

## Детский церебральный паралич как следствие пренатального дизонтогенеза головного мозга

В.Н. Сальков, Р.М. Худоерков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Infantile cerebral palsy as a result of prenatal brain dysontogenesis

V.N. Salkov, R.M. Khudoerkov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Детский церебральный паралич – одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы у детей. Этиология детского церебрального паралича может быть различной, но структурные изменения в головном мозге у детей с этим заболеванием сходны, независимо от его клинической формы. В представленной работе обобщены результаты последних исследований по вопросу структурных изменений, развивающихся в головном мозге при детском церебральном параличе. Анализ источников литературы позволил установить, что сроки воздействия этиологических факторов на развивающийся мозг плода определяют особенности поражения головного мозга и локализацию повреждения, а также характер ответа нервной системы.

**Ключевые слова:** дети, головной мозг человека, детский церебральный паралич, пороки развития головного мозга, поражение белого вещества головного мозга.

**Для цитирования:** Сальков В.Н., Худоерков Р.М. Детский церебральный паралич как следствие пренатального дизонтогенеза головного мозга. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 11–16. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-11-16

Infantile cerebral palsy (cerebral palsy) is one of the most common diseases of the nervous system in children. The etiology of cerebral palsy may differ, but structural changes in the brain in children are similar, regardless of clinical form. The paper summarizes the results of the recent studies on structural changes in the brain due to cerebral palsy. The literature sources demonstrate that the term of etiological factors impact on the developing brain of the fetus determines the characteristics of brain damage and localization of the damage, as well as the nature of the response from the nervous system.

**Key words:** children, human brain, infantile cerebral palsy, brain malformations, damage of the brain white matter.

**For citation:** Salkov V.N., Khudoerkov R.M. Infantile cerebral palsy as a result of prenatal brain dysontogenesis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(3): 11–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-11-16

Среди заболеваний нервной системы, выявляемых у детей, наиболее распространенное – детский церебральный паралич, который характеризуется клинически неблагоприятным течением и ранней инвалидизацией пациентов. Частота этого заболевания составляет 2–2,5 случая на 1000 новорожденных [1, 2]. В настоящее время общая численность больных детским церебральным параличом в мире, по данным литературы, составляет 17 млн [3]. Согласно современным представлениям детский церебральный паралич – это группа перманентных нарушений, ограничивающих развитие двигательных навыков и рефлексов, формирующих позу ребенка, которые связаны с непрогрессирующим повреждением развивающегося головного мозга плода или новорожденного, часто сопровождаются расстройствами чувствительности и восприятия, а также наруше-

ниями познавательной деятельности и поведенческих реакций [4]. Повреждение головного мозга при детском церебральном параличе происходит задолго до рождения ребенка, а регресса симптоматики заболевания не наблюдается на протяжении всей жизни больного, т.е. по-существу, практикующие врачи (педиатры, неврологи, ортопеды и др.) сталкиваются в большинстве случаев с его остаточными проявлениями [5].

В этиологии заболевания ведущую роль отводят гипоксии, пери- и интравентрикулярным кровоизлияниям, перивентрикулярной лейкомаляции, внутриутробной инфекции и родовой травме [6]. Наряду с этим выделяют значительное число факторов риска, способствующих повреждению незрелого мозга плода: во внутриутробном периоде (неинфекционные заболевания у беременной женщины, прием антибиотиков, патология плаценты), при родах (акушерские пособия и кесарево сечение) и в раннем неонатальном периоде жизни ребенка (низкая оценка по шкале Апгар, свидетельствующая об асфиксии у новорожденного, и др.) [7]. Полиэтиологичность заболевания предполагает отсутствие единого подхода к объяснению механизмов его формирования или разнообразие самих механизмов, что косвенно подтверждается полиморфизмом кли-

© Сальков В.Н., Худоерков Р.М., 2019

Адрес для корреспонденции: Сальков Владимир Николаевич – д.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории функциональной морфохимии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-1580-0380, vla-salkov@yandex.ru

Худоерков Рудольф Михайлович – д.м.н., зав. лабораторией функциональной морфохимии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-6951-3918  
125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80

нических проявлений детского церебрального паралича: различают спастические, атактическую, дискинетическую и смешанную формы заболевания. Вместе с тем универсальность неспецифических механизмов, лежащих в основе патогенеза заболеваний нервной системы, обусловленная стандартным ответом нервной ткани при ее повреждении, позволяет обнаружить сходные структурные изменения в головном мозге детей с разными клиническими формами церебральных параличей.

Ультразвуковым методом у больных детским церебральным параличом в раннем возрасте в головном мозге выявляют порэнцефалические кисты и увеличенные размеры желудочков. Показано, что эти изменения связаны с кровоизлиянием в полость желудочков мозга [8]. Наряду с этим ультразвуковое исследование головного мозга при детском церебральном параличе позволяет выявить снижение плотности перивентрикулярного белого вещества, что может быть обусловлено не только воздействием гипоксии, но и кровоизлиянием в эту область [9].

По данным литературы, поражение белого вещества в перивентрикулярной области может проявляться в виде фокального кистозного некроза, фокального микрокистозного некроза и диффузных изменений, не имеющих некротического характера [10]. В первом и во втором случаях формируются очаги коагуляционного некроза диаметром от 1 до 6 мм. Микрокистозная форма среди некротических форм составляет 30% и диагностируется при аутопсийном исследовании мозга [11]. Это связано с тем, что кисты диаметром менее 1 мм не обнаруживаются методами магнитно-резонансной томографии (МРТ). В отличие от некротических форм диффузные изменения белого вещества перивентрикулярной области характеризуются селективной дегенерацией клеток — предшественников олигодендроцитов, возникающей в результате оксидативного стресса. Это объясняется тем, что предшественники других типов глиальных элементов и нейробласты более устойчивы к оксидативному стрессу, чем предшественники олигодендроцитов [12]. Вместе с тем на ранних стадиях внутриутробного развития в этой области также выявляют поврежденные нейробласты. Так, антенатальное повреждение нейронов, входящих в состав зоны герминального матрикса (участок перивентрикулярной области, расположенный между эпендимой бокового желудочка и хвостатым ядром), из которой в начале 3-го месяца внутриутробного развития нейробласты мигрируют в корковую пластинку, нарушает их трофические функции и процесс миграции нейробластов [13]. Кроме того, показано, что антенатальное поражение нейробластов, локализованных в перивентрикулярной области, препятствует формированию таламокортикальных синапсов [14].

Методами МРТ установлено, что повреждение перивентрикулярной области возможно как на

ранних этапах внутриутробного развития плода, так и в более поздние сроки [15]. В этом случае так называемое окно уязвимости формируется в III триместре беременности, между 24-й и 34-й неделями внутриутробного развития. Предполагают, что в этом периоде вследствие повреждения свободными радикалами олигодендроцитов, которые локализируются в перивентрикулярной области, нарушается формирование их миелиновых мембран [9].

На основе МРТ было также установлено, что у больных детским церебральным параличом повреждается не только перивентрикулярная область, но и нейронные структуры головного мозга. В зависимости от сроков повреждения при поражении серого вещества головного мозга у больных детей выявляют грубые пороки развития или умеренные дефекты [15].

Пороки развития головного мозга связывают с задержкой пролиферации нейронов, нарушением их миграции, нарушением образования архитектуры клеточных колонок и организации неокортекса. Миграция нейробластов в корковую пластинку (кору больших полушарий) начинается с ранних стадий ее развития. Кора больших полушарий головного мозга человека формируется по типу вертикальных, или радиальных колонок. Длинноаксонные нейроны — клетки пирамидного и веретеновидного типа, составляющие основу этих колонок (на ранних стадиях это нейробласты, мигрировавшие в корковую пластинку), начинают быстро развиваться задолго до дифференцировки коры на слои и миграции в нее короткоаксонных нейронов. Подобный тип развития корковой пластинки позволяет предположить, что вертикальные структуры коры больших полушарий мозга человека формируются раньше горизонтальных — слоев коры [16]. Опережающая дифференцировка вертикальных структур коры может быть обоснована концепцией, согласно которой вертикальная организация коры отличается простотой строения — работает по типу классифицирующей машины и неспособна обучаться [17], что можно сопоставить с такими данными: к рождению ребенка вертикальные структуры коры (совокупность длинноаксонных нейронов) поля 4 характеризуются высокой степенью морфохимической дифференцировки [18], но двигательные условные рефлексы у ребенка еще не вырабатываются. Эти рефлексы начинают формироваться на основе ориентировочных реакций не раньше чем через 1,5 мес после рождения, а произвольные движения — с 3–4-го месяцев жизни. Следовательно, вертикальная колоночная организация сама не способна обеспечить работу коры на должном аналитико-синтетическом уровне. Для этого требуется созревание другой части единой системы — горизонтальной, т.е. слоев коры [16].

У больных детским церебральным параличом чаще выявляют такие пороки развития головного мозга, как голопроэнцефалия, лиссэнцефалия,

шизэнцефалия, пахигирия и полимикрогирия [19, 20]. При голопрозэнцефалии конечный мозг не разделен на полушария и имеет вид полусферы в результате нарушения смыкания медуллярной трубки. Его единственная вентрикулярная полость открыта и свободно сообщается с субарахноидальным пространством [21]. При лиссэнцефалии в полушариях большого мозга отсутствуют борозды и извилины, а корковая пластинка не дифференцирована на отдельные слои. Шизэнцефалия — порок развития центральной нервной системы, характеризующийся расщеплением коры головного мозга, при котором расщелины имеют линейную форму. Эта патология может быть одно- или двусторонней и ее разделяют на два морфологических типа. При первом типе расщелины коры не сообщаются с желудочковой системой, а при втором разделены и заполнены цереброспинальной жидкостью, соединяющей боковые желудочки с подпаутинным пространством. При втором типе шизэнцефалии дефекты имеют двустороннюю локализацию и расположены симметрично [20]. Пахигирия — основные извилины коры головного мозга утолщены, а вторичные и третичные извилины полностью отсутствуют, при этом борозды короткие, мелкие и в основном прямые [21]. Полимикрогирия — это уменьшение объема извилин в коре больших полушарий и увеличение их числа. Подобного рода изменения чаще имеют двустороннюю и симметричную локализацию в правом и левом полушариях головного мозга и сопровождаются нарушением дифференцировки корковой пластинки на отдельные слои (при типичной микрогирии в поперечнике коры различают 4 слоя). Аналогичные пороки развития головного мозга регистрируют у больных, которые перенесли врожденную цитомегаловирусную инфекцию и впоследствии имели клинические проявления детского церебрального паралича [22].

Умеренные дефекты в структурах головного мозга чаще описывают как атрофические изменения различных отделов корковой пластинки и очаги глиоза, которые формируются в III триместре внутриутробного развития. К этому же периоду относят поражения подкорковых ядер [23]. Поражение подкорковых ядер, в частности чечевицеобразного ядра, и минимальные изменения в корковой пластинке обнаруживают при неспастических формах детского церебрального паралича, тогда как генерализованные корково-подкорковые поражения, сопровождающиеся морфологическими изменениями в височной области коры, гиппокампе, подлежащем белом веществе и других образованиях головного мозга, наблюдается при спастических формах этого заболевания, осложненных эпилепсией [24]. Поражения мозжечка у больных детским церебральным параличом регистрируют в виде инфарктов, симметричных и асимметричных атрофических изменений, нередко сочетающихся с увеличением IV желудочка [25, 26].

Кроме того, показано, что в неонатальном периоде наиболее часто структурные изменения в головном мозге определяют в связи с развитием перинатальных артериальных ишемических инсультов, которые в 39% случаев приводят к формированию детского церебрального паралича [27]. Методами МРТ регистрируют инфаркты в области внутренней сонной артерии, передней и средней мозговых артерий [28, 29]. Наряду с этим у больных выявляют глубокие инфаркты серого вещества головного мозга.

Другим типом инфаркта головного мозга, который наблюдается при детском церебральном параличе, является неонатальный венозный перивентрикулярный инфаркт [30]. По распространенности он не только не уступает артериальным ишемическим инсультам, но и превышает их (в соотношении 62 : 44). С этим типом инфаркта связывают формирование гемиплегической формы заболевания.

С помощью МРТ можно получить представление о локализации очага повреждения и наличии атрофии нейронных структур в образованиях головного мозга, но этот метод не позволяет определить объем той или иной структуры у каждого пациента и сопоставить его с аналогичными показателями в контрольной группе [31]. Подобную возможность предоставляет воксел-ориентированная морфометрия — метод компьютерного моделирования, основанный на трехступенчатой процедуре выравнивания, т.е. наложения каждого МРТ-среза на соответствующее сканированное изображение [32]. При помощи этого метода у пациентов с детским церебральным параличом по сравнению с контрольной группой выявили уменьшение объема серого вещества в передней и задней центральных извилинах, парацентральной дольке и зрительной области коры головного мозга [33]. Этим же методом у детей с церебральными параличами регистрировали уменьшение объема серого вещества в островке мозга, таламусе, подкорковых ядрах (чечевицеобразном ядре и оgrade) и левой ножке мозга [34].

Вместе с тем для прогнозирования возможных последствий повреждения головного мозга в перинатальном периоде данных, полученных методами функциональной диагностики и МРТ, явно недостаточно, так как они не дают полной картины повреждений. Наиболее объективно процесс повреждения головного мозга отражают патологоанатомическое и патогистологическое исследование аутопсийного материала. На аутопсийном материале у детей с детским церебральным параличом было выявлено поражение большинства образований головного мозга [35]. На макроскопическом уровне это проявлялось уменьшением размеров полушарий большого мозга и полушарий мозжечка, атрофией лобных и затылочных долей, полимикрогирией, истончением мозолистого тела, уменьшением размеров базальных ядер и таламуса, размягчением белого вещества. Морфологические

изменения, определяемые при патологоанатомическом исследовании у больных детским церебральным параличом, существенно отличались от изменений, выявляемых у детей, перенесших черепно-мозговую травму в возрасте 2–3 мес и умерших впоследствии в промежутке от 2,5 года до 17 лет [36]. У последних находили изменения, характерные для вторичной хронической гипоксическо-ишемической энцефалопатии, такие как инфаркты пограничной области, кистозную энцефаломалицию, артериальные инфаркты. У этих детей во всех случаях определяли субдуральные кровоизлияния.

Гистологическое исследование, проведенное у больных детским церебральным параличом, позволило обнаружить в белом веществе перивентрикулярной области цитотоксический отек, вакуолизацию глиальных элементов, пикноз их ядер и набухание аксонов [10]. Кроме того, отмечали реакцию астроглии и макрофагов. Астроглию локализовали при помощи иммуногистохимических реакций на выявление виментина и кислого глиофибрилярного белка GFAP. Астроцитарная реакция выражалась в формировании глиального рубца, отграничивающего очаги лейкодистрофии, и в наличии некроза в белом веществе. Макрофаги определяли реакцией на микроглиальный маркер Iba1 и маркеры макрофагов CD45, CD68 и др. В результате обнаружили, что увеличение числа макрофагов сопровождалось накоплением в них липидов. Клетки микроглии, представляющие собой иммунокомпетентные макрофаги, мгновенно реагируют на мельчайшие изменения в нервной ткани при патологических состояниях, фагоцитируя поврежденные нейроны и сокращая количество аксонов [37].

В двигательной области коры больших полушарий (поля 4 и 6) головного мозга у больных детским церебральным параличом находили очаговое выпадение типичных пирамидных нейронов в III и V слоях и, напротив, сохранение клеточных элементов IV слоя, что нехарактерно для агранулярной коры [35]. Кроме того, в двигательной области коры обнаруживали множественные нейронные гетеротопии. При изучении нейроглиальных взаимоотношений выявляли уменьшение плотности расположения нейронов в области ядер черепных нервов, начиная со второго года жизни. В зрительной области коры (поле 17) во всех слоях корковой пластинки у больных определяли перивентрикулярный отек [38]. У больных детей первого года жизни II–IV слои не были четко дифференцированы и выглядели как сплошной клеточный конгломерат. В I и IV слоях корковой пластинки были выявлены гетеротопии нервных клеток. Плотность расположения нейронов в основных слоях поля 17 зрительной коры у детей с детским церебральным параличом существенно отставала от контроля, тогда как плотность расположения глиоцитов начиная с 3 мес жизни превышала контрольные величины.

Морфологические изменения у детей с детским церебральным параличом, обнаруженные в двигательной и зрительной областях коры головного мозга (недостаточная дифференцировка слоев верхнего этажа корковой пластинки, отставание от нормы показателя плотности расположения нейронов, значительный глиоз), коррелировали с изменениями, выявленными в коре теменной области мозга у детей с тяжелыми формами другого заболевания – врожденной гидроцефалии [39]. Учитывая врожденный характер этих заболеваний, можно предположить, что незавершенность формирования клеточных слоев корковой пластинки в обоих случаях могла быть связана как с морфофункциональной незрелостью нервных клеток, так и с нарушением дифференцировки корковой пластинки на отдельные слои. Указанные изменения могли быть обусловлены воздействием на плод гипоксии или инфекции, т.е., по существу, они отображали неспецифические реакции нервной ткани в ответ на воздействие неблагоприятных факторов.

Недостаточная дифференцировка слоев верхнего этажа корковой пластинки у детей с детским церебральным параличом свидетельствует о повреждении у них головного мозга на этапе дифференцировки поперечника коры на отдельные слои, которое завершается на 25–27-й неделе внутриутробного развития [40], а изменения в местоположении у них нервных клеток (гетеротопия) предполагает нарушение миграции нейронов в плащевой отдел (миграция протекает с 14-й по 23-ю неделю внутриутробного развития) [41].

Таким образом, обобщая изложенное, можно сделать вывод, что при детском церебральном параличе повреждение головного мозга может происходить на разных этапах внутриутробного развития плода. В одних случаях оно наблюдается в период миграции нейробластов вдоль отростков радиальной нейроглии в плащевой отдел (нейронные гетеротопии), в других – на этапе развития и дифференцировки нейронов (отставание в размерах тел нейронов). Третий вариант – повреждение головного мозга на этапе дифференцировки поперечника корковой пластинки на отдельные слои (слабая дифференцировка нейронов верхнего этажа коры, сохранение IV слоя в агранулярной коре), четвертый вариант – повреждение на этапе формирования борозд и извилин (признаки корковой дисплазии – лиссенцефалия, шизэнцефалия и др.). В остальных случаях головной мозг у детей поражается в более поздние сроки, чаще в последние месяцы внутриутробного развития, когда ткани плода реагируют воспалительной реакцией в ответ на воздействие неблагоприятных факторов. Следовательно, этап внутриутробного развития, во время которого происходит неблагоприятное воздействие, определяет особенности поражения головного мозга и локализацию повреждения, а также характер ответа нервной системы.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич – современные представления о проблеме. Российский медицинский журнал 2012; 8: 401–405. [Batysheva T.T., Bykova O.V., Vinogradov A.V. Cerebral palsy – a modern view of the problem. Rossiiskii meditsinskii zhurnal 2012; 8: 401–405. (in Russ)]
2. Longo M., Hankins G.D. Defining cerebral palsy: pathogenesis, pathophysiology and new intervention. Minerva Ginecol 2009; 61: (5): 421–429.
3. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., Dan B., Lin J.P., Damiano D.L. et al. Cerebral palsy. Nat Rev Dis Primers 2016; 7(2): 15082. DOI: 10.1038/nrdp.2015.82
4. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol Suppl 2007; 109: 8–14.
5. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний 2005; 368. [Ratner A.Yu. Neonatal neurology: acute period and late complications. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanii 2005; 368. (in Russ)]
6. Salmeen K.E., Jelin A.C., Thiet M.P. Perinatal neuroprotection. F1000Prime Rep 2014; 6(6). DOI: 10.12703/P6-6
7. Ahlin K., Himmelmann K., Nilsson S., Sengpiel V., Jacobsson B. Antecedents of cerebral palsy according to severity of motor impairment. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95(7): 793–802. DOI: 10.1111/aogs.12885
8. Kitai Y., Hirai S., Ohmura K., Ogura K., Arai H. Cerebellar injury in preterm children with cerebral palsy after intraventricular hemorrhage: prevalence and relationship to functional outcomes. Brain Dev 2015; 37(8): 758–763. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.12.009
9. Folkert R.D. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. J Child Neurol 2005; 20(12): 940–949. DOI: 10.1177/08830738050200120301
10. Back S.A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol 2017; 134(3): 331–349. DOI: 10.1007/s00401-017-1718-6
11. Buser J., Maire J., Riddle A., Gong X., Nguyen T., Nelson K. et al. Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. Ann Neurol 2012; 71: 93–109.
12. Back S.A., Tuohy T., Chen H., Wallingford N., Craig A., Struve J. et al. Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. Nature Medicine 2005; 9: 966–972.
13. Kostovic I., Jovanov-Milosevic N. Subplate zone of the human brain: historical perspective and new concepts. Coll Antropol 2008; 32(1): 3–8.
14. Volpe J.J. Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol 2009; 8(1): 110–124. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1
15. Staudt M. Imaging cerebral palsy. Handb Clin Neurol 2013; 111: 177–181. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00017-8
16. Худерков Р.М. К морфо-химической организации коры больших полушарий мозга человека. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1974; 74(12): 1815–1820. [Khudoerkov P.M. Morphochemical organization of the human cerebral cortex. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova 1974; 74(12): 1815–1820. (in Russ)]
17. Берне В.Д. Неопределенность в нервной системе. Москва: Мир, 1969; 252. [Berne V.D. The uncertainty in the nervous system. Moscow: Mir, 1969; 252. (in Russ)]
18. Худерков Р.М. Цитохимическая характеристика развивающихся нервных клеток коры головного мозга человека. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1973; 73(7): 970–978. [Khudoerkov P.M. Cytochemical characteristics of developing nerve cells of the cerebral cortex. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova 1973; 73(7): 970–978. (in Russ)]
19. Kułak W., Sobaniec W., Go cik M., Oleński J., Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. Adv Med Sci 2008; 53(1): 42–8. DOI: 10.2478/v10039-008-0006-z
20. Stopa J., Kucharska-Mi sik I., Dziurzyńska-Białek E., Kostkiewicz A., Solińska A., Zaj c-Mnich M. et al. Diagnostic imaging and problems of schizencephaly. Pol J Radiol 2014; 79: 444–449. DOI: 10.12659/PJR.890540
21. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003; 367. [Skvortsov I.A., Ermolenko N.A. Development of the nervous system in children under normal and pathological conditions. M.: MEDpress-inform, 2003; 367. (in Russ)]
22. Smithers-Sheedy H., Raynes-Greenow C., Badawi N., Reid S.M., Meehan E., Gibson C.S. et al. Neuroimaging findings in a series of children with cerebral palsy and congenital cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets 2014; 14(3): 185–190.
23. Mulkey S.B., Yap V.L., Swearingen C.J., Riggins M.S., Kaiser J.R., Schaefer G.B. Quantitative cranial magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Neurol 2012; 47(2): 101–108. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.009
24. Krägeloh-Mann I. Grey matter injury in cerebral palsy – pallidum for the role of the predicting severity. Dev Med Child Neurol 2015; 57(12): 1089–1090. DOI: 10.1111/dmcn.12822
25. Craig B.T., Olsen C., Mah S., Carlson H.L., Wei X.C., Kirton A. Crossed cerebellar atrophy in perinatal stroke. Stroke 2018; 50: 175–177. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022423
26. Johnsen S.D., Bodensteiner J.B., Lotze T.E. Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy. J Child Neurol 2005; 20(1): 60–64. DOI: 10.1177/08830738050200011001
27. Millichap J.G. Prognosis of neonatal arterial ischemic stroke. Pediatr Neurol Briefs 2015; 29(5): 36. DOI: 10.15844/ped-neurbriefs-29-5-3
28. Chabrier S., Peyric E., Drutel L., Deron J., Kossorotoff M., Dinomais M. et al. Multimodal outcome at 7 years of age after neonatal arterial ischemic stroke. J Pediatr 2016; 172: 156–161. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.01.069
29. Grunt S., Mazenauer L., Buerki S.E., Boltshauser E., Mori A.C., Datta A.N. et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. Pediatrics 2015; 135(5): 1220–1228. DOI: 10.1542/peds.2014-1520
30. Kitai Y., Haginoya K., Hirai S., Ohmura K., Ogura K., Inui T. et al. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology. Brain Dev 2016; 38(3): 267–273. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.09.007
31. Хаймов Д.А., Воронков Л.В., Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Фокин В.А., Литвиненко И.В. Воксель-базированная морфометрия на развернутых стадиях болезни Паркинсона. Радиология – практика 2012; 5: 48–57. [Khaimov D.A., Voronkov L.V., Trufanov A.G., Efimtsev A.Yu., Fokin V.A., Litvinenko I.V. Voxel-based morphometry detected in advanced stages of Parkinson disease. Radiology – practice 2012; 5: 48–57. (in Russ)]
32. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Цайтц Р.Д. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1(4): 35–42. Kolesnichenko Yu.A., Mashin V.V., Illarioshkin S.N., Zeitz R.J. Voxel-guided morphometry: a new method for assessment of local secondary atrophic changes of the brain. Annaly klinicheskoy I experimental'noy nevrologii 2007; 1(4): 35–42. (in Russ)]

33. Lee J.D., Park H.J., Park E.S., Oh M.K., Park B., Rha D.W. *et al.* Motor pathway injury in patients with periventricular leucomalacia and spastic diplegia. *Brain* 2011; 134(4): 1199–1210. DOI: 10.1093/brain/awr021
34. Mu X., Nie B., Wang H., Duan S., Zhang Z., Dai G. *et al.* Spatial patterns of whole brain grey and white matter injury in patients with occult spastic diplegic cerebral palsy. *PLoS One* 2014; 9(6): e100451. DOI: 10.1371/journal.pone.0100451
35. Левченко В.Д., Семенова К.А. Современные представления о морфологической основе детского церебрального паралича. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112(7): 2: 4–8. [Levchenko V.D., Semenova K.A. Contemporary views of the morphological basis of infant cerebral palsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2012; 112(7): 2: 4–8. (in Russ)]
36. Gill J.R., Morotti R.A., Tranchida V., Morhaim J., Mena H. Delayed homicides due to infant head injury initially reported as natural (cerebral palsy) deaths. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11(1): 39–45. DOI: 10.2350/07-02-0236.1
37. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. Biology of microglia in the developing brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76(9): 736–753. DOI: 10.1093/jnen/nlx056
38. Сальков В.Н., Художков Р.М. Особенности структурных изменений поля 17 зрительной коры головного мозга детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2007; 143(6): 700–704. [Salkov V.N., Khudoerkov R.M. Structural changes in visual cortex area 17 in children with aftereffects of perinatal injury to the central nervous system. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* 2007; 143(6): 700–704. (in Russ)]
39. Романчук А.А. Исследование коры головного мозга у детей с врожденной гидроцефалией. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН* 2008; 2: 36–38. [Romanchuk A.A. Study of cerebral cortex in children with congenital hydrocephalus. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN* 2008; 2: 36–38. (in Russ)]
40. Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Малышкина А.И. Морфологические изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса больших полушарий головного мозга у плодов человека и новорожденных с 22-й по 40-ю недели пренатального онтогенеза. *Онтогенез* 2014; 45(5): 349–354. [Protsenko E.V., Vasil'eva M.E., Peretyatko L.P., Malysheva A.I. Morphological changes in ventricular germinal zone and neocortex of the cerebral hemispheres in human fetuses and newborns on Weeks 22–40 of Prenatal Development. *Ontogenez* 2014; 45(5): 349–354. (in Russ)]. DOI: 10.7868/S0475145014050073
41. Годовалова О.С., Савельев С.В. Нейрональная миграция под бороздами и извилинами неокортекса в фетальном периоде онтогенеза человека. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2013; 1: 30–33. [Godovalova O.S., Saveliev S.V. Neuronal migration under sulci and gyri of the neocortex in the human fetuses. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* 2013; 1: 30–33. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*