indian pediatrics. 2022;60:63-66. <https://doi.org/10.1007/s13312-023-2697-4>.
2. Shapiro SM, Riordan SM. Review of bilirubin neurotoxicity II: preventing and treating acute bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. Pediatric Research. 2020;87(2):332-337. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0603-5>.
3. Анурьев А.М., Горбачев В.И. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2019;119(8-2):63-69. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263>.
4. Колесникова А.М., Малышкина А.И., Таланова И.Е. Особенности анамнеза, течения гестации и перинатальных исходов у женщин с привычным невынашиванием беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2024;29(2):32-38. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2024_29_2_32.
5. Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Neuropathology and Pathogenesis. Neurology of the Newborn. Elsevier. 2017;6:217-276. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3995-2.10008-1>.
6. Riordan SM, Shapiro SM. Review of bilirubin neurotoxicity I: molecular biology and neuropathology of disease. Pediatric Research. 2020;87(2):327-331. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0608-0>.
7. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage – mechanisms and management approaches. New Engl J Med. 2019;381(17):1651-1662. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1308124>.
8. Glass L, Mackey MC. From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life. Princeton: Princeton University Press; 1988:272.
9. Prigogine I, Stengers I. Order Out of Chaos: Man's New Dialogue with Nature. New York: Bantam Books; 1984:349.
10. Каганова Т.И., Логинова А.А. Этиопатогенетические механизмы возникновения затяжной неонатальной желтухи. прогнозирование и дифференцированная тактика ведения детей с гипербилирубинемией. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(5):29-35. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.425>.
11. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2014;20(1):6-13. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.008>.