

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НЕРВНЫХ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. Г. Логинов, А. С. Федулов, И. А. Логинова

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ И АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616.8–007.1–053.31 (075.8)

ББК 57.303 я 73

Л 69

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.05.2010 г., протокол № 10

Рецензенты: зав. неврологическим отделом Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии, главный невролог Минздрава Республики Беларусь, д-р мед. наук, проф. С. А. Лихачев; канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, главный внештатный неонатолог комитета по здравоохранению Мингорисполкома А. К. Ткаченко

Логинов, В. Г.

Л 69 Перинатальные поражения и аномалии развития нервной системы : учеб.-метод. пособие / В. Г. Логинов, А. С. Федулов, И. А. Логинова. – Минск : БГМУ, 2010. – 80 с.

ISBN 978–985–528–236–6.

Рассматриваются вопросы перинатальных повреждений нервной системы. В свете современных аспектов освещаются лечебно-диагностические подходы.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.8–007.1–053.31 (075.8)

ББК 57.303 я 73

Учебное пособие

Логинов Вадим Григорьевич
Федулов Александр Сергеевич
Логинова Ирина Андреевна

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ И АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. С. Федулов
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 28.05.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 4,65. Уч.-изд. л. 4,72. Тираж 99 экз. Заказ 597.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978–985–528–236–6

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

Список сокращений

ВЧК — внутричерепные кровоизлияния

КТ — компьютерная томография

НСГ — нейросонография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ВЖК — внутривентрикулярные кровоизлияния

ГИЭ — гипоксически-ишемическая энцефалопатия

ГЭВ — гематоэнцефалический барьер

ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

НС — неонатальные судороги

ТНС — тонические неонатальные судороги

КНС — клонические неонатальные судороги

ФНС — фрагментарные неонатальные судороги

МНС — миоклонические неонатальные судороги

ВПР — врожденные пороки развития

БАР — большие аномалии развития

МАР — малые аномалии развития

ПИВК — перивентрикулярно-интравентрикулярные кровоизлияния

Введение

Настоящее издание посвящено проблемам перинатальной неврологии. Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о ведущей роли поражений мозга, возникших в перинатальном периоде, в дальнейшей дезадаптации, а в ряде случаев — инвалидизации детей [2, 14]. Истинную частоту перинатальных поражений мозга нельзя считать установленной, т. к. четких критериев, позволяющих дифференцировать неврологическую патологию новорожденных от переходных (девиантных) состояний, не существует. Нередко практические врачи видят тяжелые неврологические дефекты в анамнезе детей с негрубой неврологической симптоматикой и, наоборот, нормальное нервно-психическое развитие у детей с клинически очень тяжелыми расстройствами. Неблагоприятно протекающие беременность и роды оказывают часто более пагубное воздействие на нервную систему ребенка, чем экзо- и эндогенные вредности в постнатальном периоде. Среди антенатальных факторов, наиболее негативно воздействующих на нервную систему плода, особое место занимают хроническая маточно-плацентарная недостаточность, внутриутробные инфекции, профессиональные химические и физические вредности, неблагоприятный экологический фон, социальный и психологический портрет будущей матери [3, 4]. Согласно современным представлениям, основной причиной инвалидности с детства (70–80 %) является патология перинатального периода [4]. В структуре же детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50 % [12].

В настоящее время принято выделять следующие виды неонатальных поражений мозга:

- 1) травматические неонатальные поражения;
- 2) гипоксически-ишемическая энцефалопатия;
- 3) инфекционные поражения мозга и/или его оболочек;
- 4) врожденные аномалии развития мозга;
- 5) дисметаболические энцефалопатии.

Травматические интранатальные повреждения головного и спинного мозга. Родовая травма

Родовая травма — это нарушение целостности и расстройство функции тканей и органов ребенка, возникшее в процессе родов.

Обычно родовой травматизм связан с ошибочными действиями акушеров-гинекологов. Однако, принимая во внимание тот факт, что максимальное количество родовых травм приходится на перинатальные центры, где находятся беременные женщины высокого риска, зачастую для родоразрешения акушер вынужден прибегать к приемам, способным вызвать травму новорожденного. Перинатальная гипоксия и асфиксия в родах часто сопутствуют родовым травмам и могут быть одним из патологических звеньев их возникновения.

Родовые травмы являются следствием аномальных предлежаний плода, трудностей его извлечения, при этом имеет значение тот факт, каким плод вступает в роды. По существу, механическими повреждениями тканей плода (только акушерскими травмами) являются переломы (костей черепа, ключиц, конечностей). Во всех прочих случаях речь идет о механическо-гипоксическом повреждении в процессе родов в результате действия на головку плода, область шеи и другие отделы позвоночника силы, превосходящей пределы выносливости мозговых структур, сосудов, оболочек, корешков, нервных сплетений. В результате сдавления, размозжения и разрыва тканей возникают внутрочерепные кровоизлияния (ВЧК).

Истинная частота родовых травм не установлена. По данным статистики, она невелика: как причина гибели плода она не превышает 3,2 %, а как причина смерти в ранний неонатальный период — 2,5 % [11].

Повреждение костей черепа и скальпа

Кефалогематома — скопление крови в субпериостальном пространстве (кровоизлияние под надкостницу какой-либо кости свода черепа). Может появиться через несколько часов после родов и локализуется чаще в области одной или обеих теменных костей (реже затылочной), встречается с частотой 0,3–2,5 % всех новорожденных. Опухоль может иметь упругую консистенцию или быть ненапряженной, она никогда не переходит на соседнюю кость, не пульсирует, безболезненна. При осторожной пальпации обнаруживается флюктуация и «валик» по периферии. В первые дни жизни кефалогематома может увеличиваться (подтекать), нередко наблюдается желтуха вследствие повышенного внесосудистого образования билирубина. На 2–3-й нед. жизни размеры кефалогематомы уменьшаются, и к 6–8-й нед. наступает полная резорбция.

Лечебная тактика в настоящее время сводится к проведению традиционных противогеморрагических мероприятий (витамин К, ангиопротекторы внутримышечно). Если диаметр кефалогематомы превышает 6–8 см, ее следует пунктировать в конце первой недели жизни.

Подапоневротическое кровоизлияние — изолированное образование, обусловленное скоплением крови под скальпом и внешне похожее на кефалогематому. При размере около 1 см может содержать до 30 % объема циркулирующей крови, вследствие чего у ребенка развивается острый анемический синдром, возможен шок и даже смертельный исход. Чаще всего этот вид кровоизлияния возникает в результате наложения щипцов и разрыва подкожных вен. Кровь может скапливаться в разных местах в зависимости от положения головы. Выбухающее опухолевое образование флюктуирует, на краниограмме ткань представляется плотной. Основная терапевтическая тактика направлена на коррекцию кровопотери и проведение противогеморрагических мероприятий.

Переломы костей черепа. Линейные переломы обычно самостоятельно излечиваются и не оказывают существенного негативного воздействия на последующее развитие ребенка. В случаях, когда в патологический процесс вовлекается арахноидальная оболочка, попавшая в место дефекта, могут образовываться лептоменингеальные кисты. Это редкое осложнение выглядит как пульсирующая масса, содержащая ликвор, оно может обусловить образование фокуса судорожной активности из-за давления на прилегающую кору головного мозга.

Внутричерепные кровоизлияния

Различают следующие виды ВЧК:

- эпидуральные;
- субдуральные:
 - а) супратенториальные;
 - б) субтенториальные;
- субарахноидальные;
- внутрижелудочковые (ВЖК) (перивентрикулярные и интравентрикулярные);
- внутримозговые (паренхиматозные);
- мозжечковые.

Частота ВЧК не установлена из-за неспецифичности клинических проявлений, малосимптомности (и даже возможной асимптомности у недоношенных), различного клинического опыта акушеров и неонатологов в разных стационарах, неоднозначности трактовки одних и тех же клинических ситуаций, лабораторных и других параклинических данных.

Асфиксия является основной причиной возникновения ВЧК и смерти новорожденных [2, 44]. Родовая травма головного мозга и гипоксия пато-

генетически связаны друг с другом, причем в одних случаях повреждение тканей головного мозга и ВЧК являются следствием тяжелой гипоксии, а в других — ее причиной. Соотношение травматических и нетравматических кровоизлияний в мозг составляет примерно 1 : 10 [21].

Дополнительными этиологически значимыми факторами в генезе ВЧК являются:

- перинатальные нарушения коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза;
- нарушение ауторегуляции мозгового кровотока у детей с малым сроком гестации;
- внутриутробные инфекции (особенно вирусные и атипичные, вызывающие как поражения стенки сосудов, так и паренхиматозные поражения (печень, мозг));
- нерациональные ятрогенные вмешательства (жесткие параметры ИВЛ, быстрое внутривенное введение растворов, особенно гиперосмолярных, лекарственная полипрагмазия с использованием тромбоцитарных ингибиторов и др.).

Патофизиологические механизмы гипоксически-ишемических повреждений при ВЧК описаны в разделе «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия».

Клиника ВЧК. В клинической картине любых ВЧК возможно появление различных соматических и неврологических симптомов и синдромов, а также их сочетание в зависимости от гестационного возраста ребенка, преморбидного фона, массивности ВЧК.

Наиболее общими для ВЧК симптомами являются:

- внезапное ухудшение общего состояния ребенка в виде появления синдрома угнетения, приступов апноэ, реже эпизодов гипервозбудимости;
- изменение характера крика и потеря коммуникабельности (при осмотре);
- выбухание или напряжение большого родничка;
- патологические движения глазных яблок;
- нарушение терморегуляции в виде гипо- либо гипертермии;
- вегетовисцеральные расстройства (срыгивания, патологическая убыль массы тела, метеоризм, изменения стула, нарушения микроциркуляции);
- псевдобульбарные и двигательные расстройства;
- судороги либо судорожная готовность;
- изменения мышечного тонуса;
- прогрессирующая постгеморрагическая анемия;
- метаболические нарушения (ацидоз, дисэлектролитемия, гипогликемия, гипербилирубинемия);

– присоединение соматических заболеваний, ухудшающих течение и прогноз родовой травмы головного мозга (менингит, сепсис, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность и др.) [21].

Помимо сходной для всех ВЧК симптоматики, частные случаи могут иметь индивидуальные особенности.

Эпидуральные кровоизлияния

Основной причиной эпидуральных ВЧК является перелом височных костей с разрывом средней менингеальной артерии. Эпидуральные кровоизлияния локализуются между внутренней поверхностью костей черепа и твердой мозговой оболочкой и не распространяются за пределы черепных швов вследствие плотного сращения в этих местах твердой мозговой оболочки. Возникают эти кровоизлияния редко, они обычно связаны с трудностями в процессе родов (щипцевая экстракция плода) и часто сочетаются с обширными наружными кефалогематомами.

Клинические проявления обычно появляются после «светлого» промежутка, который может продолжаться несколько часов. Основными симптомами следует считать появление выбухания большого родничка и другие признаки внутричерепной гипертензии. Вслед за этим нарастают признаки стволовой недостаточности (приступы асфиксии, брадикардия, резистентная к назначению кардиотонических препаратов, снижение артериального давления) из-за прогрессирующего синдрома сдавления мозга. Возможно появление и локальной симптоматики: расширение зрачка (в 3–4 раза) на стороне поражения, гемипарез на противоположной локализации гематомы стороне, затем развиваются фокальные или диффузные клонико-тонические судороги.

Топическая диагностика эпидуральной гематомы сложна: линейный или вдавленный перелом может быть выявлен при краниографии или заподозрен при обнаружении крови в спинномозговой жидкости, полученной при пункции большого родничка. Достоверный прижизненный диагноз возможен при компьютерной томографии (КТ): одностороннее или двустороннее скопление крови обнаруживается в экстрадуральном пространстве выше фронтальной и темпоральной доли. Жизнь ребенка может быть сохранена только при своевременном хирургическом вмешательстве.

Субдуральные кровоизлияния

Супратенториальные кровоизлияния возникают при сдавлениях черепа и его деформациях, когда происходит смещение костей во время затяжных родов с преждевременным отхождением вод. Подобные ситуации могут наблюдаться и при стремительных родах, несоответствии размеров головки плода и таза роженицы, затруднениях выведения головки, наложении щипцов, извлечении плода за тазовый конец.

Большие скопления крови в субдуральном пространстве возникают при разрыве вен, впадающих в верхний сагиттальный и поперечный синусы, сосуды мозжечкового намета. В этом случае супратенториальная гематома обычно локализуется в области передних центральных извилин и, как правило, сочетается с субарахноидальным кровоизлиянием. В клинической картине на первый план выступает повышенная возбудимость, менингеальные симптомы и судороги. Большие скопления крови в субдуральном пространстве способствуют повышению внутричерепного давления, что проявляется появлением признаков внутричерепной гипертензии. Состояние ребенка прогрессивно ухудшается, появляются фокальные и мультифокальные судороги, стволовые симптомы. Параллельно с этим могут возникать кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза, что считается патогномоничным симптомом субдуральной гематомы. При парасагиттальной локализации гематомы возможен нижний парапарез, а нисходящее распространение процесса способствует появлению гемипареза. Псевдобульбарные нарушения (трудности сосания, глотания, слабый крик, отсутствие физиологических рефлексов) возможны при вовлечении в процесс паренхимы мозга.

Субдуральные кровоизлияния легче всего определяются при КТ и могут не выявляться при нейросонографии (НСГ).

Основной лечебной процедурой является субдуральная пункция, цель которой заключается не в полном освобождении от скопившейся крови, а в снижении внутричерепного давления и облегчении реабсорбции. Дренаж может повторяться ежедневно. Если в течение 10 дней количество жидкости в гематоме не уменьшается, ставится постоянный дренаж. Следует иметь в виду, что чем дольше кровь не удаляется из субдурального пространства, тем выше риск развития гематомы. Последняя способствует повышенной васкуляризации соединительнотканной мембраны вначале твердой мозговой, а затем и субарахноидальной оболочек. Спустя несколько месяцев соединительная ткань разрастается, гематома трансформируется в твердую коллагенозную структуру, т. е. инкапсулируется, вызывает атрофию мозговой ткани из-за сдавления и ишемии, что и определяет прогноз. Возможно развитие гидроцефалии вследствие обструкции ликворных путей.

Субтенториальные кровоизлияния возможны при крайне травматичных родах, когда происходит разрыв намета мозжечка в месте соединения *sinus inferior sagittalis* с большой церебральной веной и прямым синусом. Это приводит к кровоизлиянию в субдуральном пространстве задней черепной ямки со сдавлением мозжечка и продолговатого мозга, что и определяет клиническую картину. Состояние ребенка сразу после рождения чрезвычайно тяжелое: резкая вялость, мышечная гипотония, гипо- и арефлексия, адинамия, патологическая глазная симптоматика

(отведение глаз в сторону, не исчезающее при повороте головы, или так называемый симптом кукольных глаз, грубый вертикальный или ротаторный нистагм, плавающие глазные яблоки, анизокория). Возможно появление симптома «закрытых век»: веки не удается раскрыть для осмотра вследствие раздражения рецепторов V пары черепных нервов, заложенных в намете мозжечка. В динамике симптомы сдавления ствола мозга быстро нарастают: адинамия перерастает в сопор и кому, учащаются приступы вторичной асфиксии, прогрессируют бульбарные расстройства, появляются тонические судороги. Прогноз в отношении жизни неблагоприятен: новорожденные с разрывом мозжечкового намета погибают в первые сутки жизни.

Субарахноидальные кровоизлияния

Источником субарахноидальных ВЧК является нарушение целостности менингеальных сосудов. Локализация кровоизлияний переменчива: теменно-височные области больших полушарий головного мозга либо область мозжечка. Субарахноидальные кровоизлияния могут быть фокальными или диффузными.

Кровь оседает на оболочках мозга, вызывая их асептическое воспаление, поэтому в клинической картине доминируют симптомы раздражения мозговых оболочек и повреждения вещества мозга (менингеальный, гипертензионно-гидроцефальный синдромы). Возможно появление топоческой симптоматики в зависимости от локализации кровоизлияния, а также общеинтоксикационных симптомов вследствие токсического действия гипербилирубинемии. При субарахноидальных кровоизлияниях возможно наличие «светлого» промежутка (2–3 сут), после которого появляются признаки синдрома церебральной раздражимости: гипервозбудимость, мышечный гипертонус, гиперрефлексия, инверсия сна, частые срыгивания, судороги. Повышенная активность усиливается при малейшем раздражении вследствие гиперестезии. Гипертензионно-гидроцефальный синдром проявляется запрокидыванием головы, симптомом Грефе, выбуханием родничков, расхождением черепных швов, постепенным увеличением окружности головы, локальными и полиморфными судорогами. Ригидность затылочных мышц варьируется от едва уловимой до выраженной. Локальная симптоматика появляется, если кровоизлияние локализуется в заднем отделе верхней лобной извилины, и характеризуется содружественным поворотом глаз, головы, туловища в сторону, противоположную очагу. Раздражение рядом расположенной зоны вызывает фокальные судороги, начинающиеся с насильственных ритмичных открываний рта, высовывания языка, причмокивания, облизывания, оживления рефлексов орального автоматизма. При раздражении ниже расположенной зоны мозга, в области задних отделов средней лобной извили-

ны, могут наступать изолированные клонические подергивания глаз в сторону, противоположную очагу.

В соматическом статусе превалирует общеинтоксикационный синдром (гипербилирубинемия, гипотермия и, чаще, гипертермия, значительная убыль массы тела), быстро развивается анемия. Субарахноидальные кровоизлияния характеризуются специфическими для них изменениями ликвора: большим количеством эритроцитов, ксантохромией, повышенным уровнем белка, лимфоцитарным или макрофагальным цитозом. При КТ кровь обнаруживается в субарахноидальном, супра- и инфратенториальном пространствах.

Диагностика изолированных субарахноидальных кровоизлияний методом НСГ обычно невозможна в любом гестационном возрасте ребенка. Достоверных критериев таких кровоизлияний не существует, если они не сопровождаются формированием объемной гематомы, вызывающей смещение мозговых структур и компрессию мозгового вещества, прилежащего к гематоме.

Прогноз при субарахноидальных кровоизлияниях неоднозначен.

Внутрижелудочковые (перивентрикулярно-интравентрикулярные) кровоизлияния

Перивентрикулярно-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК) относятся к той патологии нервной системы, которая свойственна преимущественно недоношенным детям (90 %). Первоначальным местом кровоизлияния является слой субэпендимального герминативного матрикса, как источника церебральных нейробластов. Герминативный матрикс — важнейшая структура мозга, поставляющая нейрональный и глиальный строительный материал для коры и подкорковых ганглиев в процессе раннего онтогенеза. Несмотря на богатую васкуляризацию данной структуры, сосуды ее не имеют базальной мембраны и мышечных волокон, в этой зоне мало поддерживающей стромы, повышена фибринолитическая активность. Все эти факторы способствуют повышенной активности герминативного матрикса.

Первичные кровоизлияния локализуются в теле *n. caudatus* у недоношенных со сроком гестации более 28 нед. или в головке хвостатого ядра при сроке гестации менее 28 нед. Впоследствии на месте кровоизлияний либо ткань герминального матрикса разрушается с образованием кисты, либо скопившаяся кровь разрывает эпендимальный слой и выходит в боковой желудочек с последующим распространением в субарахноидальном пространстве, возникновением облитерирующего арахноидита и последующей вторичной гидроцефалии.

Патофизиология ПИВК. Такие кровоизлияния могут наступать сразу же после рождения, но чаще они возникают в первые 3 дня жизни.

Основным признаком ПИВК является синдром дыхательных расстройств, клиническими проявлениями которого являются приступы вторичной асфиксии с гипоксией, гипокарбией, ацидозом. Чрезвычайная ранимость герминального матрикса при гипоксии объясняется тем, что эта зона богато васкуляризирована капиллярами из передней церебральной артерии и терминальными ветвями боковой стриарной артерии. При гипоксии снижается рН тканей в периартериальном пространстве, накапливается в крови лактат, что приводит к повышению парциального давления углекислоты, падению артериального давления и снижению скорости мозгового кровотока. Как следствие этих процессов, происходит нарушение гомеостаза кальция, накопление в тканях мозга лактата, жирных кислот, изменение проницаемости нейронов и, в итоге, утрата церебральной ауторегуляции мозгового кровотока. Капилляры разрываются в моменты повышенного церебрального кровотока [41, 42].

Среди факторов, сочетающихся с ПИВК, выделяют:

1. Увеличенный церебральный кровоток (разрыв альвеол с пневмотораксом, приступы апноэ, снижение гематокрита, гипоксемия и гиперкапния, гиперосмолярное состояние, факт травматичности родов).

2. Увеличенное церебральное венозное давление (асфиксия, сердечная недостаточность, флюктуирующий церебральный кровоток, пневмоторакс, позитивное вентиляционное давление).

3. Изменения свертывающей системы крови (ненормальная агрегация тромбоцитов, дефицит факторов II, VII, X, увеличение фибринолитической активности и др.).

Клинические признаки ПИВК весьма противоречивы, они согласуются с вышеперечисленными аспектами и зависят от степени ВЖК, которая оценивается по данным НСГ и КТ.

По данным НСГ различают 4 степени ПИВК (по L.-A. Papile):

– I степень — кровоизлияние в герминальный матрикс (ассоциируется с субэпендимальным кровоизлиянием);

– II степень — кровоизлияние с нормальными размерами желудочков мозга (ассоциируется с перивентрикулярным кровоизлиянием);

– III степень — кровоизлияние с дилатацией хотя бы одного желудочка;

– VI степень — кровоизлияние с дилатацией желудочков и наличием паренхиматозного (в белое вещество) кровоизлияния.

В зависимости от выраженности ПИВК, клиническая картина может отмечаться разнообразием. У 60–70 % детей, имеющих ПИВК, последние могут быть «немыми» и обнаруживаются только при НСГ и КТ. В других случаях состояние новорожденных оказывается тяжелым с первых минут жизни. Об остром неврологическом нарушении свидетельствуют нарушение сознания, развитие тяжелой гипотонии и респираторной недостаточ-

ности. Внутрочерепная гипертензия проявляется выбуханием и напряжением большого родничка, появлением симптомов сдавления ствола мозга (децеребрационная поза, отсутствие зрачкового рефлекса, дыхательные расстройства, гемодинамическая нестабильность). Наряду с этим об остром ухудшении состояния могут свидетельствовать гипотермия, брадикардия, гипотензия, анемия со стремительным снижением гемоглобина и гематокрита, т. е. острый анемический синдром. J. J. Volpe отмечал подострое течение ПИВК, для которого возможна волнообразная, так называемая «заикающаяся» форма заболевания («stuttering»), характеризующаяся чередованием угнетения с периодами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости [45]. Возможно, подобные проявления связаны с эпизодами ишемии мозга. Последующее ухудшение может сопровождаться частыми апноэ, брадикардией, комой.

Прогноз ПИВК I и II степени благоприятен: кровоизлияния трансформируются в субэпендимальные кисты и могут рассасываться бесследно. Смертность среди новорожденных с III–IV степенями ВЖК составляет 25–50 %, а у 25 % выживших впоследствии развивается постгеморрагическая гидроцефалия [31].

Внутричерепные (паренхиматозные) кровоизлияния

Внутричерепные ВЧК чаще возникают при повреждении терминальных ветвей передних и задних мозговых артерий. При мелкоочечных геморрагиях клиническая картина нетипична: вялость, срыгивания, изменения мышечного тонуса и физиологических рефлексов, нестойкая очаговая симптоматика, нистагм, анизокория, косоглазие, редко судороги, возможно появление симптомов внутрочерепной гипертензии. При образовании гематомы клиника более типична, она зависит от локализации и обширности гематомы и аналогична клинической картине, описанной при прочих ВЧК.

Течение родовых травм головного мозга

В течении родовых травм головного мозга выделяют следующие периоды: острый (7–10 дней), подострый, или ранний восстановительный (до 3–4, реже 6 мес.), поздний восстановительный (от 4–6 мес. до 1–2 лет).

В эти периоды репаративные процессы характеризуются рядом особенностей. В *остром периоде* уменьшаются симптомы отека мозга, расстройства гемоликвородинамики, исчезают симптомы компрессии, начинают восстанавливаться врожденные физиологические рефлексы, увеличивается двигательная активность. Для *подострого периода* характерно уменьшение реактивных изменений вокруг зоны очага, восстановление васкуляризации пострадавших структур, выравнивание соотношений кора–подкорка, активизация структур ретикулярной формации. Клинически это выражается в восстановлении или улучшении мышечного тонуса,

нормализации рефлексов, появлении позитивных сдвигов в психомоторном развитии. В течение *позднего восстановительного периода* формируются сложные цепные выпрямительные рефлексы, статические и динамические функции, речевое развитие, усложненные виды адаптивной деятельности.

Возможные проблемы восстановления. В *остром периоде* возможно отставание в формировании «комплекса оживления», задержка ориентировочной реакции, нарастание шейного и лабиринтного тонического рефлексов, прогрессирование внутричерепной гипертензии. Нередко присоединяются инфекционные заболевания (пневмония, менингит, сепсис). В *подострый период* могут проявляться клинические синдромы, обусловленные глубоким поражением мозга (задержка психомоторного развития, сохранение тонических (шейного и лабиринтного) рефлексов; возможна гидро- или микроцефалия). В *поздний восстановительный период* может быть нарушение формирования установочных рефлексов, задержка моторики, нарастание спастического синдрома или гипотонии, речевые расстройства. Подобные нарушения являются основанием для постановки диагноза детского церебрального паралича.

Общие принципы лечения интранатальных травматических поражений головного мозга изложены в разделе «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия».

Родовые повреждения спинного мозга

Причиной родовой травмы спинного мозга могут быть одновременная тракция и ротация головки при фиксированных плечиках либо тракция и ротация плечиков при фиксированной головке. Это приводит к нарушению кровообращения в бассейне позвоночных артерий с развитием ишемии сегментов шейного утолщения, распространяющейся в ряде случаев на область ствола мозга, на зону ядер диафрагмального нерва. Согласно мнению Н. Г. Паленовой, А. Ю. Ратнера, при тяжелой внутриутробной гипоксии имеется поражение мотонейронов передневытрянней группы клеток переднего рога, т. е. для натального повреждения спинного мозга могут существовать антенатальные предпосылки.

Клиническая картина родовой травмы спинного мозга зависит от уровня поражения.

Родовые повреждения верхнешейной локализации (C_I–C_{IV})

Поражения спинного мозга в верхнешейном отделе (сегменты C_I–C_{IV}) особенно опасны для новорожденного ребенка, поскольку при этом виде травмы в процесс легко вовлекаются ствольные образования, что и обуславливает клиническую картину спинального шока: вялость, адинамию, гипо- и арефлексию, угнетение сухожильно-периостальных рефлексов,

отсутствие болевой чувствительности, артериальную гипотензию, гипотермию, тяжелые расстройства дыхания (ребенок рождается в асфиксии, чаще тяжелой, с оценкой по Апгар 3 и менее баллов), возможно развитие комы. За картиной начального шока выступают стволые симптомы, которые обусловлены расстройством васкуляризации из вертебробазилярного бассейна, ишемией, отеком. Как следствие этих процессов, прогрессируют дыхательные, сердечно-сосудистые (гемодинамические) нарушения, бульбарные расстройства (поперхивание при глотании, снижение небного и глоточного рефлексов), могут присутствовать очаговые симптомы III, VI, VII, IX, X пар черепных нервов и вестибулярной части VIII пары. Характерна задержка мочеиспускания. Развитие спастического тетрапареза или гемипареза обусловлено вовлечением в патологический процесс пирамидных путей. На рентгенограмме шейного отдела позвоночника визуализируется смещение позвонков друг относительно друга с расширением межпозвоночных щелей (симптом лестницы), шея выглядит длинной. Причиной смерти ребенка являются дыхательные расстройства, шок.

Парез диафрагмы (синдром Кофферата) развивается при травме диафрагмального нерва, сегмента C_{III}–C_{IV} спинного мозга или соответствующих корешков. Парез диафрагмы редко бывает изолированным, чаще сочетается с верхним парезом или тотальным параличом левой руки (т. к. слева диафрагмальный нерв отделен от плечевого сплетения лишь передней лестничной мышцей, а справа более защищен и травмируется редко). Этот вид травмы выявляется практически сразу после рождения и характеризуется дыхательными нарушениями (одышка, аритмичность дыхания, приступы цианоза, парадоксальное дыхание — западение на вдохе передней брюшной стенки, выпячивание ее на выдохе). Аускультативно дыхание на стороне поражения ослаблено, могут выслушиваться мелкопузырчатые влажные хрипы; рентгенологически купол диафрагмы на стороне поражения стоит высоко, а на здоровой стороне он несколько уплощен за счет компенсаторной эмфиземы. В качестве осложнения этой травмы возможно развитие пневмонии (вследствие снижения давления в плевральной полости и гиповентиляции).

Акушерские парезы и параличи у новорожденных — это разнообразные по локализации и течению нарушения двигательной функции рук, возникшие вследствие родовой травмы спинного мозга и/или плечевого сплетения при патологическом течении родов.

Изучение параличей руки у новорожденных начинается с 1746 г., когда Stelly впервые описал эту патологию и связал ее возникновение с родовой травмой. В 1872 г. Duchenne обобщил представления о клинической картине парезов руки и осторожно назвал их не «плекситом», а «акушерским параличом руки». Спустя еще 2 года Erb описал бытовые травматические парезы руки и обратил внимание на частоту преимущест-

венно проксимального поражения (корешки C_V – C_{VI}). С тех пор этот вариант пареза получил в литературе название «паралича Эрба–Дюшенна». В 1885 г. Дежерин-Клюмпке описала так называемый нижний тип акушерского паралича руки, объяснив его преимущественным вовлечением в патологический процесс C_{VII} – C_{VIII} корешков, и этот вариант пареза получил название «паралич Дежерин-Клюмпке». По данным А. Ю. Ратнера [25], спинальная натальная травма встречается в 2–3 раза чаще, чем внутричерепная и диагностируется у 2–2,5 % всех новорожденных (по данным зарубежных авторов — не более чем у 0,2 %). Связано ли это с гипердиагностикой в нашей стране или с более высоким количеством кесаревых сечений за рубежом, не ясно, поэтому истинную частоту акушерских параличей назвать сложно.

Согласно точке зрения А. Ю. Ратнера (и его школы), которой придерживается большинство перинатальных неврологов и неонатологов России, наиболее часто поражение локализуется в области спинного мозга на уровне передних рогов шейного утолщения вследствие ишемии в бассейне позвоночных артерий. Поэтому в России принято трактовать акушерские парезы и параличи как натальную патологию спинного мозга. Зарубежные же специалисты считают эту патологию следствием поражения преимущественно плечевого сплетения и часто применяют термин «родовой плечевой плексит».

Механизм повреждения. Этот вид травмы возникает чаще у крупных по весу детей при ягодичном и ножном предлежании, когда выполняются акушерские пособия при запрокидывании ручек, происходит затрудненное выведение плечиков и головки, накладываются акушерские щипцы, применяется вакуум-экстрактор.

В патогенезе травмы могут иметь значение:

1. Дефекты позвоночника (подвывих в суставах I и II шейных позвонков, блокировка атлантаксиальных и межпозвонковых суставов ущемленной в них капсулой, дислокация I–II шейных позвонков, перелом позвонков и их поперечных отростков, аномалии развития позвонков (незаращение дужек, недоразвитие дужки I шейного позвонка)).

2. Кровоизлияния в спинной мозг и его оболочки, эпидуральную клетчатку вследствие надрывов сосудов или повышения их проницаемости.

3. Снижение вертебробазиллярного кровотока вследствие ишемии, отека мозга.

4. Повреждение межпозвоночных дисков.

Патогенез повреждения шейных корешков и плечевого сплетения активно обсуждается и по сей день. Ряд авторов определяет локализацию травмы преимущественно в области сплетения, хотя и настаивает на только периферическом генезе акушерских параличей. Считается, что повреждения нервов возможны в виде невропраксии, аксонтмезиса и невромезиса.

Невропраксия — травма нерва, вызывающая паралич (без дегенерации) с последующим полным восстановлением функции.

Аксонтмезис — перерыв аксона с последующим полным перерождением периферических отделов без нарушения опорных структур нерва.

Невромезис — полный анатомический разрыв нерва.

Верхний проксимальный тип акушерского пареза (Дюшенна–Эрба) развивается чаще, чем дистальный, он связан с повреждением верхних отделов шейного утолщения (сегменты C_V – C_{VI}) спинного мозга или плечевого сплетения. Нарушается функция проксимального отдела руки: поражаются мышцы, отводящие плечо, ротирующие его кнаружи, поднимающие выше горизонтального уровня, сгибатели и супинаторы предплечья. Клиническая картина типична: вялый парез руки, мышечный тонус в паретической руке снижен, рука приведена к туловищу, разогнута в локтевом суставе, ротирована внутрь в плече, пронирована в предплечье, кисть находится в ладонном сгибании, повернута назад и кнаружи, голова наклонена к больному плечу, плечо опущено. Шея кажется короткой с большим количеством поперечных складок, иногда с упорным мокнутием. Поворот головы обусловлен наличием кривошеи, возникшей вследствие натальной травмы шейных позвонков. Генез конгенитальной кривошеи оспаривается [16, 25]. Сухожильно-периостальные рефлексy с паретичной руки снижены или не вызываются. Отсутствуют ладонно-ротовой, Моро, хватательный, Робинсона рефлексy. Пассивные движения в руке свободны, безболезненны; активные — отсутствуют или снижены в плечевом и локтевом суставах, тогда как движения в кисти сохранены. Паретичная ручка кажется приставленной к туловищу, она отделена от него выраженной продольной складкой вследствие приведения и пронаторной установки проксимальных отделов плеча (симптом кукольной ручки Новика).

Выраженная гипотония мышц руки, особенно в проксимальном отделе, может привести к повышенной подвижности в плечевом суставе (вплоть до вывиха или подвывиха), что проявляется симптомом щелчка Финка. Постоянное положение предплечья в состоянии пронации способствует развитию пронаторной контрактуры Фолькмана. У 40–50 % новорожденных с вялым парезом руки, согласно наблюдениям Л. Т. Журбы [16], имеется и спастический парез в ноге на стороне поражения. Сочетание вялого пареза в руке и пирамидной симптоматики в ноге типично для повреждения спинного мозга на уровне шейного утолщения и невозможно при травме плечевого сплетения.

Парез правой руки встречается чаще, чем парез левой. Иногда проксимальный паралич может сочетаться с повреждением диафрагмального нерва, ядра которого располагаются в передних рогах C_{IV} -сегмента спинного мозга: при патологии C_V – C_{VI} -сегментов соседний C_{IV} -сегмент легко

вовлекается в процесс, что и обуславливает дыхательные нарушения (тахипноэ, апноэ, «беспричинный» цианоз и др.). В подобных случаях легко присоединяются заболевания бронхолегочной системы. Нарушения чувствительности не характерны для детей с акушерским параличом руки, хотя в более старшем возрасте у 12 % больных выявляется зона гипостезии именно на стороне паралича руки [30]. Нивелирование нарушений чувствительности происходит вместе с двигательными нарушениями, что подтверждает спинальную локализацию, обусловленную ишемией.

Нижний дистальный тип акушерского пареза (Дежерин-Клюмпке) возникает при поражении спинальных сегментов на уровне C_{VII}, C_{VIII}, T_I или среднего и нижнего первичных пучков плечевого сплетения. В этом случае нарушается функция дистального отдела руки. Поражаются длинные сгибатели кисти и пальцев, межкостные и червеобразные мышцы кисти, мышцы тенара и гипотенара.

Клиническая картина. Мышечный тонус в дистальных отделах паретичной руки снижен, рука разогнута во всех суставах, лежит вдоль туловища, пронирована в предплечье. Кисть либо пассивно свисает (симптом «тюленьей лапки» — при преобладании пареза лучевого нерва), либо находится в положении «когтистой лапы» (при преобладании поражения локтевого нерва). Активные движения в локтевом суставе отсутствуют, в плечевом — сохранены. Кисть уплощена, атрофична, холодна на ощупь; в связи с вовлечением в процесс волокон срединного нерва наблюдаются трофические расстройства: бледность, цианоз кисти (симптом «ишемической перчатки»), дистрофические изменения ногтей. На внутренней поверхности руки (больше в дистальных отделах) определяется снижение чувствительности. Паретичная рука принимает участие в рефлексе Моро, но он менее выражен, чем на здоровой стороне. Хватательный и ладонно-ротовой рефлекс отсутствуют. Симптом «кукольной ручки» не характерен, внутриворотаторная контрактура плеча не развивается.

Тотальный тип акушерского пареза (Керера) — наиболее тяжелый вид поражения, который возникает в результате повреждения C_V–T_I-сегментов спинного мозга или плечевого сплетения. Парез выражен одинаково и в проксимальных, и в дистальных отделах руки.

Клиническая картина. В паретической руке резко выражена мышечная гипотония. Рука пассивно свисает вдоль туловища, ее можно обвить вокруг шеи (симптом «шарфа»). Активные движения отсутствуют, кожа бледна, холодна на ощупь, болевая и температурная чувствительность снижена. Сухожильно-периостальные рефлекс не вызываются, рефлекс Моро, хватательный, ладонно-ротовой отсутствуют. Рано развиваются мышечные атрофии, особенно в дистальных отделах. В связи с тем, что при тотальном параличе поражаются все мышцы и отсутствует патологическая установка руки, характерная для верхнего типа, мышечные кон-

трактуры формируются реже. Как правило, при тотальном параличе отмечается симптом Горнера (птоз, миоз, энофтальм) с этой же стороны, что свидетельствует о нарушениях в центре симпатической иннервации глаза, который располагается в боковых рогах сегментов $C_{VII}-T_1$. В некоторых случаях имеется нарушение пигментации радужки, сохраняющееся длительное время.

У подавляющего большинства пациентов с акушерскими параличами имеются признаки и проксимального, и дистального пареза, т. е. проявления тотального пареза руки [25]. Это, вероятно, является результатом анатомической близости пораженных отделов. Очень редко встречаются двусторонние парезы [9].

Течение акушерских парезов. При легком поражении восстановление функции начинается с первых дней жизни, и в течение 3–5 мес. объем активных движений становится полным. Однако некоторая мышечная слабость может сохраняться, причем более заметно она проявляется при переходе ребенка в вертикальное положение. Недостаточность функции выявляется при поднимании руки выше горизонтального уровня, отведении ее назад.

При среднем и тяжелом поражении восстановление идет медленно и часто бывает неполным из-за дегенерации нервных волокон, мышечных атрофий и контрактур. По мере восстановления функции пораженных мышц изменяется мышечный тонус и положение руки. Вначале плечо опущено; рука приведена, лежит вдоль туловища, разогнута в локтевом суставе, пронирована; кисть находится в ладонном сгибании. Затем, при появлении движений, рука несколько отведена, согнута в локте, плечо приподнято, ярко выражены внутренняя ротация и пронация.

Рука и плечевой пояс отстают в росте, выражены атрофии. Из-за ретракции двуглавой мышцы рука подтягивается и находится в полусогнутом положении со второго полугодия жизни: развивается самое частое осложнение акушерских парезов проксимального типа — контрактура двуглавой мышцы. Эта мышца в результате денервации (а она иннервируется из C_V-C_{VI} -сегментов) уменьшается в объеме, атрофируется, но одновременно все терапевтические мероприятия приводят к гипертрофии ее здоровой части: при сокращении (сгибании руки) мышца приобретает вид короткого валика (симптом «куцега бицепса»). Асимметричное положение плечевого пояса может привести к сколиозу шейно-грудного отдела позвоночника (гипотрофия мышц плечевого пояса, выступающие лопатки).

Костные изменения развиваются после 8–12 мес. и усугубляются с возрастом. На рентгенограмме находят замедление окостенения, остеопороз, гипоплазию плечевой кости, деформацию акромиального отростка, укорочение лопатки, сморщивание суставной сумки. Если не проводится адекватная восстановительная терапия, то мышечные контрактуры (дель-

товидной, грудной и других мышц) затрудняют отведение плеча, наружную ротацию (внутриротаторная контрактура, которая препятствует заведению руки за голову и прикосновению ладонной стороной к затылку). При пронаторной контрактуре в предплечье возникают трудности в самообслуживании: ребенок не может поднести руку ко рту. Чтобы это сделать, ему необходимо отвести локоть наружу и поднести руку тыльной стороной (симптом «охотничьего рожка»). К отдаленным последствиям родовой спинальной травмы А. Ю. Ратнер относит острые нарушения мозгового кровообращения, спинальные инсульты, раннюю близорукость, нарушение слуха, энурез, гипертоническую болезнь, ранний остеохондроз, судорожные состояния, синдром внезапной смерти [25].

Повреждение грудного отдела спинного мозга (D_I–D_{XII})

Клиническими проявлениями является нарушение функции дыхательной мускулатуры грудной клетки, которая западает на вдохе. На фоне выраженной дыхательной недостаточности может быть парез ног по спастическому типу. Травма нижнегрудных сегментов спинного мозга проявляется симптомом «распластанного живота» из-за слабости мышц брюшной стенки.

Повреждение спинного мозга в пояснично-крестцовом отделе (L_I–S_I, S_{III}–S_V)

Возникает вялый парез ног (поза лягушки), отмечается нарушение функции тазовых органов (недержание мочи и кала). В дальнейшем вследствие недоразвития и атрофии ягодичных мышц формируется симптом «проколотого мяча».

Другие родовые повреждения

Парез лицевого нерва наступает вследствие травматического повреждения периферических ветвей нерва у места его выхода из шило-сосцевидного отверстия.

Механизм родового повреждения следующий: длительное стояние головки в родовых путях, прижатие ее к костям таза матери, сдавление щипцами, кровоизлияние в ствол нерва или продолговатый мозг.

Парезы чаще односторонние, они могут сочетаться с переломами височной кости и проявляются сразу после рождения. Во время крика ребенка отмечается четкая асимметрия лица: глазное яблоко при попытке зажмурить глаза смещается вверх, радужка уходит под верхнее веко, глазная щель остается несомкнутой (феномен Белла), широкой (лагофтальм — заячий глаз); угол рта на стороне поражения опущен, изо рта вытекает молоко; лоб не наморщен, носогубная складка сглажена. При неврологическом осмотре выявляется угнетение поискового, корнеального, конъюнктивального рефлексов (однако при вызывании физиологического по-

искового отмечается поворот головы). Исход и прогноз пареза лицевого нерва, как правило, благоприятны, имеется тенденция к быстрому восстановлению.

Парез лучевого нерва возможен при переломе плеча, нередко сочетается с адипозонекрозом в области кисти и предплечья. Клиническими проявлениями является ограничение или отсутствие тыльного сгибания кисти и пальцев, невозможность отведения большого пальца. Прогноз пареза лучевого нерва благоприятен, восстановление происходит в течение 2–3 нед.

Парез седалищного нерва может наступить после травмы или внутримышечных инъекций на фоне тромбоза ягодичной артерии. На ягодичах возникают ишемические некрозы, снижается мышечный тонус в ноге, впоследствии развивается атрофия мышц ягодицы, бедра и голени.

Прогноз в отношении восстановления функции конечности неблагоприятен.

Профилактика родового травматизма заключается в рациональном ведении родов и совершенствовании акушерской техники.

Лечение родовых травм спинного мозга

Общие принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных изложены в разделе «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия».

При подозрении на травму позвоночного столба необходимо немедленно иммобилизовать голову и шею на срок 10–14 дней (воротник Шанца, но возможны и другие способы, например, вакуумный матрац). С целью купирования болевого синдрома применяют седуксен, а в тяжелых случаях — промедол [23, 22]. Проводится традиционная противогеморрагическая терапия (викасол, дицинон), посиндромная терапия, имеющая строгую патогенетическую направленность.

Для иммобилизации конечности при акушерском параличе применяют специальную укладку, благодаря которой поврежденная рука находится в определенном положении: под острым углом между боковой поверхностью грудной клетки и плечом, и под тупым — в локтевом сгибании. В подостром периоде назначают препараты аминокислот, ноотропные препараты, витамины и коферменты, стимуляторы обменных процессов (с целью активации белкового, энергетического и других видов обмена, формирования ассоциативных связей, улучшения миелинизации).

Восстановления нервно-мышечной проводимости добиваются с помощью антихолинэстеразных средств (галантамин, прозерин и др.), с 3–4-й нед. жизни используют препараты рассасывающего действия (лидаза, коллагеназа); показаны аппликации парафина и озокерита. Начиная с 8–10-го дня применяется физиотерапия: электрофорез на шейный отдел

позвоночника с препаратами, улучшающими мозговой кровоток (0,5%-ный эуфиллин, 0,1–1%-ная никотиновая кислота, 0,25%-ный галантамин), используются анальгезирующие препараты. Принципы лечения в восстановительном периоде аналогичны таковым в подостром. Показана гидрокинезотерапия, тепловые процедуры, лечебная гимнастика, массаж; к медикаментозным средствам добавляются препараты, снижающие патологический мышечный тонус.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Гипоксия по праву считается универсальным повреждающим агентом церебральной ткани. Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, очень часто является лишь продолжением внутриутробной гипоксии плода. Внутриматочная и интранатальная гипоксия, обусловленная нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, в 38,45 % случаев является причиной перинатальной смертности, а в 59,04 % — мертворождений [11]. В 72,4 % гипоксия и асфиксия становятся одной из главных причин гибели плода в родах или в раннем неонатальном периоде [8].

Исходы гипоксических поражений ЦНС весьма противоречивы: от минимальных мозговых дисфункций до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств, объединенных общим названием «детский церебральный паралич». В основе психоневрологических расстройств лежат значительные нейрональные потери, дистрофические изменения нейронов различных уровней поражения структур головного мозга.

Границы понятий «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» и «неонатальная энцефалопатия» в определенной степени весьма условны [40]. Ниже приведены определения этих понятий согласно Американской академии педиатрии (2003 г.).

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), или постасфиксическая энцефалопатия, — подтип неонатальной энцефалопатии, этиология которой установлена и обусловлена дефицитом кислорода и кровотока в период после 34 нед. гестации.

Неонатальная энцефалопатия — клинически очерченный синдром нарушения неврологических функций доношенного ребенка, проявляющийся затруднением дыхания, депрессией мышечного тонуса и рефлексов, нарушением сознания и часто сопровождающийся судорогами.

Напомним краткие определения основных патогенетических звеньев ГИЭ.

Гипоксия — это снижение уровня кислорода в тканях мозга.

Гипоксемия — это снижение уровня кислорода в крови.

Ишемия — нарушение доставки кислорода к тканям вследствие сужения или явной обструкции сосудов.

Следовательно, под **гипоксическим поражением головного мозга** у новорожденных можно понимать весь спектр церебральных нарушений, возникших вследствие гипоксии, независимо от времени и особенностей манифестации. Исходя из вышеизложенного, дадим определение ГИЭ.

ГИЭ — это острый или подострый процесс, этиология которого установлена и обусловлена дефицитом кислорода и кровотока в период после 34 нед. гестации и динамика манифестации которого соответствует квалификационным категориям [14].

Таким образом, принципы постановки диагноза ГИЭ могут быть предметом выбора в пределах медико-социальной концепции системы здравоохранения данного региона [14].

У доношенных и недоношенных новорожденных имеются существенные отличия в характере возникающих нозологических форм неврологических расстройств. У доношенных они преимущественно представлены ГИЭ, некрозом стволовых ядер, субарахноидальными кровоизлияниями, у недоношенных — перивентрикулярными геморрагическими инфарктами, пери- и интравентрикулярными кровоизлияниями, перивентрикулярной лейкомаляцией [19].

ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В основе **патофизиологических изменений при ГИЭ** лежат:

1. **Метаболические расстройства** («метаболическая катастрофа»), пусковым механизмом которых является кислородный дефицит, а непосредственно повреждающими мозг факторами — продукты извращенного метаболизма.

2. **Цереброваскулярные расстройства** и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, наступающие при дефиците кислорода.

3. **Расстройства гемостаза.**

Схематично нейрональные повреждения, связанные с дефицитом кислорода при перинатальной гипоксии, можно представить следующим образом: повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) ведет к нарушениям метаболизма глюкозы (гексозомонофосфатный путь), затем к нарушению синтеза липидов и нуклеиновых кислот, что способствует накоплению молочной кислоты, повышению парциального содержания углекислоты, а следовательно, падению артериального давления и снижению скорости мозгового кровотока. Это приводит к нарушению гомеостаза кальция, повышению лактата в тканях мозга, накоплению в них продуктов перекисного окисления липидов (арахидоновой и других жирных кислот), а значит, к изменению проницаемости нейронов, их деструкции,

утрате церебральной ауторегуляции мозгового кровотока, что сопряжено с риском ВЖК [2, 14, 42].

Гипоксия и ишемия способствуют анаэробному метаболизму глюкозы, что приводит к снижению синтеза АТФ. Эта закономерность вызывает недостаточность Na^+ - и K^+ -зависимой АТФ-азы, что приводит к выбросу аспартата и глутамата, следствием чего является открытие Na^+ -, K^+ -, Ca^{2+} -каналов; поток этих электролитов и воды устремляется в нейрон, вызывая его отек, набухание и гибель (ранний цитотоксический отек головного мозга). Повреждение или гибель нейронов при токсическом воздействии глутамата сопровождается повышением уровня ионов кальция, что приводит к чрезмерной активности протеаз, киназ, фосфолипаз, а следовательно, к необратимой деструкции внутриклеточных структур мембран. В свою очередь, повышенная концентрация внутриклеточного кальция способствует усилению свободнорадикального окисления. Свободные кислородные радикалы являются потенциально деструктивными в отношении повреждения клеточных мембран.

Свободные радикалы активируют тромбоциты, что приводит к закупорке сосудов и ишемии. Поток Ca^{2+} в эндотелии церебральных сосудов провоцирует вазоспазм, усугубление ишемии мозга, развивается некроз, апоптоз. Деполяризация клеточных мембран приводит к повышенному выделению и сниженному повторному захвату нейротрансмиттеров, включая глутамат. На долю глутаматных рецепторов приходится около 80 % синапсов и нейронов в коре и гиппокампе. Значимость этих рецепторов очень велика, т. к. они являются основными возбуждающими рецепторами в мозге, участвуют в интегративных процессах ЦНС, в регуляции сенсорной и моторной функций, в дыхательной и кардиоваскулярной деятельности. Фоновые состояния влияют на интенсивность «глутаматного каскада»: через 2 ч на фоне гипогликемии уровень глутамата в головном мозге повышается в 15 раз.

Как уже отмечалось, нейрональные потери могут быть связаны с некрозом либо апоптозом. Существенным отличием между ними является то, что при дегенерации нейрона вследствие некроза морфологическая картина представлена отеком, набуханием, распадом и лизисом внутриклеточных структур; при гибели нейрона, обусловленной апоптозом, речь идет о запрограммированной гибели, которая отсрочена по времени. Следовательно, гипоксические повреждения носят прогрессивный характер, и для возникновения метаболических нарушений требуется время [41, 42]. Адекватная терапия в течение этого краткого промежутка времени, когда наступающие изменения в мозге носят еще обратимый характер, является залогом профилактики тяжелых церебральных расстройств [34, 45]. Чем больше молочной кислоты накапливается в тканях, тем меньше возможностей восстановления церебральных функций. Непосредственной

реакцией на гипоксию является изменение общей и церебральной гемодинамики: первоначальное повышение интенсивности работы сердца, мозгового кровотока и обеспечение кислородом мозговой ткани. Сохранение гипоксемии и гиперкапнии способствует возникновению церебральной гипоперфузии, ишемическому поражению мозга и появлению кардиоваскулярных расстройств различной тяжести.

Церебральную гипоперфузию диагностируют при скорости мозгового кровотока менее 10 мл на 100 г ткани в мин, и чаще она регистрируется у недоношенных новорожденных. В норме скорость мозгового кровотока (по данным церебральной сцинтиграфии) 20–60 мл на 100 г ткани в мин у доношенного ребенка. При этом интенсивность кровотока зависит от топографической зоны мозга. Так, продолговатый мозг обладает высокой чувствительностью к гиперкапнии, и на фоне гипоксии сразу же происходит ускоренное потребление глюкозы. В противоположность этому, в белом веществе мозговых гемисфер, обладающих в силу своей незрелости низкой чувствительностью к углекислоте, региональные изменения кровотока относительно небольшие. Сниженная интенсивность мозгового кровотока в сочетании с тяжелым метаболическим ацидозом (рН менее 7,0, ВЕ более 12 ммоль/л) приводит ко второй стадии отека мозга — вазогенному отеку, основой которого являются поражения сосудистой стенки и нарушение проницаемости ГЭБ. При этом жидкость из внутрисосудистого русла переходит в периваскулярные зоны мозга, в результате чего повышается внесосудистое онкотическое давление, способствующее усилению гидрофильности тканей мозга. Следствием этих процессов является мультифокальный тканевый некроз.

Гипоксическое повреждение эндотелиальных клеток ведет к резкому сужению просвета капилляров мозга, из-за чего возрастает сопротивление притоку крови, возникает феномен «no reflow» (дефицит кровотока, невозможность его до нормы вслед за реоксигенацией), что является одной из причин изменения проницаемости нейронов и способствует утрате цереброваскулярной ауторегуляции мозгового кровотока. Именно сохранность либо нарушение последней имеет особое значение в патогенезе ГИЭ. Цереброваскулярная ауторегуляция — механизм, при котором вазоконстрикция и вазодилатация артериол обеспечивают относительно постоянную перфузию в пределах широкого колебания давления. Плато «ауторегуляции» мозгового кровотока, характерное для доношенных, существенно снижается у недоношенных. Из-за потери ауторегуляции мозг более уязвим к колебаниям артериального давления, что способствует либо ишемическому поражению, либо кровоизлиянию.

Доставка кислорода к тканям существенно зависит от реологических свойств крови. Структурная вязкость крови значительно повышается при тяжелой асфиксии, полицитемии (факторах риска ГИЭ). Для здоровых

новорожденных в первые сутки (особенно часы) жизни характерна тромбогенная направленность гемостаза, сменяющаяся на 3–4-е сут тенденцией к гипокоагуляции и гипоагрегации. У детей с асфиксией эта направленность выражена в большей степени. В сочетании с вазогенным отеком, патогенетическим аспектом которого является, как уже отмечалось, повышенная проницаемость сосудистой стенки и нарушение проницаемости ГЭБ, потеря церебральной ауторегуляции способствует переходу жидкости из внутрисосудистого русла в периваскулярные зоны мозга, повышению внесосудистого онкотического давления, усилению гидрофильности тканей мозга (генерализованный отек мозга). Таким образом, отек головного мозга, по существу, является постгипоксической энцефалопатией новорожденных.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

ГИЭ классифицируется:

- по периодам воздействия вредного фактора;
- этиологии (травма, инфекция, интоксикация, нарушения метаболизма, хромосомные аберрации, неклассифицированные состояния);
- степеням тяжести (легкая, средняя, тяжелая);
- периодам болезни (острый — с 7–10-го дня до 1 мес.; подострый ранний восстановительный — до 3 мес.; поздний восстановительный — 4 мес. – 1 (2) г.);
- по уровням поражения мозговых структур.

К синдромам острого периода ГИЭ относятся:

- повышенная нервно-рефлекторная возбудимость;
- общего угнетения ЦНС;
- вегетовисцеральных дисфункций;
- гидроцефально-гипертензионный;
- судорожный;
- кома.

К синдромам восстановительного периода относятся:

- задержка психомоторного развития (речевого, моторного);
- двигательных нарушений;
- гиперкинетический;
- эпилептический;
- вегетовисцеральных дисфункций;
- гидроцефальный;
- церебрастенический.

Исходы заболевания следующие:

- выздоровление;
- задержка темпов психофизического и речевого развития;
- энцефалопатия с очаговыми микросимптомами;

- энцефалопатия с умеренной внутричерепной гипертензией;
- энцефалопатия с компенсированной гидроцефалией;
- энцефалопатия с церебраленическим синдромом и неврозоподобными состояниями;
- грубые органические формы поражения ЦНС с выраженными двигательными, психическими расстройствами, эпилепсией, прогрессирующей гидроцефалией [14].

КЛИНИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В зависимости от особенностей течения внутриутробного периода, у одних детей после перенесенной гипоксии в родах доминирует эффект накопления «возбуждающих медиаторов» (глутамат): гипервозбудимость, беспокойство, симпатикотония (тахикардия, тахипноэ, расширение зрачков), незаторможенность рефлексов, что чаще свойственно *легкой степени ГИЭ* (табл. 1) и держится 5–7 сут; у других детей, напротив, доминирует эффект накопления «тормозных медиаторов» (γ-аминомасляная кислота): вялость, летаргия, снижение тонуса и рефлексов, периодические вздохи типа гасп или дыхание типа Чейна–Стокса, приступы брадипноэ, брадикардии, срыгивания. К концу первых суток могут присоединиться судороги, которые, как правило, легко купируются, а ко вторым суткам возможно появление признаков внутричерепной гипертензии, отека мозга. Эти признаки чаще присущи *ГИЭ средней степени тяжести* и купируются после первой недели жизни.

При *ГИЭ тяжелой степени* сознание в первые 12 ч отсутствует, далее может быть ложное улучшение, затем сознание вновь утрачивается в середине 2–3-х сут вследствие развития деструктивных, некротических процессов в головном мозге с цитотоксическим отеком. Приступы остановок дыхания у таких детей появляются к концу первых суток, а судороги — в первой половине первых суток. Чем раньше появились судороги, тем хуже прогноз. Они рефрактерны к противосудорожной терапии, часто имеют метаболический генез. Моторные нарушения при ГИЭ имеют особенности у доношенных и недоношенных новорожденных.

У доношенных новорожденных за счет ишемии парасагиттальных отделов к концу первых суток может развиваться «слабость плеч» (голова «уходит в плечи» при поддержке подмышки). У недоношенных новорожденных наблюдается слабость ног, вялость, приступы апноэ с брадикардией, малоподвижность, замирание, отсутствие сознания и др.

Таблица 1

Стадии ГИЭ у доношенных детей

Показатели состояния	I стадия	II стадия	III стадия
Уровень сознания	Беспокойство	Летаргия	Ступор
Нервно-мышечный контроль: мышечный тонус	В норме	Легкая гипотония	Вялость

Поза	Легкая дистальная флексия	Значительная дистальная флексия	Непостоянная децеребрация
------	---------------------------	---------------------------------	---------------------------

Окончание табл. 1

Показатели состояния	I стадия	II стадия	III стадия
Периостальные рефлексы	Повышены	Повышены	Снижены или угнетены
Сегментарный миоклонус	Есть	Есть	Отсутствует
Рефлекс сосания	Ослаблено	Ослаблено или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Повышен с низким порогом	Ослаблен с высоким порогом	Отсутствует
Околостимуляционный рефлекс	В норме	Повышен	Отсутствует
Шейно-тонический рефлекс	Легкий	Повышен	Отсутствует
Вегетативная функция	Преимущественно симпатическая	Преимущественно парасимпатическая	Обе системы подавлены
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Реакция неадекватная, на свет отсутствует
Сердцебиение	Тахикардия	Брадикардия	Варьирующее
Бронхиальная и слюнная секреция	Средняя	Профузная	Варьирующая
Перистальтика	В норме или снижена	Усилена, диарея	Варьирующая
Судороги	Нет	Фокальные или мультифокальные	Редкие (за исключением децеребрации)
ЭЭГ	Нормальная	Сначала низковольтная δ - и θ -критический паттерн, позже периферический паттерн, 1–1,5 Гц пик-волна при судорогах	Сначала периферический паттерн с изопотенциальными фазами, позже изопотенциальная
Течение	Менее суток	2–14 дней	Несколько часов – несколько недель

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Существенным моментом в развитии гипоксических поражений мозга является взаимосвязь церебральной гипоперфузии и сосудистой архитектоники головного мозга. У доношенных гипоперфузия вовлекает преимущественно кору головного мозга и парасагиттальные зоны на месте разделения бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий. У недоношенных эти зоны менее ранимы из-за наличия анастомозов с менинге-

альными артериями, а более уязвимо перивентрикулярное белое вещество в областях между субэпендимальными сосудами и пенетрирующими ветвями передней, средней и задней мозговых артерий (перивентрикулярная зона), где интенсивность мозгового кровотока крайне низкая.

Для недоношенных при ГИЭ характерно перивентрикулярное размягчение белого вещества мозга — перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — преимущественно в области передних рогов и тел боковых желудочков, а также вокруг их затылочных и височных рогов, около отверстия Монро. Мозговой кровоток недоношенного крайне нестабилен. Сосудистое снабжение перивентрикулярной зоны осуществляется еще незрелыми артериолами, которые обладают недостаточной сократительной способностью, имеют немногочисленные ветви и небольшое количество анастомозов, что легко приводит к нарушению ауторегуляции сосудов. У 25 % недоношенных детей мозговой кровоток изменяется линейно в соответствии с общим кровяным давлением (феномен «пассивного давления»).

Снижение системного артериального давления, а следовательно, и скорости мозгового кровотока может быть вызвано самыми различными факторами и их сочетанием (асфиксия, гипокания, инфекция, сердечная и дыхательная недостаточность), где гипоксия играет первоочередную роль. Снижение мозгового кровотока и насыщения крови кислородом, гиперкапния и ацидоз способствуют нарушению обменных процессов в клетках с изменением водно-электролитных взаимоотношений, что вызывает отек и ишемический некроз белого вещества. В период, совпадающий с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга младенца, белое вещество активно миелинизируется, что требует гораздо больших энергетических затрат, которые невозможны в условиях ограниченного мозгового кровотока.

Особая ранимость белого вещества головного мозга недоношенных связана с ограниченной вазодилататорной способностью, активным анаэробным гликолизом, высокой потребностью мозга в глюкозе, чувствительностью нервной ткани к свободным радикалам, специфическим цитокинам, глутамату. Незрелые олигодендроглиоциты (клетки, непосредственно осуществляющие миелинизацию) перивентрикулярного белого вещества обладают повышенной чувствительностью к гипоксии и повреждающему действию свободных радикалов кислорода, которые в большом количестве накапливаются при гипоксическом повреждении. Не менее важным патогенетическим фактором повреждения олигодендроглиоцитов является накопление глутамата в зоне поражения, который способен запускать каскад биохимических реакций, приводящих клетки к гибели [19]. Внутриутробные инфекции, часто сопровождающие недоношенность, также способствуют развитию ПВЛ.

ПВЛ обусловлена выявлением на секции очагов поражений с беловатым оттенком. ПВЛ может быть ограниченной или диффузной. Микроскопически: коагуляционный некроз с дальнейшим центрлобулярным склерозом и отсутствием миелинизации с возможным образованием микрополостей через 2 нед. Затем стенки микрополостей спадаются, окружающее желудочки белое вещество сморщивается, и желудочки расширяются.

Клинические проявления ПВЛ не имеют каких-либо специфических признаков. Единственный неврологический критерий, который является относительно стабильным для ребенка с ПВЛ, — это мышечная гипотония (хотя этот симптом имеется почти у каждого недоношенного ребенка). Достаточно характерным изменением является динамика мышечного тонуса. Мышечная гипотония сохраняется до 6-месячного возраста. Около 6 мес. появляются симптомы спастики с оживлением коленных рефлексов и повышением мышечного тонуса в отводящих мышцах бедра (что особенно ярко проявляется в вертикальном положении ребенка). Это связано с тем, что пораженная область включает нисходящие двигательные пути, обеспечивающие иннервацию ног. Постепенно (к 9–10-месячному возрасту) нарастает ригидность в нижних конечностях, что в совокупности со спазмом бедер приводит к перекресту ног наподобие ножниц. Спастика в икроножных мышцах вызывает сгибание колена, что способствует поднятию пятки вверх — ребенок ходит на цыпочках. В руках нарушения менее выражены, но могут вызываться повышенные сухожильные рефлексы с двух- и трехглавой мышц, развиваются спастические ди- и тетраплегии. При более тяжелых степенях ПВЛ с латеральным распространением на лучистый венец в тетрапарез вовлекаются мышцы головы и шеи. По данным разных авторов, у 25–70 % недоношенных детей с ПВЛ в месте поражения возникают перивентрикулярные кровоизлияния и ВЖК [19, 45].

В эксперименте на животных показано, что пролонгированная внутриутробная гипоксия вызывает такие же повреждения головного мозга, как и острая асфиксия. При острой кратковременной асфиксии централизация кровотока происходит в приоритарных органах (головной мозг, надпочечники, сердце), при этом кровоток в почках, легких, желудочно-кишечном тракте сокращается, что позволяет защитить кору головного мозга от повреждения. В случаях острой асфиксии, развившейся на фоне хронической внутриматочной гипоксии плода, адаптационные возможности гемодинамики исчерпываются, и мозговой кровоток резко уменьшается, что и проявляется изменениями в базальных ганглиях, таламусе. Именно эти базальные отделы мозга наиболее активно потребляют глюкозу, а значит, и поражаются при фетоплацентарной недостаточности.

Очаговые ишемические поражения коры при острой асфиксии — результат тромбозов, гемореологических нарушений, а при пролонгированной острой асфиксии (на фоне внутриматочной гипоксии) — цитоток-

сического отека, повреждения ГЭБ и привлечения в очаг поражения макрофагов и нейтрофилов. У доношенных новорожденных в зрелой коре головного мозга идет процесс прогрессирующего углубления борозд коры, и именно глубокие отделы дна борозд чувствительны к гипоксии. Под дном борозд в парасагиттальных участках и возникают инфаркты (потеря нейронов и глиальных клеток), очаги коагуляционного некроза — субкортикальная лейкомаляция, приводящая к последующей субкортикальной атрофии, атрофии извилин. Прочие постгипоксические поражения головного мозга доношенного — это селективные некрозы нейронов коры и гиппокампа, а также своеобразный патологический процесс в базальных ганглиях (*status marmoratus*: мраморность, гибель нейронов, глиоз и увеличение количества миелинизированных волокон). В клиническом выражении эти расстройства могут привести к хореоатетозу.

Нейросонографические степени ПВЛ:

- **1 степень** — проходящее повышение эхоплотности перивентрикулярных зон более 7 дней;
- **2 степень** — повышение перивентрикулярной эхоплотности и мелкие локальные фронтопариетальные кисты;
- **3 степень** — изменения, характерные для 2-й степени, а также обширные перивентрикулярные кистозные поражения;
- **4 степень** — изменения, характерные для 3-й степени с распространением процесса на белое вещество мозга (кисты белого вещества).

Современные методы визуализации — НСГ, КТ, МРТ, церебральная скинтиграфия — дают возможность оценить микроструктуру мозгового вещества, наличие врожденных пороков развития головного мозга, размеры и форму ликворных пространств. МРТ является наиболее информативным методом визуализации.

Учитывая тот факт, что изменения вещества головного мозга в проекции постгеникулярных зрительных путей (ишемический некроз, глиальные рубцы) развиваются у пациентов с ПВЛ уже в первые дни жизни (а возможно, и в перинатальном периоде), нельзя исключить, что офтальмологические нарушения могут манифестировать уже в это время. В первые месяцы жизни (сенситивный период) зрительная система ребенка чрезвычайно уязвима к поражениям. Согласно исследованиям ряда авторов [41, 34], офтальмологические нарушения у детей с ПВЛ присутствуют в 100 % случаев и представлены синдромом расширенной экскавации (самостоятельным и в сочетании с гетеротопией нейроретинального края), атрофией зрительного нерва, его гипоплазией, первичным персистирующим гиперпластическим стекловидным телом.

РАССТРОЙСТВА ЛИКВОРОДИНАМИКИ. ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Однонаправленное воздействие на церебральные структуры повреждающих факторов (неблагоприятное течение беременности и родов, гипоксически-ишемическое повреждение, глубокая недоношенность, внутричерепные кровоизлияния, мальформации головного мозга, внутриутробные инфекции) вызывает повышение внутричерепного давления, расширение желудочков мозга, что зачастую приводит к экстенсивному некрозу мозговой ткани.

Гидроцефалия — это собирательный термин, обозначающий избыточное расширение ликворосодержащих пространств головного мозга с увеличением в них объема цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) по сравнению с нормой.

По *топическому признаку* различают 3 основных варианта:

- внутренняя гидроцефалия — увеличение желудочковой системы мозга;
- наружная гидроцефалия — расширение субарахноидальных пространств;
- смешанная гидроцефалия — одновременное расширение желудочков и субарахноидальных пространств мозга.

Односторонняя гидроцефалия характеризуется поражением одного полушария, *двусторонняя* — двух полушарий головного мозга. При сочетании гидроцефалии с макрокранией (увеличением размеров мозгового черепа) используется термин «*явная гидроцефалия*». Отсутствие увеличения черепа при наличии гидроцефалии определяет ее как *скрытую*. Динамическое нарастание явлений гидроцефалии, которая сопровождается повышением внутричерепного давления, определяет *активную* форму. *Пассивная* гидроцефалия чаще не связана с повышением внутричерепного давления, а обусловлена реакцией расширения ликворосодержащих структур на некроз или недоразвитие мозговой ткани. Если гидроцефалия развивается при наличии препятствия на пути ликворотока, она называется *обтурационной*, при отсутствии такого препятствия — *коммуникантной*, или *коммуникационной*.

Патофизиологические механизмы повышения внутричерепного давления включают в себя:

- вазогенный отек, обусловленный повышением проницаемости эндотелиальных клеток капилляров вследствие опухоли, абсцесса, ВЧК;
- цитотоксический (аноксический) отек, связанный с изменениями активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -зависимой АТФ-азы в нейронах в результате гипоксии, остановки сердца, менингита и др.;
- межклеточный отек, обусловленный увеличением воды и натрия в перивентрикулярном пространстве.

По *механизму развития* различают следующие виды гидроцефалии:

- гиперсекреторную (сообщающуюся), обусловленную повышенной секрецией ЦСЖ сплетениями желудочков;
- арезорбтивную (сообщающуюся), в основе развития которой лежит поражение пахионовых грануляций белком или дендритом либо отсутствие внутричерепных ячеек;
- окклюзионную (вследствие стеноза сильвиева водопровода или атрезии отверстий Люшка и Мажанди). При этом расширение ликворных пространств происходит выше уровня окклюзии.

Нормальные показатели давления ЦСЖ колеблются в пределах 69–195 мм вод. ст. в общей популяции, у новорожденных оно составляет менее 80 мм вод. ст., у более старших детей — около 100 мм вод. ст. Установлено, что 70 % объема ликвора вырабатывается хориоидальным сплетением, остальная часть формируется в результате трансэндимального перехода жидкости из ткани мозга в желудочковую систему. Общий объем ликвора у новорожденного составляет 40 мл, у детей от 4 до 13 лет — 90 мл, у взрослых — около 150 мл.

Ликвор образуется со скоростью 0,35 мл/мин или 500 мл/сут. Скорость образования ликвора является относительно постоянной величиной и изменяется незначительно при повышении давления спинномозговой жидкости. Скорость абсорбции ликвора, напротив, находится в линейной зависимости от показателя его давления. Например, если давление ликвора достигает 200 мм вод. ст., то скорость абсорбции возрастает в 3 раза [2]. Внутричерепное давление складывается из давлений мозга, крови и ЦСЖ. Чтобы давление ЦСЖ оставалось постоянным, повышение одной составляющей должно компенсироваться снижением двух других. Из всех составляющих церебральный кровоток должен быть наиболее стабильным, т. к. именно он отвечает за снабжение головного мозга кислородом и питательными веществами [2, 44].

Гипертензионно-гидроцефальный синдром является вторичным состоянием в структуре гидроцефалии любой формы. В данном термине заложены клинические понятия, косвенно свидетельствующие о повышении ликворного давления, и морфологическая сущность состояния: наличие увеличения желудочков (вентрикуломегалия), содержащих избыточное количество ликвора, определяемое методами НСГ, КТ и МРТ головного мозга.

У детей первого полугодия жизни увеличение желудочков чаще всего обусловлено нарушением гемоликворных процессов в зоне ПВЛ и может возникать вследствие окклюзии различных отделов ликворных путей, приводя к окклюзионной или сообщающейся гидроцефалии [2, 22, 45]. Клинико-морфологическая последовательность следующая: снижение реабсорбции ликвора за счет блока циркуляции и обратной абсорбции жидкости (либо повышенное ликворообразование) приводят к увеличению объема спинномозговой жидкости. Клиническим выражением этого

является гипертензионный синдром. Он, в свою очередь, ведет к развитию вентрикуломегалии, степень клинической выраженности которой обуславливает развитие гидроцефалии.

У детей первых месяцев жизни наличие открытых швов и родничков до некоторых пор может скрывать клинические проявления внутричерепной гипертензии, изменяя алгоритм появления признаков гипертензии и вентрикуломегалии (прибавка окружности головы идет за счет раскрытия швов и родничков, что дает возможность головному мозгу некоторое время компенсироваться без проявления гипертензионных симптомов, а при обследовании уже имеется вентрикуломегалия различной степени выраженности). Следует отметить, что обнаруженные при НСГ или КТ дилатированные желудочки не всегда являются показателями гидроцефалии, для которой необходим и другой кардинальный признак — внутричерепная гипертензия.

Синдром внутричерепной гипертензии у новорожденного манифестируется тремором, беспокойством, сходящимся косоглазием, горизонтальным нистагмом, экзофтальмом, симптомом Грефе, выбуханием большого родничка, расхождением черепных швов, гипертензией. Следует помнить, что дифференциально-диагностическое значение симптома Грефе весьма ограничено, т. к. он может быть физиологическим у недоношенных [25]. При прогрессировании гипертензионного синдрома происходит аномальное увеличение размеров головы (табл. 2), покровных вен. Помимо этого возможны летаргия, рвота, зевание, нерегулярное дыхание, эпизоды апноэ, брадикардия, глазные знаки, судороги, изменение диска зрительных нервов, отек сетчатки и, наконец, дегенерация головного мозга.

Таблица 2

Темпы прироста окружности головы у доношенного ребенка

Возраст	Окружность головы, см	Допустимые пределы, см	Средняя прибавка в месяц, см
Новорожденные	35,5	33,0–37,5	–
1 мес.	37,2		1,7
2 мес.	39,2		2
3 мес.	40,4	38,7–43,2	1,2
4 мес.	41,3		0,9
5 мес.	42,2		1,2
6 мес.	43,4	42,1–45,9	1,2
7 мес.	44,1		0,7
8 мес.	44,8		0,7
9 мес.	45,3	43,8–47,8	0,5
10 мес.	45,8		0,5
11 мес.	46,2		0,4
12 мес.	46,6	44,9–48,9	0,4
1,5 г.	47,9		

2 г.	49,0		
3 г.	50,0		

За первый год жизни окружность головы увеличивается на 10–12 см, за второй — на 2 см, за третий — на 1 см, за период с 3 до 10 лет — еще на 2–3 см. К 10 годам окружность составляет 51–52 см.

Окружность головы у недоношенного ребенка увеличивается быстрее, чем у доношенного, и к году достигает нормы. Но если у доношенного голова растет наиболее интенсивно в первые месяцы, то у недоношенного это происходит позже — в период выраженной прибавки в массе тела.

Косвенным подтверждением гемоликворной дистензии является повышение содержания маркеров тканевой гипоксии — ксантина и его производных. Повышение содержания ксантина и гипоксантина в люмбальном и вентрикулярном ликворе зависит от формы гидроцефалии и ее выраженности. Имеется умеренная связь между степенью увеличения передних рогов боковых желудочков и повышенным содержанием ксантина и гипоксантина в ликворе при тяжелом течении гидроцефалии. После консервативного либо оперативного лечения отмечается снижение концентрации этих метаболитов, однако полной нормализации их уровня не наступает, что свидетельствует лишь о частичном восстановлении метаболических и энергетических процессов в мозговой ткани.

РАССТРОЙСТВА СОЗНАНИЯ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Выделяют 4 уровня нарушения сознания: летаргия, загруженность, ступор, кома.

Летаргия — это состояние заторможенного бодрствования, основным признаком которого является снижение внимания, при этом возникает нарушение восприятия и памяти. У новорожденного состояние летаргии соответствует классификационным нормам II стадии постгипоксической энцефалопатии.

Загруженность — это легкое или умеренное нарушение сознания, сопровождающееся снижением реакции на внешние воздействия при его частичной сохранности.

Ступор напоминает собой глубокий физиологический сон, который удается прервать на короткое время путем настойчивого повторного раздражения. У новорожденных клиническая картина ступора соответствует клинической картине III стадии постгипоксической энцефалопатии.

Кома — это полное отсутствие сознания, когда больной лежит с закрытыми глазами и не двигается. Болевой рефлекс отдергивания может быть сохранен, но отсутствует способность к локализации места болевого воздействия с последующим возникновением дискретных защитных движений.

Выделяют следующие *степени комы по тяжести*:

– I степень (легкая кома): сознание отсутствует, нет реакции на сильные звуковые раздражители, но при сильных болевых раздражителях отмечаются стон и мимическая реакция. Зрачки сужены с активной реакцией на свет, глотание сохранено, затруднено, декортикационное положение (ригидное разгибание и пронация рук, ноги вытянуты и разогнуты во всех суставах). На ЭЭГ регистрируются α -, θ -волны и медленные монофазные волны.

– II степень (выраженная кома): реакции на боль нет, зрачки точечные с вялой реакцией на свет, движения глазных яблок отсутствуют; положение децеребрационное (расторможение стволовых и спинальных центров с нарастанием сосудистой гипотонии, цианоза, коллапса). На ЭЭГ: выражена θ - и δ -активность, угнетение ЭЭГ-кривой, периодическое учащение α -ритма.

– III степень (глубокая кома): отсутствие реакций на любые раздражения, глазные яблоки фиксированы или совершают плавательные движения, зрачки расширены, не реагируют на свет (отсутствие зрачковых рефлексов свидетельствует о поражении среднего мозга), полная мышечная атония (вялая кома), нарушение дыхания и гемодинамики. На ЭЭГ: плоская ЭЭГ-кривая с почти полным отсутствием биотоков на любые раздражители.

– IV степень (терминальная кома): угнетение функций ствола, иногда спинного мозга; широкие, фиксированные, не реагирующие на свет зрачки (свидетельство глубокого гипоксического поражения мозга). На ЭЭГ: полное отсутствие биотоков, изоэлектрическая линия.

Одно из главных осложнений коматозного состояния — развитие апаллического синдрома.

Апаллический синдром (своеобразный выход из коматозного состояния) — длительная кома, когда у больного с открытыми глазами не фиксируется взгляд и отмечается чередование бодрствования и сна без признаков сознания [15]. В основе синдрома лежит тотальное и порой необратимое расстройство функций коры (от лат. *pallium* — плащ, серое вещество) головного мозга. Большинство авторов используют термин «апаллический синдром» как синоним выражения «вегетативное состояние», эквивалент понятию «неокортикальная смерть», приравнивают к утрате психических функций и сохранению вегетативных. При данном синдроме полностью утрачены функции выполнения команд (для старшего возраста). Реакция зрачков на свет сохранена, движения глаз не координированы (феномен «кукольных глаз»).

Больные почти полностью парализованы. Выражен спастический паралич, высокие периостальные и сухожильные рефлексы, патологические знаки, т. е. грубый неврологический дефект при сохраняющихся

функциях ствола головного мозга (дыхание, системный кровоток и сердце обычно функционируют нормально (при отсутствии дополнительных соматических заболеваний)). У больных могут развиваться судорожные припадки. На ЭЭГ регистрируются медленные δ и θ -волны и отсутствие α -ритма [19].

Морфологическая основа вегетативного состояния — массивное поражение переднего мозга, нередко полная гибель коры, гиппокампа и подкорковых ганглиев, сморщенные полушария, вакуолизированное белое вещество. Ствол мозга полностью (или почти полностью) интактен, в чем и заключается отличие вегетативного состояния от смерти мозга.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Существуют следующие виды диагностики:

1. Ультразвуковая: НСГ, доплерография; аксиальная КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография, околоинфракрасная спектроскопия, магнитно-резонансная спектроскопия, прямая монометрия.

2. Нейрофизиологическая: ЭЭГ, ЭЭГ-картирование, низкочастотная ЭЭГ, суммарная (амплитудная) ЭЭГ, полиграфия, с помощью которых возможна регистрация вызванных потенциалов головного мозга (слуховые, соматосенсорные, зрительные); электромиография и электронейромиография.

3. Биохимическая.

Биохимическими маркерами гипоксии («свидетелями» повреждения нервной ткани) являются: молочная кислота, гормон роста, глутамат, глутаминовая кислота, N-метиласпартат, N-ацетиласпартат, NO, интерлейкин-6, аспартатаминотрансфераза, енолаза [34]. Продукт пуринового обмена — гипоксантин — является индикатором гипоксии. Его уровень повышается при ПВЛ. Асимметричное распределение активности аминопептидазы рассматривается как показатель церебральной латерализации [14], а лейцинаминопептидазы — как возможный фактор миелинопатии, а также может служить двойным маркером и очагового, и перивентрикулярного гипоксического поражения головного мозга [34].

ПРОГНОЗ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Неврологический дефицит в резидуальном периоде ГИЭ зависит от разных факторов (течения анте- и интранатального периода, тяжести перенесенной гипоксии, подтвержденной параметрами КОС, особенностей энцефалопатии, самого неонатального периода) и рассматривается посиндромно. Повреждения нервной системы в зависимости от уровня приведены в табл. 3.

Последствия ГИЭ могут быть как незначительными (в виде синдрома минимальной неврологической дисфункции), так и выраженными (двигательные и сенсорные нарушения (детский церебральный паралич), задержка темпов общего развития, эпилептические припадки, гидроцефалия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поражения зрительного и слухового анализатора, косоглазие) [9, 22, 25].

Таблица 3

Повреждения нервной системы у детей (О. И. Маслова, 1999)

Уровень	Проявление
Клетка НС	Дегенеративные изменения, гибель нейронов (некроз, апоптоз)
Ткань НС	Нарушение цитоархитектоники (порэнцефалия, рубец, киста, дизонтогенез, дизморфия) во взаимодействии с кровью, ликвором, ГЭБ
Орган	Нарушение функций головного и спинного мозга
Нервная система	Нарушение в двигательной, речевой, сенсорной, психической сферах
Личность	Нарушение (парциальное или тотальное) независимой жизни, наличие сопутствующей патологии, интеллектуальная недостаточность, слепота, глухота и др.
Семья	Изменение планов жизни, работы, создания семьи, деторождения
Общество	Десоциализация жизни (учебы, работы, передвижения, общения)

Минимальная неврологическая дисфункция (*minor neurological dysfunction*) оценивается по следующим критериям: поза, пассивный мышечный тонус, глубокие рефлексy, координация туловища, крупная и мелкая моторика.

Астенический (церебрастенический) синдром характерен для легкой формы поражения ЦНС. Клиническими проявлениями этого синдрома являются: повышенная эмоциональная лабильность, двигательное беспокойство, повышение физиологических рефлексов периода новорожденности, вздрагивания, тревожный сон.

Синдром вегетовисцеральных дисфункций свидетельствует о нарушении диэнцефальной регуляции вегетовисцеральных реакций организма ребенка. Однако, согласно литературным данным [14], этот синдром может быть обусловлен не только диэнцефальной (гипоталамической) дисфункцией, но и стволовыми, а также сегментарными спинальными и периферическими расстройствами. Преобладание симпатико- или парасимпатикотонии зависит от уровня поражения нервной системы.

Клиническая симптоматика данного синдрома заключается в мраморности кожных покровов, преходящем цианозе, расстройстве терморегуляции, желудочно-кишечных расстройствах (пилороспазм, повышенная перистальтика, метеоризм, срыгивания, рвота), нарушениях ритма дыхания и сердечной деятельности.

Синдром двигательных нарушений проявляется повышением или понижением двигательной активности, мышечной гипо- или гипертонией, парезами или гиперкинезами.

Задержка речевого развития и дизартрия отмечаются у 44 % детей, перенесших тяжелую ПВЛ, а зрительные нарушения на фоне кистозной формы ПВЛ отмечаются у 66 % детей [19] и проявляются снижением остроты зрения (иногда до степени слепоты при наличии атрофии зрительных нервов) и ограничением поля зрения.

НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Судороги у новорожденных детей всегда свидетельствуют о существенных патологических состояниях, вызывающих нарушение функций головного мозга, но, безусловно, не всегда ассоциируются с ГИЭ. Тем не менее необходимо осветить этот вопрос, т. к. 80–90 % всех неонатальных судорог (НС) обусловлены асфиксией, ВЧК и метаболическими расстройствами, сопровождающими эти состояния [13].

Неонатальные судороги — пароксизмальные состояния, которые проявляются генерализованными либо локализованными мышечными сокращениями, вегетовисцеральными нарушениями или имитацией безусловных двигательных автоматизмов и сопровождаются специфическими изменениями на ЭЭГ по типу пик-волновой или медленноволновой активности.

НС представляют собой одну из наиболее распространенных форм клинических проявлений заболеваний нервной системы в период новорожденности. Частота их, по данным разных авторов, составляет от 1,1 до 16 на 1000 новорожденных. Установлена обратно пропорциональная зависимость между степенью зрелости новорожденных и частотой возникновения судорог. Для недоношенных детей, рожденных в сроке гестации 32–34 нед., частота НС составляет 1,6–8 %, для глубоконедоношенных (срок гестации менее 31 нед.) — около 20 %. НС наблюдаются в 1,5–2 раза чаще у мальчиков, чем у девочек.

Судорожные пароксизмы у новорожденных следует рассматривать как полиэтиологический синдром, отражающий ранние церебральные нарушения. В 90 % случаев НС являются симптоматическими проявлениями состояний, приводящих к повышению судорожной готовности головного мозга, и лишь в 10 % они наследственно детерминированы (идиопатические НС).

В возникновении НС определенную роль играют генетическая предрасположенность, особенности нейродинамики, ликвородинамические изменения, способные понижать порог судорожной готовности головного мозга. Имеют значение особенности нервной системы новорожденного ребенка: несовершенство высших интегрирующих отделов головного

мозга, повышенная иррадиация процессов возбуждения, недостаточность гомеостаза, лабильность обменных процессов, высокая проницаемость ГЭБ для различных токсических и бактериальных агентов, повышенная потребность мозговой ткани в кислороде.

В патогенезе судорожного приступа важная роль отводится сосудистым нарушениям: расширение капилляров сменяется их спазмом, что приводит к недостаточности мозгового кровообращения, гипоксемии, гипоксии тканей головного мозга и внутренних органов, гиперкапнии, гиперкарбии, смешанному респираторно-метаболическому ацидозу, росту внутричерепного давления и отеку головного мозга. Усиление мозгового кровотока также приводит к повышению внутричерепного давления, способствует увеличению потребления мозгом кислорода. Кратковременная вазоконстрикция сменяется вазодилатацией, что обуславливает падение артериального давления (вплоть до шока). В легких может развиваться интерстициальный отек (вследствие увеличения объема интерстициальной жидкости). Среди биохимических показателей следует обратить внимание на дисэлектrolитемии в виде гиперкалиемии, что опасно в плане нарушений сердечного ритма, а также гипогликемию, способствующую гипозергозу (до гипогликемической комы).

Тяжелая гипоксия обуславливает перестройку ядерного хроматина, что приводит нейрон к гибели. Характер патоморфологических изменений в нервной системе при НС зависит от основного патологического процесса. У детей, перенесших внутриматочную гипоксию, асфиксию в родах, внутричерепную родовую травму, находят деструктивные изменения: микрогирию, микроцефалию, пахигирию, порэнцефалию, кистозную дегенерацию белого вещества, очаговые уплотнения в области таламуса, гидроцефалию на фоне расширения желудочковой системы. В большей степени этим изменениям подвержены височные и лобные доли головного мозга, наиболее часто являющиеся исходными пунктами формирования эпилептиформного очага в 2–3-месячном возрасте. Под влиянием провоцирующих факторов этот очаг может проявиться и в более позднем возрасте, трансформируясь в симптоматическую эпилепсию. Последствиями инфекционных заболеваний являются оболочечно-мозговые спайки, рубцы, очаги деструкции головного мозга с дегенеративными изменениями нервных клеток, их глиозом, дезорганизацией белого вещества, очагами некрозов.

При наследственных заболеваниях наблюдаются специфические изменения: при фенилкетонурии — демиелинизация, при туберозном склерозе — узелковые глиальные массы, склонные к обызвествлению, при энцефалотригеминальном ангиоматозе — гемиатрофия полушарий мозга и мозжечка, аномалии развития сосудов.

НС имеют достаточно широкий спектр клинических проявлений, что следует учитывать при установлении диагноза. Функционирование нервной системы новорожденного осуществляется на спинальном и стволовом уровнях. Несмотря на полностью сформированные кортикальные нейроны, нервные клетки еще не имеют выраженной цитоплазменной и мембранной дифференциации. Образование дендритов, межсинаптических связей и миелинизация еще не закончены. Отсутствуют нормальные взаимосвязи между глиальными элементами и нейронами. Количественное и качественное разнообразие судорог у новорожденных обусловлено особенностями морфологической и функциональной организации мозга.

Диагностическими критериями НС являются: гестационный возраст, анамнез беременности и родов, характер течения периода ранней неонатальной адаптации. В последние годы расширились диагностические возможности, позволяющие не только регистрировать у новорожденных судороги (ЭЭГ, ЭЭГ-картирование), но и определять причины, детерминирующие их возникновение (НСГ, КТ, МРТ).

Выделяют следующие формы приступов с учетом особенностей морфофункциональной зрелости ЦНС новорожденного:

- 1) с тоническими судорогами;
- 2) клоническими судорогами:
 - а) фокальными;
 - б) мультифокальными;
 - в) генерализованными (билатеральными);
- 3) фрагментарными судорогами:
 - а) атипичными двигательными;
 - б) атипичными офтальмическими;
 - в) атипичными с отключением сознания;
 - г) эпилептическими неонатальными апноэ (цианоз);
- 4) миоклоническими судорогами.

Семиотика НС представлена этими формами.

Тонические НС (ТНС) клинически проявляются генерализованным тоническим напряжением мышц туловища, шеи и конечностей по типу децеребрационной ригидности. Во время приступа новорожденный принимает разгибательную позу с запрокинутой назад головой, разведенными руками, пронацией кистей рук, вытянутыми напряженными ногами. Приступ может сопровождаться нарушением ритма дыхания по типу инспираторного апноэ, цианозом и длиться не более минуты. На ЭЭГ во время приступа выявляется специфическая активность в виде медленных волн. ТНС возникают в остром периоде ГИЭ в первые 24 ч постнатальной жизни при массивных церебральных кровоизлияниях, при врожденных аномалиях мозга или в конце первой недели жизни при токсической билирубиновой энцефалопатии.

Дифференциальная диагностика ТНС проводится с децеребрационной ригидностью, возникающей при активации ретикулоспинальных путей при сдавлении среднего мозга и проявляющейся повышением внутричерепного давления. Отсутствие специфических изменений на ЭЭГ и положительного эффекта от противосудорожной терапии свидетельствует против ТНС. Трудность дифференциальной диагностики против ТНС заключается также в том, что в остром периоде ГИЭ часто возникают транзиторные приступы повышения внутричерепного давления и ТНС.

Клонические НС (КНС) клинически проявляются ритмичными мышечными подергиваниями отдельных частей туловища, лица и конечностей с частотой 1–8 сокращений в секунду. КНС имеют корковый генез и сопровождаются специфическими изменениями на ЭЭГ во время приступа по типу комплексов пик-волна. В межприступный период ЭЭГ может быть интактной.

Фокальные КНС клинически проявляются ритмичными клоническими подергиваниями отдельных частей туловища, лица и конечностей с четкой локализацией процесса. Такие судороги чаще возникают на фоне ГИЭ, при родовой травме, врожденных атриовенозных мальформациях, абсцессах, церебральных кровоизлияниях, приводящих к появлению фокальных инфарктов мозга. На ЭЭГ отмечаются локальные очаги эпилептической активности по типу комплексов пик-волна.

Мультифокальные КНС возникают у новорожденных с диффузной судорожной активностью коры головного мозга при метаболических нарушениях, а также в восстановительном периоде ГИЭ. Такие судороги клинически проявляются асинхронными клоническими сокращениями отдельных частей туловища, лица, конечностей и носят мигрирующий характер. На ЭЭГ в период приступа выявляются диффузная медленно-волновая активность, отдельные комплексы пик-волна.

Генерализованные (билатеральные) КНС клинически проявляются симметричными судорогами конечностей, протекают с потерей сознания, нарушением ритма дыхания, цианозом, гиперсаливацией.

Фрагментарные НС (ФНС) также называют abortивными, атипичными, стертными судорогами, судорожными эквивалентами, неуловимыми судорожными пароксизмами. Они являются полиэтиологическими, отличаются полиморфизмом, проявляются стереотипными моторными и глазо-двигательными феноменами, вегетовисцеральными нарушениями и отключением сознания. На ЭЭГ во время приступа регистрируются медленные волны и пик-волны, как свидетельство изменений биоэлектрической активности.

Атипичные двигательные ФНС клинически проявляются имитацией асимметричного шейно-тонического рефлекса (если ребенку в положении на спине повернуть голову в сторону, происходит разгибание руки и

ноги, к которым обращено лицо, и сгибание противоположных конечностей), преходящей мышечной гипотонией («floppy baby»), «плавающими» движениями рук и ног («велосипед», «педалирование» стоп), сосательными движениями губ (причмокивания, облизывания), стереотипным высовыванием языка (оперкулярные пароксизмы), частым миганием, плотным зажмуриванием. Такие судороги могут протекать с потерей сознания, форсированным приступообразным дыханием, апноэ или диффузным цианозом. В отличие от апноэ метаболического генеза, во время которого частота сердечных сокращений сниженная, при апноэ на фоне пароксизмальных судорожных эквивалентов этот показатель нормальный или повышенный. На ЭЭГ во время атипичных НС выявляются пик-волны.

Атипичные офтальмические (глазодвигательные) ФНС проявляются стереотипными пароксизмами тонической девиации глазных яблок, приступами горизонтального нистагма, расходящимся косоглазием, движениями глазных яблок по типу симптомов «заходящего (восходящего) солнца». Им может сопутствовать отключение сознания, апноэ или цианоз. На ЭЭГ во время приступа выявляется патологическая судорожная активность.

Атипичные ФНС с кратковременным отключением сознания (абсансы) более характерны для детей 3–5-летнего возраста, а у новорожденных диагностируются только при ЭЭГ-мониторинге в течение суток.

Эпилептические неонатальные апноэ полиэтиологичны. Они могут возникать на фоне ГИЭ, аномалий головного мозга, метаболических и токсико-метаболических нарушений, церебральных кровоизлияний и нейроинфекций. Такие судороги прогностически неблагоприятны. На ЭЭГ во время приступа выявляется специфическая медленноволновая активность или пик-волна.

Миоклонические НС (МНС) встречаются у новорожденных редко.

Аксиальные МНС проявляются молниеносным сгибанием головы, шеи в виде клевков, кивков с частотой 1–8 раз в секунду и реже, могут сопровождаться вегетовисцеральными нарушениями, расширением зрачков.

МНС конечностей — ритмичные симметричные сгибания конечностей, чаще рук, с частотой 1 приступ в секунду или 1–2 в 10 секунд. Такие судороги часто имитируют спонтанный рефлекс Моро.

Смешанные МНС — сочетание «клевков» с флексорным сгибанием или разгибанием конечностей.

МНС наблюдаются при выраженных поражениях мозга, тяжелых церебральных аномалиях, наследственно дегенеративных заболеваниях ЦНС. На ЭЭГ как во время приступов, так и между ними выявляются специфические изменения по типу синхронизированного комплекса пик-волна (гипс-аритмии). Прогноз неблагоприятен.

ПРИЧИНЫ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОВ

Судорожные состояния у новорожденных могут возникать на разных временных этапах неонатального периода (1–2-е сут, первая неделя жизни и т. д.). Различные причины НС предполагают по **времени их возникновения**, что и служит основанием для первоочередного перечня исследований (Ю. И. Барашнев, 2001).

Первые сутки жизни. Появление судорог может быть связано с инфекцией (преимущественно внутриутробные инфекции в форме сепсиса, бактериального менингита), перенесенной гипоксией (ГИЭ), ВЧК (субарахноидальные, разрыв мозжечкового намета, ВЖК), метаболическими нарушениями, приемом лекарственных средств (например, действие местных анестетиков, применяемых у рожениц для парацервикальной анестезии).

Вторые–третьи сутки жизни. Судороги чаще связаны с инфекцией (сепсис, бактериальный менингит), ВЧК (субдуральные и субарахноидальные гематомы, церебральные инфаркты, внутримозговые кровоизлияния, перивентрикулярные ВЧК); наследственными болезнями обмена веществ (глициновая энцефалопатия, недостаточность гликоген-синтетазы, гипопаратиреозидизм и др.).

Третьи сутки – первая неделя жизни. Судороги преимущественно обусловлены метаболическими нарушениями, мозговыми кровоизлияниями, наследственной патологией, билирубиновой энцефалопатией.

Первая неделя жизни и далее. Выявлена четкая связь судорог с метаболическими нарушениями (гипопаратиреозидизм, дисметаболические нарушения фруктозы, кетотическая гиперглицеринемия, болезнь кленового сиропа), герпетическим энцефалитом, церебральным дисгенезом.

Для выяснения истинного генеза судорожных состояний у новорожденных необходимо провести сложный дифференциальный диагноз в кратчайшее время.

Выделяют следующие основные **группы причин НС:**

1. **Метаболические и токсико-метаболические судороги** (в 5–10 % случаев). **Гипокальциемия** регистрируется при уровне ионизированного кальция менее 0,75 ммоль/л. Выделяют *раннюю* (в первые 3 дня постнатальной жизни) и *позднюю* (после 5-го дня) гипокальциемию.

Ранняя гипокальциемия часто является следствием асфиксии, родовой травмы, респираторного дистресс-синдрома, может быть обусловлена нарушениями внутриутробного развития ребенка, кальциевого метаболизма у матери вследствие гипертирозоа или гипопаратиреоза, дефицита витамина Д, длительного приема антиконвульсантов (дифенин, фенобарбитал). Судороги при ранней гипокальциемии кратковременные, генерализованные клонические, они хорошо купируются введением препаратов кальция и имеют благоприятный прогноз. Дополнительным лаборатор-

ным критерием служит нормальный или пониженный уровень фосфора в крови. Кроме того, ранние гипокальциемические НС могут возникать при патологических состояниях новорожденного: синдроме Ди Джорджа, специфическом синдроме нарушения всасывания магния, истинном гипопаратиреозе. Гипокальциемия данного типа обычно носит более стойкий характер и часто резистентна к терапии.

Поздняя гипокальциемия (неонатальная тетания) наблюдается чаще у доношенных детей, не имевших каких-либо нарушений в течение раннего неонатального периода. Судороги обычно возникают во время кормления, характеризуются клоническими подергиваниями конечностей, иногда с миоклоническими подергиваниями мышц лица. Во время судорожного приступа не отмечается потеря сознания, нет цианоза. В крови обнаруживается низкий уровень ионизированного кальция и высокий уровень фосфора. На ЭЭГ не выявляется специфических изменений, прогноз благоприятный.

Гипогликемия регистрируется при уровне глюкозы в крови менее 2 ммоль/л. Развитию гипогликемии подвержены дети от матерей с сахарным диабетом, дети с задержкой внутриутробного роста, недоношенные, рожденные в асфиксии, с родовой травмой, при любом нестабильном состоянии, болезнях обмена и др. Судороги возникают в первые 48 ч жизни и носят клонический характер, купируются введением глюкозы.

Гипомагниемия возникает при снижении уровня магния в крови менее 0,7 ммоль/л. Часто гипомагниемия сопровождается гипокальциемией, может возникать при передозировке мочегонных препаратов, на фоне заменного переливания крови, а также у детей от матерей с сахарным диабетом. Судороги носят клонический характер, купируются введением препаратов магния. Так, 25%-ный сульфат магния в дозе 1,5–2 мл/кг (в пятикратной дилуции физраствором) является препаратом выбора в этой ситуации.

Пиридоксинзависимые (пироксидин — витамин В₆) судороги новорожденных встречаются при низком уровне в крови пиридоксина и его кофермента — пиридоксаль-5-фосфата — и при повышенной чувствительности мозга к недостатку В₆. Пиридоксин принимает участие в обмене триптофана, метионина, цистеина, гистамина, глутаминовой кислоты, синтезе ГАМК, являющейся тормозным медиатором ЦНС — антиэпилептическим субстратом, при недостатке которого развиваются судороги. Дефицит пиридоксина может возникать при метаболической и алиментарной недостаточности, наследственных и врожденных нарушениях аминокислотного обмена. В норме суточная потребность в пиридоксине у доношенного ребенка составляет 0,2–0,4 мг. В случае, когда в день поступает менее 0,1 мг В₆, могут появиться судороги в виде кивков, клевков, генерализованных вздрагиваний. Такие судороги чаще возникают в ран-

нем неонатальном периоде. Пиридоксинзависимость следует подозревать в том случае, когда антиконвульсивное лечение неэффективно; при этом в анамнезе братьев и сестер больного могут быть судороги в неонатальном периоде, зачастую имеется задержка нервно-психического развития. На ЭЭГ выявляется специфическая медленноволновая активность. Купирование приступов и нормализация ЭЭГ происходят при применении больших доз пиридоксина (не менее 100 мг/сут).

Гипербилирубинемия является токсико-метаболическим нарушением, при котором могут развиваться НС. Судороги возникают в результате токсического действия непрямого билирубина на ЦНС. Морфологически в нервных клетках выявляются набухание, перицеллюлярный отек, в подкорковых образованиях и мозжечке обнаруживаются клетки-тени. В тяжелых случаях имеет место билирубиновая инфильтрация подкорковых образований мозга: хвостатого и чечевицеобразного ядер, зрительного бугра, зубчатого ядра мозжечка, бульбарных ядер. Непрямой билирубин является блокатором тканевого дыхания. Степень гипербилирубинемии не является определяющим фактором развития НС. Их возникновение преимущественно зависит от проницаемости ГЭБ. Имеет значение уровень непрямого билирубина в ликворе: в норме этот показатель не должен превышать 9–10 мкмоль/л; при значении 10–30 мкмоль/л он составляет зону наблюдения, свыше 30 мкмоль/л — свидетельствует о развитии ядерной желтухи [9].

Клиническая картина судорожного синдрома при гипербилирубинемии развивается на фоне нарастания вялости, сонливости (или наоборот, резкого беспокойства) ребенка. Возникают клонические подергивания рук, затем присоединяется тонический компонент с переходом в опистотонус, с развитием апноэ и цианоза. Характерно страдальческое выражение лица, громкий пронзительный крик. На высоте судорог присоединяется глазная симптоматика, как проявление глазодвигательных нарушений: симптом «заходящего солнца», который указывает на повышение внутричерепного давления и вовлечение в патологический процесс четверохолмии, нистагмоидные подергивания глаз. В последующем выявляются хореоатетоидные гиперкинезы, отмечается задержка психического и моторного развития, нередко со снижением слуха и зрения.

2. Собственно церебральные нарушения (гипоксия плода, асфиксия новорожденного, церебральные кровоизлияния, нейроинфекции). ГИЭ служит причиной НС в 32–56 % случаев. Первое проявление НС, обусловленных гипоксическим поражением ЦНС, в 90 % наблюдений приходится на первые 72 ч постнатальной жизни. Гипоксические НС обусловлены нарастанием гипоксемии тканей, гиперкарбии, гиперкапнии, респираторно-метаболического ацидоза, дисэлектролитемии, развитием отека мозга. Судороги могут быть любого типа: тоническими, клонически-

ми, миоклоническими, парциальными, атипичными. Тонические судороги преобладают в первые сутки жизни и чаще встречаются у недоношенных детей, а также при морфофункциональной незрелости, когда преобладает синдром угнетения ЦНС. По мере купирования синдрома угнетения появляются клонические судороги. Прогностически неблагоприятными являются НС у детей, имевших при рождении оценку по шкале Апгар ниже 5 баллов, которым уже с первых минут жизни проводились реанимационные мероприятия.

Церебральные кровоизлияния являются причиной НС в 23–35 % наблюдений. Судороги чаще возникают в первые 3–8 ч жизни.

НС при субарахноидальных кровоизлияниях чаще отмечаются у недоношенных новорожденных и носят характер клонических генерализованных судорог, однако половина из них на 2–5-й день может трансформироваться в фокальные. Большинство НС при субарахноидальных кровоизлияниях являются прогностически благоприятными, и дальнейшее развитие детей протекает без отклонений от нормы. Исключением являются субарахноидальные кровоизлияния, приводящие к попаданию крови в желудочковую систему, тампонированию основной цистерны и обуславливающие в дальнейшем формирование прогрессирующей гидроцефалии.

НС при ВЖК чаще возникают в первые часы жизни и клинически проявляются как генерализованные тонические судороги, сопровождающиеся нарушением ритма дыхания и сердечной деятельности. Эти НС имеют неблагоприятный прогноз в отношении как жизни, так и здоровья.

НС при суб- и эпидуральных кровоизлияниях возможны как следствие перенесенной родовой травмы. Процесс формирования гематомы определяет наличие «светлого» промежутка. Подобные НС возникают в первые 48 ч жизни, носят клонический характер, а спустя 48–72 ч могут трансформироваться в фокальные судороги.

Нейроинфекции являются причиной НС в 3–17 % случаев. Внутриутробное заражение плода возможно при трансплацентарном или контактном проникновении возбудителя и представлено большой группой последних (цитомегаловирус, герпес, краснуха, листериоз, токсоплазмоз и др.). Характер морфологических изменений зависит от времени воздействия возбудителя. Так, при заражении плода в период органогенеза (первые 3 мес. внутриутробного развития) возникают пороки развития ЦНС; при проникновении возбудителя в более поздние сроки, а также в интранатальном и постнатальном периодах заболевание носит характер менингоэнцефалита, может протекать как генерализованный сепсис. Судороги чаще генерализованные клонические. Прогноз зависит от своевременности проведения специфической антибактериальной и симптоматической терапии.

3. **Врожденные пороки развития мозга** являются причиной НС в 9–16 % наблюдений. Судороги могут возникать как при грубых структурных нарушениях нейроонтогенеза (обусловлены воздействием повреждающего фактора в первые 3 мес. внутриутробной жизни), так и при мягких церебральных дисплазиях. Грубыми структурными аномалиями являются голопроэнцефалия, гидроанэнцефалия, мезэнцефалия (пахигирия, агирия), агенезия мозолистого тела и ряд других. Мягкие церебральные дисплазии варьируются от негрубых структурных нарушений организации извилин, борозд мозга до гетеротопий, выявляемых только морфологически. Судороги при пороках мозга отличаются значительным полиморфизмом, прогноз чаще неблагоприятный.

4. **Наследственные болезни обмена и наследственно-дегенеративные заболевания** являются причиной НС в 3–8 % случаев. Первые проявления заболеваний variabelны, клиника судорог полиморфна, прогноз чаще неблагоприятный.

К наследственным болезням обмена, среди проявлений которых присутствуют судороги, относятся некототическая гиперглицинемия, лейциноз (болезнь кленового сиропа), фенилкетонурия, аргинемия и др.

К дегенеративным заболеваниям ЦНС, манифестирующим НС в периоде новорожденности, относят цереброгепаторенальный синдром (синдром Целвегера), прогрессирующую полидистрофию (синдром Альперса), врожденную амавротическую идиотию (синдром Нормана–Вуда), глобально-клеточную лейкодистрофию (болезнь Краббе–Бенике), факотоматозы.

5. **Идиопатические НС** составляют около 10 % наблюдений. К ним относятся доброкачественные и злокачественные идиопатические НС, доброкачественные семейные НС.

Доброкачественные идиопатические НС (судороги 5-го дня) возникают у новорожденных детей на фоне относительного благополучия и проявляются генерализованными либо очаговыми клоническими судорогами длительностью до 20 ч. Судороги резистентны к любой терапии, они сопровождаются приступами апноэ и изменениями на ЭЭГ. Купируются самостоятельно. Патогенез неизвестен, прогноз благоприятен.

Доброкачественные семейные НС наследуются доминантно, возникают на 1–3-й день жизни, клинически проявляются атипичными, реже генерализованными или локальными клоническими судорогами, длятся от 5–7 дней до нескольких недель. Судороги резистентны к терапии, прогноз чаще благоприятный.

Злокачественные идиопатические НС (неонатальная миоклоническая энцефалопатия) впервые проявляются на первом месяце жизни, характеризуется высокой частотой приступов в течение суток, клинически проявляется парциальными клоническими и тоническими флексор-

ными спазмами. На ЭЭГ выявляются «сложные» волны (сочетание острых и медленных волн на фоне уплощения ритма ЭЭГ), что указывает на супрессивно-взрывной тип ЭЭГ. Приступы резистентны к терапии, дети не развиваются психически и моторно, погибают на первом году жизни на фоне прогрессирующей атрофии мозга, венрикуломегалии.

В неонатальном периоде существует ряд состояний новорожденного, которые следует дифференцировать с разными вариантами НС. Термин «**судорожная готовность**» используется неонатологами, прежде всего, при оценке клинических проявлений высокой нервно-рефлекторной возбудимости (беспокойное поведение, раздраженный крик, тремор различной амплитуды, вздрагивание в ответ на внешние раздражители). Иногда за судороги принимают **тремор**, проявляющийся при вызывании ассиметрично-шейно-тонического рефлекса, который носит функциональный характер и обусловлен реакцией красного ядра.

Существуют некоторые дифференциально-диагностические критерии НС и тремора:

- патологическая глазная симптоматика, как правило, отсутствует при треморе, но стойко сохраняется на фоне НС;
- тремор провоцируется стимуляцией, а судороги возникают спонтанно;
- для тремора характерно исчезновение при сдерживании, чего не происходит при судорогах;
- судорожные пароксизмы полиморфны по характеру движений, тремор же — это клонические сокращения;
- вегетативные изменения всегда обязательны при судорогах и редки при треморе.

Следующим двигательным феноменом является **тоническое напряжение мышц — разгибателей шеи, туловища, конечностей**, которое проявляется при внутричерепной гипертензии, церебральных кровоизлияниях, раздражении мозговых оболочек. Такое мышечное напряжение также всегда причинно обусловлено и индуцируется внешними раздражителями. Отличительным признаком служит сила мышечного напряжения: ригидность при тонических судорогах выражена, не уменьшается в ответ на внешние воздействия, в то время как тоническое напряжение мышц несудорожного генеза уменьшается или усиливается при изменении положения ребенка (реакция вестибулярного аппарата).

К **офтальмологическим бессудорожным феноменам** относятся нистагм, фиксированный взор, девиация глазных яблок, симптом Грефе, опсоклонус (феномен «танцующих глаз», который проявляется стремительными подергиваниями глазных яблок в разные стороны, усиливающимися при звуковом раздражении). Все офтальмологические феномены обычно причинно обусловлены и возникают при вестибулярных нагруз-

ках. Им не сопутствуют нарушение ритма дыхания и общие двигательные стереотипные реакции. Офтальмологические же судороги спонтанны, они возникают в состоянии покоя, сопровождаются апноэ, вегетативными реакциями, двигательными стереотипиями.

Таким образом, НС отличаются полиморфизмом клинических форм, сложностью диагностики и дифференциальной диагностики, требующей комплексного подхода к лечению, а также являются серьезным фактором риска нарушений психомоторного развития ребенка. Превентивными мерами по пре- и перинатальной защите головного мозга плода является борьба с его внутриматочной гипоксией. Следующим необходимым условием является своевременность и эффективность неотложных терапевтических мероприятий для купирования НС. Катамнестическое наблюдение за детьми с эпизодами судорог в неонатальном периоде должно осуществляться совместно педиатрами, детскими неврологами, психологами, дефектологами, что позволит при необходимости начать раннюю психологическую и/или медикаментозную терапию.

ПРИНЦИПЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Объем и последовательность реанимационных мероприятий зависят от выраженности 3 основных признаков, характеризующих состояние ребенка: самостоятельного дыхания, частоты сердечных сокращений, цвета кожных покровов, т. е. от тяжести асфиксии. Четкое выполнение алгоритмов реанимационной помощи способствует ее эффективности и одновременно является элементом нейрореанимации [18].

Основными принципами интенсивной терапии являются:

- восстановление свободной проходимости дыхательных путей;
- адекватная оксигенация с целью нормализации параметров КОС (гипокапния без гипероксии);
- восстановление и поддержание адекватной гемодинамики;
- коррекция водно-электролитного баланса и гликемии (ликвидация гиповолемии, систематическая доставка мозгу энергии в виде инфузии 5–10%-ной глюкозы, нормализация дисэлектролитемий и параметров КОС);
- лечение отека головного мозга и нейропротекция;
- терапия неотложных состояний.

Основой успешного выхаживания новорожденных с поражениями нервной системы является обеспечение комфортной окружающей среды, имитирующей внутриматочные условия (адекватная температура, влажность, лечебно-охранительный режим). Гипотермия вследствие периферического спазма ведет к увеличению мозгового кровотока, а вазоконстрикция легочных сосудов способствует усилению функционирования фетальных коммуникаций.

Лечебно-охранительный режим осуществляется в соответствии с принципами «developmental care», или «развивающего ухода», который подразумевает устранение громких звуков, недопустимость резкой смены положения тела, проведение всех необходимых манипуляций бережно и быстро. При необходимости болезненных процедур показано обезболивание [22, 23]. Эти основные принципы берут истоки из программы NIDCAP (Neonatal individualized developmental care and assessment program), разработанной в 1984 г. в Бостонской детской клинике и Гарвардской медицинской школе и принятой более чем в 200 отделениях интенсивной терапии и реанимации.

«Развивающий уход» реализуется в отделениях с первых дней жизни, он призван улучшить прогноз неврологического развития новорожденного. Необходим тщательный динамический мониторинг за всеми функциями организма ребенка, включающий оценку частоты дыхания, сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела, параметров КОС, гемоглобина, гематокрита, электролитов, билирубина, оценку гликемии, ультразвуковой скрининг внутренних органов (мозг, сердце, печень, почки, надпочечники, тимус). При артериальной гипотензии вследствие снижения сократительной активности миокарда показана кардиотоническая терапия. Препаратом выбора является допамин — биологический амин, предшественник норадреналина. Допамин (дофамин) повышает сопротивление периферических сосудов, систолическое артериальное давление, сердечный выброс, уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает клубочковую фильтрацию. Дозы составляют 0,5–3 мкг/кг/мин (рениальная), 4–7 мкг/кг/мин (кардиотоническая). Превышение оптимальных доз допамина может привести к артериальной гипертензии, повышению мозгового кровотока, возникновению и прогрессированию ВЖК.

При проведении ИВЛ во избежание гиперкапнии поддерживают PaO_2 на достаточно высоком уровне, по возможности избегая излишней гипероксии. Гипоксия способствует развитию кровоизлияний вследствие компенсаторного повышения мозгового кровотока и нарушения проницаемости сосудов, поэтому для коррекции гипоксии необходима адекватная оксигенотерапия (при гипоксии на фоне ИВЛ — повышение концентрации кислорода, увеличение времени вдоха, потока, давления на вдохе и/или на выдохе). Гиперкарбия также повышает мозговой кровоток и ведет к расширению мозговых сосудов, что требует дополнительной оксигенации. При проведении инфузионной терапии с целью коррекции энергозатрат используют 5–10%-ную глюкозу. Гипогликемия (<2,2 ммоль/л) ведет к компенсаторному повышению мозгового кровотока, в свою очередь, гипергликемия (>6,5 ммоль/л натощак и >8,9 ммоль/л в любое время) вследствие гиперосмолярности плазмы повышает объем циркули-

рующей крови и увеличивает мозговой кровоток. Вводить глюкозу следует из расчета 6–8 мг/кг/мин при контроле уровня гликемии.

Включение в инфузионную терапию препаратов, содержащих электролиты, осуществляется при строгом мониторинге основных клинико-лабораторных параметров. При гипокальциемии (<2,2 ммоль/л) назначается 10%-ный глюконат кальция (1–2 мл/кг), при гипомагниемии (<0,74 ммоль/л) — 25%-ный сульфат магния (0,1–0,2 мл/кг внутримышечно). В случае сочетания артериальной гипотензии (вследствие гиповолемии) с геморрагическим синдромом показана коррекция объема циркулирующей крови с использованием препарата 6%-ный инфукол (10–15 мл/кг внутримышечно). В качестве антигеморрагической терапии применяются 1%-ный викасол (0,1 мл/кг внутримышечно однократно), 12,5%-ный дицинон (этамзилат) — ангиопротектор (в дозе 0,1–0,3 мл/кг до 4–5-х сут).

Лечение отека головного мозга и нейропротекция осуществляются в соответствии со следующими *принципами*:

1. Контроль церебральной перфузии:

а) контроль артериального притока. Гипервентиляция снижает объем крови в мозге и поддерживает оптимальные взаимосвязи между концентрацией углекислоты и уровнем бикарбонатов в ликворе. В ряде случаев при повышении системного давления и нарастании артериальной перфузии у детей старшего возраста и взрослых назначаются ганглиоблокаторы, которые крайне осторожно используются у новорожденных из-за падения системного давления и последующей церебральной ишемии;

б) контроль капиллярного кровотока. Барбитураты назначают для снижения интенсивности метаболизма путем блокады Na^+ - и Cl^- -каналов. Фенобарбитал назначают в нагрузочной дозе 20 мг/кг/сут за 3 приема с переходом на 2–4-е сут на поддерживающую дозу 3–5 мг/кг. Такая терапия достоверно улучшает резистентность нейронов к гипоксии, снижает процент отдаленных неврологических последствий. Недостатком барбитуратов является их способность вызывать выраженную артериальную гипотензию и продолжительную депрессию сознания (индивидуально) после окончания введения. Тиопентал натрия (пентобарбитал) назначают в нагрузочной дозе 3–5 мг/кг внутривенно или внутримышечно с последующим снижением дозы до 0,5–1 мг/кг или переходом на поддерживающие дозы фенобарбитала. Побочное действие — угнетение дыхания;

в) контроль венозного оттока (вентиляция легких с положительным давлением на выдохе; миорелаксанты снижают тонус мышц вен, уменьшая венозное давление и улучшая венозный отток).

2. Контроль объема ЦСЖ в ликворных путях:

а) торможение выработки ЦСЖ. Кортикостероиды осуществляют эту функцию за счет подавления АТФ-азы Na^+K^+ -насоса в сплетениях: разовая доза преднизолона — 1 мг/кг, дексаметазона — 0,1 мг/кг не чаще 4 раз/сут

с последующим снижением дозы. Ацетазоламид (диакарб) — ингибитор карбоангидразы — неэффективен в первую неделю жизни из-за отсутствия самой карбоангидразы. Рекомендуемая доза — 40–80 мг/кг/сут;

б) контроль оттока ЦСЖ (улучшение оттока возможно только благодаря катетеризации и шунтированию).

3. Контроль объема мозга:

а) усиление активного транспорта. Фуросемид оказывает косвенное влияние на внутричерепное давление через реабсорбцию натрия в проксимальной части петли Генле, что препятствует набуханию глии. Рекомендуемая доза после первых 3 дней жизни — 1–2 мг/кг. Препарат оказывает хороший эффект при повышенном кровотоке с вазопарезом. Осмодиуретики противопоказаны в связи с риском ВЧК;

б) нейропротекция — стабилизация клеточных мембран. С этой целью применяется витамин Е (5–10 мг/кг/сут), кортикостероиды (нейропротекция осуществляется за счет их механической способности встраиваться в структуру мембраны из-за морфологического сходства с ее структурными элементами), барбитураты (нейропротективный эффект обусловлен способностью блокировать свободные радикалы и каналы Ca^{2+}), аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы, поглотитель свободных радикалов), ноотропы (пирацетам показан в случае гипоперфузии при нормальном сердечном выбросе).

Лечение неонатальных судорог. При судорожных состояниях у новорожденных появляется реальная угроза повреждения головного мозга (субэпендимальные кровоизлияния и ВЖК), что связано с усилением мозгового кровотока, отеком мозга. Противосудорожная терапия должна соответствовать этиологическому фактору самих судорог. Следует помнить, что недостаточно обоснованное назначение лекарственной терапии небезопасно для новорожденного. В случаях, когда назначение антиконвульсантов неизбежно, следует придерживаться схемы их применения, представленной в табл. 4.

Таблица 4

Схема лечения неонатальных припадков (Ю. И. Барашнев, 2001)

Очередность применения	Препарат	Дозировка	Способ введения	Скорость введения
1	Глюкоза	10–20%-ный р-р, 2–4 мл/кг	Внутривенно	Струйно
2	Пиридоксин	50 мг	Внутривенно	Струйно
3	Глюконат кальция	10%-ный р-р, 1–2 мл/кг	Внутривенно	В течение нескольких минут
4	Сульфат магния	25%-ный р-р, 0,1–0,2 мл/кг	Внутривенно	В течение нескольких минут
5	Фенобарбитал	10–20 мг/кг	Внутривенно	В течение нескольких минут
6	Фенитоин	10–20 мг/кг	Внутривенно	В течение

				нескольких минут
7	Биотин	5–10 мг/кг	Внутрь	–

I уровень купирования судорог. В первую очередь внутривенно струйно следует ввести (в одном шприце) следующие препараты: глюкозу 20%-ную (2 мл/кг), глюконат кальция 10%-ный (0,2 мл/кг). При необходимости чуть позже вводится сернокислая магнезия 25%-ная (0,1–0,2 мл/кг), при отсутствии эффекта — 0,5%-ный диазепам (стимулятор активности ГАМК) из расчета 0,2 мл/кг или 1 мг/кг поэтапно: вначале — половина дозы и через 5–15 мин (при необходимости) — вторая половина. При этом следует создать для ребенка охранительный режим и, сохраняя венозный доступ, проводить пролонгированную инфузию (глюкоза из расчета 0,4 г/кг/ч с глюконатом кальция 10%-ным (4 мл/кг/сут) и панангином (1 мл/кг/сут). Поскольку I уровень купирования судорожного синдрома рассчитан на сутки, титрование диазепама 0,5%-ного (0,15–0,3 мл/кг/ч) проводится в каждый шприц вышеуказанной «болтушки» с уменьшением дозы, если судороги купируются.

Препаратом первоочередного выбора для лечения судорог у новорожденных является фенobarбитал. Его эффективность очевидна, механизм действия хорошо изучен и основан на воздействии на ГАМК-рецепторы. Доза насыщения, обеспечивающая терапевтическую концентрацию, составляет 10–20 мг/кг, поддерживающая доза на первой неделе жизни — 3,5 мг/кг/сут с увеличением до 5 мг/кг в последующие дни.

II уровень купирования судорог проводится при отсутствии эффекта от I уровня на срок не менее 12 ч. Препаратом выбора является дифенин (фенитоин) — мембраностабилизатор, блокатор Na⁺-каналов. Доза насыщения — 10 мг/кг, поддерживающая — 2,5–4 мг/кг. Как и фенobarбитал, препарат обладает кумулятивными и токсическими свойствами, возможно угнетение дыхания, брадикардия. Если при комбинированном лечении этими двумя препаратами противосудорожный эффект отсутствует, решается вопрос о назначении других антиконвульсантов. Тиопентал натрий (гексенал) назначается в дозе 3 мг/кг внутривенно струйно с последующим титрованием в дозе 3 мг/кг/ч (максимально возможная доза — до 6 мг/кг/ч).

III уровень купирования судорог проводится при отсутствии эффекта на предыдущем этапе на срок не менее 12 ч, представлен миорелаксантами (ардуан, тубокурарин) и возможен только при условии нахождения ребенка на ИВЛ.

В процессе купирования судорожного синдрома в отдельных случаях возможно назначение препаратов резерва (карбомазепин — 10 мг/кг, лоразепам — 0,05–0,15 мг/кг, клоназепам — 0,4 мг/кг, нитразепам — 1 мг/кг, синактен депо — 0,1 мг/кг, лидокаин — 2 мг/кг).

Ноотропные препараты активно используются в лечении ГИЭ. Так, введение пирацетама в дозе 100–150 мг/кг способствует нормализации мозгового кровотока в первые сутки жизни, а пролонгированная терапия обеспечивает более быструю неврологическую реабилитацию. Пирацетам — практически единственный препарат, который исследован в неонатальной неврологии детально. Эффективность других препаратов ноотропного ряда (пантогам, пикамилон, фенибут) у новорожденных не проверялась и носит «стихийный» характер [14]. Пирацетам способствует более быстрому выведению ребенка из коматозного состояния, в частности, при отеке мозга. Кроме того, он снижает агрегационную способность тромбоцитов, улучшает усвоение глюкозы и кислорода, синтез АТФ. Препарат повышает транскаллозальные вызванные потенциалы и потенциально должен уменьшить асимметрию в двигательной сфере и явления гемисиндрома. Стимуляция судорог на фоне приема пирацетама отмечается лишь у детей с судорогами в анамнезе. Комбинация фенobarбитал + пирацетам оправдала себя, т. к. последний снижает повышенный мышечный тонус, а фенobarбитал уменьшает проявления синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и двигательное беспокойство у детей, родившихся в асфиксии.

Положительный эффект получен после применения инстенона [14, 17] в дозе 10–15 мг/кг/сут. Он состоит из трех компонентов: гексобендина (ноотроп), этамивана (аналептик) и этофиллина (сосудистый компонент). Положительный эффект подтверждается доплерографическим увеличением всех скоростей мозгового кровотока (систолической, диастолической, средней) и снижением индекса резистентности во всех магистральных артериях головного мозга за счет активации ретикулярной формации. Инстенон нормализует функциональное состояние нейронных комплексов коры и подкорково-стволовых структур, что клинически выражается в появлении или улучшении рефлексов орального автоматизма, повышении уровня церебральной и спонтанной двигательной активности, мышечного тонуса [14]. Традиционно при гипоксически-ишемическом поражении мозга назначаются фенибут (30–40 мг/кг), пантогам (30–40 мг/кг), церебролизат, витаминотерапия (витамины группы В: В₁, В₆, В₁₂).

Нейрохирургическое лечение ВЖК. Наличие в просвете желудочковой системы у младенцев кровяных тромбов и продуктов их распада приводит к постгеморрагической гидроцефалии. Патологическое изменение мозговой перфузии в виде выраженного вазоспазма, нарушения тромботических свойств ликвора также приводит к гибели условно жизнеспособных нейронов. Вышеперечисленное обуславливает необходимость наиболее быстрой эвакуации субстрата из ликворосодержащих пространств. В литературе описан метод лечения ВЖК с помощью тканевого

активатора плазминогена, вводимого путем вентрикулопункции с целью лизиса внутрижелудочковых тромбов [27, 31].

Таким образом, лечение ГИЭ представляет собой комплекс мероприятий интенсивной терапии и пролонгированной реабилитации с включением фармакопрепаратов самых различных групп.

Перинатальная гипоксия, являясь пусковым механизмом в цепи патологических реакций, обуславливающих возникновение у ребенка широкого спектра нейросоматических отклонений в последующих возрастных периодах, может привести к систематической неуспеваемости в школе, склонности к поведенческим девиациям, социальной дизадаптации. Современная диагностика и лечение гипоксически-ишемических поражений головного мозга в неонатальном периоде способны существенно снизить неблагоприятные последствия развивающихся нарушений.

Инфекционные поражения мозга и/или его оболочек в периоде новорожденности

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Среди причин, вызывающих неонатальные поражения мозга, инфекционные поражения занимают второе после ГИЭ место [28]. Возбудитель может попасть в головной мозг плода и новорожденного трансплацентарным и вагинальным (восходящим) путем (тогда речь идет о внутриутробных инфекциях) либо постнатально (воздушно-капельным, контактно-бытовым, фекально-оральным путем). Высокая чувствительность новорожденного к инфекции обусловлена транзиторным иммунодефицитным состоянием.

Сразу после рождения ребенок становится объектом антигенной стимуляции (в процессе заселения его кожи, слизистых, дыхательных путей, ЖКТ) микрофлорой, вследствие чего формируется система иммунитета, расширяются адаптационные возможности организма. К моменту рождения доношенного ребенка Т-клеточное дифференцирование завершено, но «взрослый» иммунитет устанавливается только в результате антигенной стимуляции, т. е. после встречи организма с возбудителем. Количество Т-клеток, отвечающих на микробные антигены, у новорожденных ниже, чем у взрослых. Больше имеется незрелых клеток, что связано с притоком посттимиических предшественников, которые завершают созревание в отсутствие тимусного микроокружения. Т-клетки плода продуцируют интерлейкин-2, но не синтезируют γ -интерферон. Они способны вырабатывать его при стимуляции микробными токсинами (типа энтеротоксин А золотистого стафилококка). Дефицит продукции серьезно влияет на противомикробную резистентность, т. е. увеличивает цитотоксичность макрофагов. Имеют-

ся данные, что острая и хроническая гипоксия усугубляет иммунодефицит: увеличивается количество лимфоцитов с маркерами тимусных клеток, что свидетельствует о нарушении дифференцирования Т-звена [24, 32].

Содержание В-клеток у новорожденных выше, чем у взрослого, за счет В-клеток, экспрессирующих CD5-антиген (маркер незрелых В-лимфоцитов); в то же время количество В-клеток, связывающих Leu-8, ниже, чем у взрослого, т. е. у новорожденного больше «девственных» нестимулированных клеток. В-клеточная функция новорожденных заключается в выработке IgM. Сывороточные IgG в основном представлены материнскими. Для В-клеток новорожденного характерна замедленная способность переключаться с синтеза IgM на выработку IgG. IgA практически отсутствует. Такое отставание в антителообразовании также свидетельствует о транзитном иммунодефиците. У новорожденных малочисленна популяция клеток памяти, которые характеризуются длительностью жизни и высоким антительным ответом на вторичную экспозицию с данным антигеном.

Важные биологические функции защиты организма хозяина от инфекции выполняет система комплемента. Активация С3-компонента антителозависимым классическим путем (С1, С2, С4) или антителонезависимым альтернативным путем (факторы В и D) вызывает последовательную активацию терминальных компонентов (С5–С9) и отложение С3 на клеточной поверхности. Активация комплемента вызывает освобождение пептидов С3а, С4а и С5а с противовоспалительным иммуномодулирующим действием. В условиях, когда содержание трансплацентарных IgG и белков классического пути ограничено, защита новорожденного от инфекции зависит от альтернативного пути. Высокая чувствительность новорожденного к ней обусловлена также неэффективностью фагоцитоза. Таким образом, новорожденный ребенок (особенно недоношенный) предрасположен к инфекции, при этом развитие ее может сопровождаться быстрой диссеминацией [1, 10].

В большинстве случаев ЦНС новорожденного вовлекается в патологический процесс в виде общей неспецифической реакции (по типу инфекционного токсикоза). На этом фоне возможны изменения церебрального кровоснабжения, гипоксически-травматически-геморрагические повреждения мозговой ткани, вовлечение в общеинфекционный процесс всех органов с развитием ССВО, т. е. сепсиса [37].

МЕНИНГИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Под термином «менингит» подразумевают группу заболеваний, при которых в патологический процесс вовлекаются мозговые оболочки головного и/или спинного мозга. В зависимости от этиологического фактора, менингиты могут быть бактериальными, вирусными, паразитарными и

грибковыми. По характеру воспалительного процесса и изменений в ЦСЖ менингиты подразделяют на гнойные и серозные (вызванные вирусами ЭСНО, Коксаки, а также возбудителями туберкулеза и сифилиса).

Воспалительный процесс при менингите может быть локализован в мягкой и паутинной оболочках (лептоменингит), только в паутинной (арахноидит) или твердой мозговой оболочке (пахименингит). У новорожденных в процесс обычно вовлекаются все оболочки, причем нередко вовлекаются и подбололочные структуры (менингоэнцефалит), а также эпандима и сосудистые сплетения желудочков (вентрикулит). Частота бактериальных менингитов у новорожденных, согласно данным П. А. Дэвиса, Л. А. Готефорса (1987), составляет 0,26 на 1000 новорожденных.

Наиболее частыми возбудителями менингита у новорожденных являются стрептококки группы В, кишечная палочка, золотистый стафилококк, полученные от матери, а также листерии, грамотрицательные кишечные бактерии (клебсиелла, энтерококки, протей).

Путь проникновения инфекции преимущественно гематогенный, как следствие массивной bacteriemia (соотношение локализованного гнойного и септического менингита составляет 3 : 1). Менингит может быть вторичным при нейрохирургических вмешательствах, травмах головы, инфекционных процессах на ее волосистой части (нагноившаяся кефалогематома), а также в околоносовых пазухах, при спинномозговых грыжах. Высокими факторами риска развития менингита и септического процесса являются: инфекции матери, внутриматочная гипоксия плода, акушерские диагностические или лечебные вмешательства, асфиксия новорожденного и обусловленные ею реанимационные мероприятия, недоношенность, маловесность, морфофункциональная незрелость, внутричерепная родовая травма, пороки развития мозга, парентеральное питание, невозможность энтерального обеспечения ребенка и связанная с этим неадекватная колонизация нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта, повреждение кожи и слизистых, обменные заболевания (типа галактоземии) и др. Изменения в иммунограмме в виде комбинаций: сниженный IgG и высокий IgM либо выраженное снижение и IgG, и IgM — свидетельствует о реализации внутриутробной инфекции, что можно расценивать как один из факторов септичности.

Стрептококковый менингит

Неонатальные инфекции, возникшие в первые 3 дня жизни, в 40 % случаев обусловлены **стрептококками группы В** [2, 37, 43]. В случае ранней манифестации менингита (вариант внутриутробной инфекции) доминируют общеинфекционные симптомы (лихорадка или гипотермия, отсутствие сосания, резкая бледность, мышечная гипотония, приступы диспноэ в виде тахи- или брадикардии, аритмии), желтуха, гепатосплено-

мегалия, респираторный дистресс-синдром, падение артериального давления. Быстро присоединяется общемозговая симптоматика (вследствие раздражения рецепторов мозговых оболочек и вовлечения в процесс самой нервной ткани): внезапное ухудшение состояния ребенка, «болезненный» монотонный немодулированный крик, нарушение сознания (летаргия, сопор, кома, реже возбуждение), гиперестезия, «болезненный» крик при пальпаторной перкуссии головы, надавливании на глазные яблоки, разгибательное положение конечностей до опистотонуса, судороги, могут быть признаки поражения черепных нервов. Менингеальные симптомы (напряжение и выбухание большого родничка, его пульсация, ригидность затылочных мышц) — поздние признаки менингита, они не всегда бывают у новорожденных. В некоторых случаях отмечается не выбухание, а наоборот, западение большого родничка вследствие гиповолемии и гипотензии. Синдром церебральной гипотензии может быть обусловлен явлениями функциональной диспепсии, в основе которой могут лежать нарушения работы вегетативных центров гипоталамуса и гормональные сдвиги (неадекватная секреция антидиуретического гормона). Внутричерепное давление может быть понижено (церебральный коллапс). Желудочки на НСГ определить трудно (они спадаются за счет вентрикулярного коллапса).

Как правило, прогноз при стрептококковом менингите неблагоприятен: смертность достигает 50 % и более. Его поздняя форма обусловлена постнатальным инфицированием. Если при ранней манифестации преобладают общие симптомы инфекции, то при поздно начинающемся менингите выражены неврологические расстройства. Летальность при этой форме достигает 25–40 %. Поскольку в подавляющем большинстве случаев источником стрептококковых менингитов для новорожденных является мать, существует тесная корреляционная взаимосвязь между уровнем микробной колонизации влагалища матери и ее ребенком [24, 37]. Обнаружение у беременной женщины признаков инфицирования (стрептококков группы В) в культурах крови, а также в посевах из мочи, прямой кишки, цервикального канала служит основанием для назначения антибактериальной терапии до рождения ребенка [37, 43].

Течение менингита у новорожденных часто осложняется повышением внутричерепного давления, вентрикулитом, острой гидроцефалией, образованием абсцессов. Это тесно взаимосвязанные патофизиологические звенья: внутричерепная гипертензия обусловлена отеком мозга и гидроцефалией, которая, в свою очередь, является следствием арахноидита, вентрикулита, вне- и внутрижелудочковых блоков.

Параклинические исследования, которые необходимо произвести при подозрении на менингит, включают:

- общий анализ крови (следует помнить, что у детей раннего возраста при гнойном менингите могут отсутствовать лейкоцитоз и сдвиг влево, но возможна лейкопения, что должно расцениваться как неблагоприятный симптом);
- люмбальная пункция с исследованием ликвора (цитоз, клеточный состав, белок, глюкоза, реакция Панди);
- бактериоскопия ликвора;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, общий белок и белковые фракции, трансаминазы);
- определение КОС;
- коагулограмма;
- осмотр глазного дна офтальмологом;
- определение в крови и ликворе вирусных возбудителей оппортунистических инфекций (методом ПЦР).

Нормальное количество клеток в ликворе у детей первого месяца жизни составляет не более $32 \times 10^6/\text{л}$ (при стрептококковом менингите плеоцитоз может быть от умеренного до выраженного), уровень белка в норме — 0,2–0,7 г/л, соотношение глюкозы крови к глюкозе ликвора — 2 : 1. Повышение уровня глюкозы крови следует рассматривать как фактор септичности. Резкое увеличение белка (протеиноррагия) свидетельствует о венитрикулите и энцефалите и является прогностически неблагоприятным признаком. Принципиальное значение для верификации диагноза имеет клеточный состав ликвора: при гнойных менингитах преобладают нейтрофилы. Следует иметь в виду, что нормальное количество клеток в ликворе у детей после месяца жизни составляет не более $10\text{--}15 \times 10^6/\text{л}$. О тяжелом церебральном поражении свидетельствует рост аланин-аминотрансферазы.

Разновидность стрептококкового менингита — энтерококковый менингит, который вызывается β -гемолитическими стрептококками группы Д, встречается у новорожденных с энтерококковым сепсисом, после нейрохирургических вмешательств, на фоне воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Этот менингит всегда вторичен, лечится очень трудно, характеризуется торпидным течением.

Стафилококковый менингит

Возбудителем может быть и золотистый, и эпидермальный стафилококк. Как правило, у новорожденных детей стафилококковый менингит является локальным проявлением генерализованного септикопиемического процесса с прочими очагами (омфалит, пневмония, гнойный конъюнктивит, пиодермия, остеомиелит). Начало заболевания всегда манифестное, с выраженными общеинфекционными симптомами и быстрым присоединением менингеального синдрома. Очень часто отмечается нарушение

сознания (вплоть до комы), генерализованные судороги (как следствие высокого внутричерепного давления).

Для стафилококкового менингита характерно формирование абсцессов. В этих случаях будут иметь место и другие признаки очаговой симптоматики: асимметрия физиологических и сухожильно-периостальных рефлексов, появление патологических рефлексов, гемисиндром, визуализация застойного соска зрительного нерва офтальмоскопически и др. Изменения в ликворе характеризуются выраженной белково-клеточной диссоциацией (высоким уровнем белка — 3–9 г/л) при относительно небольшом цитозе (до $1000\text{--}1500 \times 10^6/\text{л}$). Диагноз подтверждается нейросонографически либо с помощью КТ или МРТ.

Листерийный менингит

Возбудителями являются грамположительные палочковидные бактерии *Listeria monocytogenes*, которые могут передаваться трансплацентарно (чаще) или постнатально (реже). Болезнь развивается остро и характеризуется высокой летальностью (30–70 % у доношенных, 100 % — у недоношенных) [26, 43]. Клиническая картина аналогична таковой молниеносного течения сепсиса в форме септикопиемии, причем вовлечены могут быть все органы. Характерным симптомом является наличие беловатых гранул на слизистых, в которых микроскопически обнаруживаются листериомы. В ликворе выявляется нейтрофильный плеоцитоз, умеренное повышение белка [26].

Энцефалиты у новорожденных

Энцефалиты в периоде новорожденности встречаются достаточно редко и чаще бывают спутниками вирусной инфекции либо врожденного токсоплазмоза. Этиологическим фактором энцефалитов являются вирус простого герпеса II типа, вирус Эпштейна–Барр, энтеровирусы, вирус гриппа и др. В клинической картине доминируют лихорадка, рвота, кома, судороги, парезы, параличи, внутричерепная гипертензия, гипорефлексия и др. В ЦСЖ — плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов, белково-клеточная диссоциация, чаще нормальный уровень белка. В лечении энцефалита препаратом выбора является ацикловир, другая терапия соответствует патогенетическим звеньям заболевания, показана симптоматическая терапия.

Лечение новорожденных, больных гнойным менингитом, должно проводиться в отделении интенсивной терапии и реанимации. Достаточно часто эти дети нуждаются в ИВЛ, кардиотонической поддержке, постоянном мониторинговании основных показателей жизнедеятельности. Необходимо рациональное введение натрия из-за частой гипонатриемии, кото-

рая развивается вследствие избыточной секреции антидиуретического гормона. Требуется постоянный контроль водно-электролитного баланса, гликемии, кислотно-основного равновесия, острофазовых показателей в биохимическом анализе крови, нужны бактериологические, цитологические и биохимические исследования ликвора.

Антибактериальная терапия — основной метод лечения при менингите. Антибиотик назначается с учетом чувствительности к нему возбудителя, способности препарата проникать в ЦСЖ и накапливаться там в концентрации, достаточной для подавления возбудителя. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения (цефотаксим — 100–150 мг/кг либо цефтазидим — 60–90 мг/кг, а в возрасте после месяца — цефтриаксон — 80–100 мг/кг) в сочетании с аминогликозидами в дозах, более высоких, чем среднетерапевтические. Если на фоне этой комбинации через 48–72 ч не обнаруживается выраженной динамики в ЦСЖ, антибактериальную терапию следует усилить. При стафилококковом и энтерококковом менингите показан ванкомицин (20 мг/кг каждые 8 ч) в сочетании с карбопенемами (меронем в дозе 15 мг/кг каждые 6 ч), оксалидиноны (линезолид или зивокс).

Длительность курса антибактериальной терапии — 3 нед. Основными лабораторными критериями ее эффективности являются санация ликвора, снижение цитоза, нормализация биохимических показателей. Пассивную иммунотерапию целесообразно проводить специфическими иммуноглобулинами направленного действия (при выделении соответствующего возбудителя). Назначение дексаметазона при гнойных менингитах обсуждается в каждом конкретном случае.

Прогноз после перенесенного неонатального менингита определяется наличием либо отсутствием осложнений: гидроцефалии, абсцессов мозга, локального вентрикулита, порэнцефалии (мультикистозная энцефаломалиция), атрофии белого вещества коры.

Благодаря новым эффективным антибактериальным препаратам, смертность от гнойных менингитов у новорожденных снизилась до 10 %, хотя по отдельным видам этого заболевания она существенно выше. Последствия инфекционного поражения мозга никогда не бывают изолированными, они сочетаются с ГИЭ, поэтому к лечению подключаются нейротрофические препараты. После выписки из стационара дети в течение 3 лет наблюдаются неврологом, а по показаниям — нейрохирургом.

Врожденные аномалии развития мозга

Врожденные пороки развития (ВПР) в значительной мере определяют перинатальную и раннюю неонатальную смертность. Причины возникновения ВПР могут быть генетическими, хромосомными и тератогенными. Выделяют большие (БАР) и малые (МАР) аномалии развития головного и спинного мозга.

К **БАР** относятся те нозологические формы, которые сопровождаются грубыми нарушениями структуры органа или его отдельных частей, что расценивается как нарушение церебрального морфогенеза. В результате БАР дети либо быстро погибают, либо становятся инвалидами.

К **МАР** относят такие изменения структуры того или иного органа (глаза, носа, ушей, кожи, конечностей и т. д.), при которых (в отличие от БАР) функция органа остается неизменной. Речь идет о незначительных внешних косметических дефектах.

В основе развития ВПР головного и спинного мозга лежат нарушения их формирования на ранних стадиях эмбриогенеза [5–7].

Тератология изучает аномальное развитие плода, а также патофизиологические механизмы этого развития. Тератогенными факторами могут быть:

- метаболические дисфункции беременной (сахарный диабет, гипотиреозидизм, голодание и др.);
- медикаментозные средства, применяемые женщиной во время беременности;
- физические факторы окружающей среды (ионизирующая радиация);
- химические факторы (курение, употребление алкоголя, наркотиков, вдыхание внутрь веществ);
- инфекции матери (TORCH: токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, герпесвирус, ВИЧ и др.) [33, 39].

Возникшие в процессе тератогенеза нарушения могут локализоваться на клеточном уровне (хромосомные дефекты — геномные и хромосомные мутации) либо на субклеточном молекулярно-биологическом уровне (точечные мутации, приводящие к генным болезням). Время повреждения может быть различным: периоды гаметогенеза, бластогенеза (первая неделя после оплодотворения), эмбриогенеза (16-й день — 11-я нед. гестации), фетогенеза (с 12-й нед., т. е. с 75-го дня внутриутробной жизни). Соответственно, в зависимости от срока возникновения ВПР условно выделяют несколько их типов: гамеопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

Период **бластогенеза** является первым критическим, вторым критическим периодом являются 15–40-й дни внутриутробной жизни. В периоде **гаметогенеза** (в процессе закладки и развития половых клеток родителей либо во время оплодотворения и дробления зиготы) воздействие по-

вреждающего фактора приводит к гибели зародыша, спонтанному аборт, мертворождению, грубым ВПР, хромосомным болезням, ферментопатиям. **Бластопатия** — патология зародыша, возникающая под влиянием различных вредных факторов в период интенсивного его деления. Проявляется внематочной беременностью, нарушением формирования плаценты, грубыми ВПР, самопроизвольным аборт. **Эмбриопатии** обусловлены действием тератогена с 16-го дня после оплодотворения до формирования плаценты (75-го дня внутриутробного развития) и характеризуются ВПР, гибелью зародыша, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами. **Фетопатии** обусловлены воздействием повреждающих факторов на плод. В связи с тем, что в фетальном периоде преобладают процессы роста и дифференцирования, при многих фетопатиях имеются признаки морфофункциональной незрелости, задержки внутриутробного развития. В силу того, что развивающийся мозг эмбриона и плода имеет свои критические периоды, когда он обладает повышенной чувствительностью к воздействию тератогена, по характеру выявленной патологии можно предположить ориентировочные сроки повреждения.

Наиболее важными критическими периодами развития ЦНС являются:

- дорзальная индукция — первичная нейруляция и формирование каудального отдела нервной трубки (3–4-я нед. гестации);
- вентральная индукция, временной пик которой приходится на 5–6-ю нед. гестации;
- нейрональная пролиферация (2–4-й мес. гестации);
- нейрональная миграция (3–5-й мес. гестации);
- организация (с временным пиком 6-й мес. гестации – 1 год постнатальной жизни);
- миелинизация (весь первый год жизни от рождения).

Болезни первичной нейруляции — дефекты формирования нервной трубки. Вредные воздействия, возникающие в этот период, нарушают процесс закрытия нервной трубки, что приводит к сочетанным порокам развития головного мозга, шейного отдела позвоночника, менингеальных сосудов и кожи. При этом формируются пороки развития, часто несовместимые с жизнью: анэнцефалия, полный краниошизис, миелошизис, черепно-мозговые грыжи.

Болезни вентральной индукции возникают в результате значительного нарушения развития хорды, преходальной мезодермы, костей лицевого черепа и переднего мозга. При этом в патологический процесс вовлекается прозенцефалон (парные оптические пузырьки, обонятельные луковицы и тракты), телэнцефалон (церебральные гемисферы, боковые желудочки, базальные ганглии), диэнцефалон (таламус и гипоталамус). Среди болезней вентральной индукции наиболее значимыми являются

прозэнцефалия, голопрозэнцефалия, ателэнцефалия, уродства лица и переднего мозга.

Болезни нейрональной пролиферации включают ряд синдромов, сопровождающихся истинной микроцефалией или макроцефалией (истинная микроцефалия, семейная изолированная макроцефалия, истинная макроцефалия, церебральный гигантизм, синдром Видемана–Беквита, ахондроплазия, нейрокожные синдромы типа гемангиоматоза Райли–Смитта, туберозный склероз, синдром Штурге–Вебера, односторонняя макроцефалия и др.).

Болезни клеточной миграции возникают вследствие нарушения движения клеток из вентрикулярных и субвентральных зон в те зоны мозга, где им предназначено быть, чаще в большие полушария и мозжечок. К этим БАР относятся: шизэнцефалия, агирия (лиссэнцефалия), пахигирия (микроцефалия), полимикрогирия, нейрональная гетеротопия, агенезия мозолистого тела.

Болезни организации. В течение внутриутробной жизни (начиная с 3-го триместра) и первых нескольких лет постнатальной головной мозг претерпевает тонкие процессы организации: быстрый рост всех его частей, углубление извилин и борозд полушарий, клеточное дифференцирование в коре с появлением миелинизации. Созревание идет от продолговатого мозга через ганглии ствола и средний мозг к большим полушариям. Вредные воздействия в этот период не приводят к грубым порокам развития мозга, однако нарушения ультраструктур мозговых тканей (особенно дендритные аномалии) могут обусловить задержку темпов психомоторного развития. К болезням организации относятся многие ассоциативные нарушения, обнаруживаемые при многих эмбриопатиях, синдром Рубинштейна–Тейби, трисомии 13–15, некоторых обменных заболеваний. Кроме того, нарушения в процессе организации могут создавать условия для повышенной чувствительности мозга к гипоксии, что является фоном для ВЧК.

Болезни миелинизации. Временной период окружения миелином аксонов весьма продолжителен (до нескольких лет постнатальной жизни), причем в различных отделах ЦНС он протекает неравномерно. Только по окончании процессов миелинизации можно говорить о возможности нормального функционирования афферентных (чувствительных) и эфферентных (двигательных) проводящих путей. Процесс миелинизации идет от проводящих путей через спинной и продолговатый мозг ко всей системе подкорковых узлов, затем захватывает теменно-височные, лобные области, пирамидную систему. Миелинизация нарушается при многих врожденных и наследственных заболеваниях, на первый план выступают двигательные расстройства, судороги и умственная отсталость. Примера-

ми демиелинизирующих заболеваний могут быть гипоплазия белого вещества головного мозга, аминокислотопатии, фенилкетонурия и др.

НЕКОТОРЫЕ БОЛЬШИЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ

К порокам развития конечного мозга из-за неполного смыкания нервной трубки по средней линии относятся: анэнцефалия, полный краниошизис, миелошизис, черепно-мозговые грыжи, агенезия мозолистого тела.

Черепно-мозговые грыжи. Эти БАР головного мозга возникают в результате выпадения содержимого полости черепа через врожденный дефект кости. Среди мозговых грыж выделяют три основных вида, возникающих на 22–26-й нед. гестации.

Менингоцеле — мозговая грыжа, при которой через костный дефект происходит выпячивание только твердой и паутинной оболочек мозга. Возникает полость заполнения спинномозговой жидкостью.

Энцефалоцеле — ВПР мозга в виде дефекта черепа и грыжевого выпячивания мозговой ткани (черепно-мозговая грыжа). Чаще всего локализуется в затылочной области и сочетается с дисрафическими нарушениями, при которых в патологический процесс вовлекается мозжечок и средний мозг. Отмечается вовлечение желудочковой системы мозга. В половине случаев данный вид порока сопровождается гидроцефалией.

Спинномозговые грыжи — ВПР мозга, возникающие в области спинного мозга. Они объединены общим названием *spina bifida*. В основе порока лежит дефект развития остистых отростков и дужек позвонков, а также их тел. Эти грыжи могут располагаться в различных отделах, в зависимости от чего выделяют шейную, грудную, поясничную и крестцовую (самая частая) грыжи. Если грыжевое выпячивание содержит лишь мозговые оболочки, речь идет о менингоцеле. Когда стенка грыжевого мешка состоит из видоизмененных элементов задней части спинного мозга, применим термин «менингоцистоцеле».

Клиническая картина очень характерна: имеется грыжевое выпячивание в месте костного дефекта, кожа вокруг него изменена, мацерирована, т. к. через врожденный дефект вытекает ликвор (ликворея). Неврологические расстройства зависят от уровня нарушений спинного мозга (L₁–L₂ до S₂–S₄) и проявляются двигательными расстройствами (парезы, параличи, нарушения чувствительности и др.). Порок характеризуется быстрым увеличением размеров грыжи, вентрикулитом, гидроцефалией, присоединением менингита.

Диагноз спинномозговых грыж не представляет трудностей, однако для определения дальнейшей тактики требуются дополнительные методы исследования (НСГ, КТ, МРТ и др.). Лечение симптоматическое или хирургическое.

К порокам развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства относят синдромы Денди–Уокера, Арнольда–Киари, врожденную гидроцефалию, гидроанэнцефалию и порэнцефалию.

Врожденная гидроцефалия — порок развития, в основе которого лежит чрезмерное накопление в вентрикулярной системе или в субарахноидальном пространстве ликвора и вторично атрофии мозгового вещества. В качестве тератогенных агентов врожденной гидроцефалии чаще всего выступают внутриутробные инфекции. Также она может быть обусловлена наследственной патологией (сцепленной с X-хромосомой).

Механизмы формирования врожденной гидроцефалии следующие:

1. Избыточная выработка и накопление ликвора вследствие воспалительных заболеваний мозга и его оболочек.
2. Нарушение процессов резорбции ликвора.
3. Препятствие на пути движения ликвора (окклюзия отверстий Монро, блокада полости третьего желудочка, стеноз и окклюзия сильвиева водопровода, окклюзия четвертого желудочка, нарушение проходимости субарахноидальных пространств).

Клинические проявления гидроцефалии подробно описаны в разделе «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия». Следует отметить, что в течении врожденной гидроцефалии в зависимости от причин, ее вызывающих, могут быть некоторые особенности. Так, при гидроцефалиях, обусловленных врожденным токсоплазмозом, увеличение окружности головы начинается с первых дней жизни. При гидроцефалиях, связанных с наличием препятствий на пути движения ликвора, окклюзия сильвиева водопровода является самой тяжелой быстро прогрессирующей формой. Вторичные гидроцефалии, возникшие вследствие гипоксически-травматических повреждений, наоборот, не являются столь злокачественными, и неврологические расстройства появляются по мере прогрессирования внутричерепной гипертензии. Атрезия отверстий Люшка и Мажанди (синдром Денди–Уокера) характеризуется, помимо внутренней гидроцефалии, полной или частичной аплазией червя мозжечка и кистозным расширением IV желудочка, может сочетаться с изменениями извилин и борозд мозга, агенезией мозолистого тела.

Лечение врожденной гидроцефалии определяется ее этиологией и активностью патологического процесса. Целью нейрохирургических вмешательств является создание дополнительных путей оттока ликвора в подпаутинное пространство и другие полости тела (вентрикуло-артериальный или вентрикуло-перитонеальный шунты). Исход заболевания зависит от ряда факторов: тяжести первичных поражений, уровней внутричерепной гипертензии, времени начала терапии.

Атрезия мозолистого тела может быть изолированным ВПР, а также являться частью какого-либо синдрома. При атрезии на внутренней по-

верхности полушарий отсутствует поясная извилина, борозды принимают радиальное положение, расходясь «веером» от того места, где должно быть мозолистое тело. Нередко этот порок обнаруживается при хромосомных и генных дефектах (синдром трисомии 8, 18 и др.). В последующем у пациентов может отмечаться развитие и прогрессирование гидроцефалии, судороги, задержка темпов психомоторного развития.

Множественные пороки развития при хромосомных заболеваниях. Хромосомные заболевания часто сопровождаются множественными врожденными аномалиями, в частности ВПР головного мозга. Хромосомные синдромы с наличием такого порока могут быть следующими: трисомия 8, трисомия 9, трисомия 13 (синдром Патау), трисомия 18 (синдром Эдвардса), трисомия 21 (синдром Дауна), трисомия 22, частичная трисомия (4p, 4q, 10q, 11q), синдром кошачьего крика (5p), синдром 9q, 13q, 9p и др. Наиболее часто встречаются синдромы Дауна (1 : 7000 новорожденных), Патау (1 : 5000), Эдвардса (1 : 7000), кошачьего крика (популяционная частота неизвестна).

Синдром Дауна характеризуется наличием микроцефалии, косоного разреза глаз, эпиканта, гипертелоризма, макроглоссии, а также короткопалостью, поперечной «обезьяньей» бороздой на ладонях. Нередко присутствует врожденный порок сердца, имеется иммунодефицит, чем и обусловлена склонность к воспалительным процессам. Изменения неврологического статуса сводятся к задержке психомоторного развития, мышечной гипотонии и др.

Синдром Патау характеризуется микро- или гидроцефалией, микрофтальмией, колобомой радужки, расщеплением мягкого неба, полидактилией, деформацией костей и стоп. Возможны аномалии развития половых органов (двуругая матка и аномалии мошонки, крипторхизм), порок сердца.

Синдром Эдвардса характеризуется следующим симптомокомплексом: микроцефалией, микрофтальмией, колобомой радужки, косопалостью, пороками сердца. Возможна атрезия пищевода, удвоение матки.

Синдром кошачьего крика часто сочетается с пренатальной гипотрофией, микроцефалией, микрогнатией, короткой шеей, гипертелоризмом, узким «птичьим» лицом. У детей отмечается грубая задержка психомоторного развития (прил.).

Таким образом, аномалии развития головного и спинного мозга составляют от 10 до 30 % всех ВПР и занимают одно из первых мест в их структуре. Частота ВПР ЦНС варьируется от 1 до 10 случаев на 1000 родов [2].

Дисметаболические энцефалопатии

Дисметаболические энцефалопатии составляют преимущественно наследственные болезни обмена веществ, в основе которых лежат генные мутации, приводящие к недостаточности и даже полному отсутствию того или иного фермента (ферментопатиям). Следствием этого являются метаболические расстройства, приводящие к задержке психомоторного развития и др. Одним из основных признаков моногенных болезней, обусловленных постоянным действием этиологического фактора, является хронический прогрессивный характер течения болезни. Подавляющее большинство всей наследственной патологии обмена веществ наследуется по рецессивному (аутосомному либо сцепленному с X-хромосомой) типу. Доминантное наследование встречается реже.

В зависимости от преимущественного поражения того или иного вида обмена можно выделить наследственные дефекты обмена аминокислот, углеводов, липидов, а также (реже) витаминов, пуринов, пиримидинов, ферментов эритроцитов, структурных белков и др.

Все наследственные болезни обмена имеют общие признаки: задержка умственного развития, атетозы, атаксия, судорожный синдром, коматозные состояния, специфический запах мочи, тела, аномалии скелета, изменения волос, кожи, катаракта, синдром мальабсорбции, гепатоспленомегалия, необъяснимые смерти sibсов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Среди нарушений метаболизма аминокислот (аминоацидопатий) наиболее значимой является **фенилкетонурия** (фенилпировиноградная олигофрения). Ее частота в популяции составляет 1 : 10 000. Заболевание обусловлено врожденным отсутствием или дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы и других ферментов (реже), обеспечивающих превращение фенилаланина в тирозин. В результате метаболического блока происходит значительное накопление во всех тканях и жидкостях организма большого фенилаланина и его производных (фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин и др.). Фенилаланин и его дериваты оказывают прямое токсическое действие на ЦНС. Вторично происходят нарушения в обмене тирозина, триптофана, глутаминовой кислоты, липопротеидов, нейромедиаторов (катехоламина и серотонина).

Начальные признаки болезни обнаруживаются на 2–3-м мес. жизни: вялость либо беспокойство, частая рвота, потеря массы, специфический (мышинный) запах мочи. В дальнейшем возникают нарушения пигментного обмена, экзематозные изменения кожи, диарея, рвота, судороги, про-

грессирующая задержка психомоторного развития. Фенотипически дети с фенилкетонурией имеют светло-русые волосы, слабопигментированную кожу, голубые глаза. Умственная отсталость прогрессирует от тяжелых форм идиотии до дебильности. Психологические расстройства проявляются в 3 вариантах: шизофреноподобном варианте, простом слабоумии, неврозоподобном варианте (с явлениями заторможенности или раздражительности). Неврологическая картина обусловлена уменьшением массы мозга. Микроцефалия сочетается с расширением боковых желудочков и субарахноидального пространства. Изменения миелина, обнаруживаемые при гистологическом исследовании, заключаются в накоплении цереброзидов и холестерина в белом и сером веществе. Возможен фиброзный глиоз, снижение числа кортикальных нейронов.

Диагноз фенилкетонурии должен быть поставлен в периоде новорожденности, т. к. только ранняя диагностика и назначение патогенетического лечения являются залогом благоприятного прогноза. Ранняя диагностика возможна благодаря массовому скринингу новорожденных с применением микробиологического метода. Основным принципом лечения является исключение из пищи продуктов, содержащих фенилаланин, использование для детей первого года жизни белковых гидролизатов («Лофенолак», «Кетонил», «Минофен» и др.). При такой диете ребенок получает в сутки 25–40 мг/кг фенилаланина, и основным критерием эффективности диеты является нормализация его обмена (0,02–0,08 г/л).

Прочие наследственные нарушения обмена аминокислот встречаются реже. К ним относятся гистидинемия, триптофанурия (болезнь Хартнапа), гомоцистинурия, лейциноз (болезнь кленового сиропа), алкаптонурия, ацидемия, тирозинемия и др.

Неонатальная гипераммониемия может быть обусловлена печеночной недостаточностью, тяжелой ГИЭ, парентеральным питанием, первичными дефектами синтеза мочевины и редкими формами нарушений обмена аминокислот (глициновая энцефалопатия, изовалериановая или пропионовая ацидемия, карбоксилазная недостаточность и др.). При всех перечисленных аномалиях первичное нарушение локализуется в печени и сопровождается стойким увеличением содержания аммиака в крови. Эта группа заболеваний возникает преимущественно спорадически, но не исключен и аутосомно-рецессивный тип передачи. Заболевание рано манифестирует: наблюдается снижение церебральной активности, прогрессирующая сонливость, рвота, гипотония.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

К группе наследственных дефектов обмена углеводов относится ряд редко встречающихся заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе лежат генетические дефекты, связанные с врожден-

ным дефицитом или полным отсутствием различных энзимов. Церебральные расстройства всегда вторичны. К наследственным дефектам обмена углеводов относятся:

- галактоземия, фруктоземия (обусловлены патологией обмена моносахаридов);

- гликогенозы (I тип — болезнь Гирке; II тип — болезнь Помпе; III тип — болезнь Форбса–Кори и др.), обусловленные патологией обмена полисахаридов, в частности гликогена;

- патология обмена дисахаридов (лактазы, мальтазы, сахарозы).

Галактоземия (популяционная частота — 1 : 100 000 новорожденных). В основе заболевания лежит врожденный дефицит галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы или галактокиназы, что приводит к накоплению галактозы и галактозо-1-фосфата в крови и тканях.

В зависимости от степени выраженности энзимдефицита, клиническая симптоматика проявляется либо в первые дни (I тип), либо несколько отсроченно (II тип). При I типе на фоне вскармливания грудным молоком возникает метеоризм, потеря массы тела, гипербилирубинемия, быстро нарастают симптомы интоксикации, присоединяются инфекции (вплоть до септических), появляются признаки печеночной интоксикации, затем недостаточности (геморрагические расстройства, гепатомегалия), прогрессируют дистрофические расстройства. При II типе общесоматические расстройства менее выражены, и доминирует неврологическая симптоматика. В неврологическом статусе отмечаются: мышечная гипотония, ригидность затылочных мышц, спонтанный горизонтальный нистагм, судороги, в дальнейшем — грубая задержка темпов психомоторного развития, быстрое развитие катаракты. Эти симптомы обусловлены токсическим действием галактозо-1-фосфата на ЦНС и отеком мозга вследствие накопления галактозы в ликворе и желудочках мозга, хрусталике глаза [20]. На аутопсии у погибших детей обнаруживаются пролиферативные изменения нейронов, жировая дистрофия печени. У детей, погибших в более старшем возрасте, определяется микроцефалия, кортикальная дегенерация, атрофия белого вещества, склероз, мозжечковая дегенерация.

Диагностика галактоземии заключается в правильном сборе анамнеза (выявление непереносимости молока у членов семьи) и подтверждается биохимическими тестами (обнаружение в крови и моче больных высоких уровней галактозы: более 0,2 и 0,25 г/л соответственно). Стойкая гипогликемия в сочетании с вышеуказанной клинической симптоматикой должна насторожить врача в отношении данной обменной патологии. Неоспоримым диагностическим тестом является повышение уровней причиннозначимых для заболевания ферментов в эритроцитах.

Лечение заключается в использовании безлактозных диет (по крайней мере, 3 года), медикаментозных препаратов, улучшающих обмен галактозы, гепатопротекторов, антиоксидантов, нейропротекторов.

Гликогенозы — это наследственные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. В их основе лежит энзимный дефект, вследствие которого нарушается нормальный распад гликогена, что приводит к накоплению его в различных органах (печени, почках, скелетных мышцах, нервной ткани, миокарде). Существует 12 типов гликогенозов.

Клиническая симптоматика проявляется уже в грудном возрасте. Отмечается вялость, адинамия, рвота, снижение массы тела, гипогликемические судороги. Вторично нарушается жировой обмен, что обусловлено липидемией и усиленным отложением жира в подкожно-жировой клетчатке и внутренних органах. Быстро развиваются нарушения функции печени, задерживается психомоторное развитие, могут наблюдаться бульбарные нарушения, спастические параличи и др.

Лечение гликогенозов разработано недостаточно, большое внимание уделяется диетотерапии (увеличение в рационе ребенка количества углеводов, ограничение жира; потребление белков должно соответствовать возрастной норме). Прогноз зависит от степени вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов, сопротивляемости интеркуррентным заболеваниям.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Группа наследственных дефектов обмена липидов весьма обширна и включает различные по генезу состояния, патогенетически в той или иной степени связанные с нарушениями жирового обмена.

Гликолипидозы — заболевания, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу и обусловленные нарушением процессов распада гликолипидов. Гликолипидозы подразделяют на цереброзидозы (болезни Гоше, Крабе), сульфатидозы (метахроматическая лейкодистрофия), церамидолигозидозы (синдром Фабри), ганглиозидозы (болезнь Тея–Сакса и др.).

Болезнь Гоше. В основе заболевания лежит утрата активности фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в клетках ретикуло-эндотелиальной системы глюкоцереброзида. Типичным признаком болезни является накопление клеток Гоше в костном мозге, селезенке, печени, лимфатических узлах. (Клетки Гоше — это «перегруженные» глюкоцереброзидом гистиоциты округлой формой).

В клиническом течении отмечают нарушение функции печени, геморрагический синдром, поражение костной системы, явления гиперспленизма (анемия, лейко-, тромбоцитопения). Поражение ЦНС отмечается только при детском или инфантильном типе (II тип), который рассматривается клиницистами как острое нейропатическое заболевание

(повышение мышечного тонуса, судороги и др.). Прогноз индивидуален в каждом конкретном случае.

Болезнь Тея–Сакса (инфантильный Gm2-ганглиозидоз). В основе заболевания лежит генетически обусловленное нарушение обмена ганглиозидов как следствие энзимного дефицита, сопровождающееся их повышенным отложением в сером веществе (в 100–300 раз выше нормы), а также в печени, селезенке. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, частота — 1 : 250 000.

Заболевание развивается постепенно и проявляется в возрасте 4–6 мес.: ребенок становится менее активным, теряет приобретенные ранее навыки, у него быстро прогрессирует задержка психического развития (до идиотии), развивается слепота, глухота, появляются и нарастают моторные нарушения (гипотония мышц, паралич конечностей), часто возникают судороги с опистотонусом, псевдобульбарные нарушения, дети быстро худеют.

Диагностика основана на определении активности гексозаминидазы А в лейкоцитах крови. Прогноз неблагоприятен: через 1–1,5 года наступает смерть.

Аналогичные неврологические проявления характерны для сфинголипидоза (болезнь Ниманна–Пика). Это наследственный липоидоз, характеризующийся накоплением в ретикулоэндотелиальной системе фосфолипида сфингомиелина вследствие утраты энзимной активности сфингомиелиназы. Это аутосомно-рецессивное заболевание встречается с частотой 1 : 10 000, характеризуется очень злокачественным течением. Помимо тяжелых неврологических нарушений, имеется поражение печени (продолжительная желтуха, гепатоспленомегалия и др.). Прогноз неблагоприятен.

Поражения головного мозга могут возникать вследствие **заболеваний щитовидной железы**, в частности **врожденного гипотиреоза**. Неонатальный гипотиреоз может быть связан:

- с собственно тиреоидной патологией (первичный гипотиреоз), дефектами развития щитовидной железы (гипоплазия, эктопия);
- врожденными нарушениями биосинтеза тиреоидных гормонов;
- гипоталамо-гипофизарными нарушениями (третичный-вторичный гипотиреоз);
- периферической резистентностью к тиреоидным гормонам;
- транзиторными неонатальными нарушениями тиреоидной функции и ее регуляции [29].

В этиологии тиреоидного дисгенеза (первичный гипотиреоз) предполагается генетический дефект, однако идентифицировать его не удалось. Аутоиммунные факторы, действуя самостоятельно или в совокупности с факторами внешней среды, могут оказывать влияние на функцию щитовидной железы.

Клиника гипотиреоза весьма типична: дети вялые, слабо сосут, плохо набирают в массе, имеют характерные фенотипические проявления (большой язык, широко расставленные глаза, часто пупочная грыжа за счет диастаза прямых мышц живота). Желтуха имеет пролонгированное течение. Характерна неврологическая симптоматика (мышечная гипотония, снижение физиологических и сухожильно-периостальных рефлексов, склонность к гипотермии, трофическим расстройствам). В недиагностированных случаях быстро прогрессирует задержка психофизического развития и наступает умственная отсталость. Задержка интеллектуального развития обусловлена дефицитом тиреоидных гормонов, принимающих активное участие в формировании и функционировании в неонатальном периоде головного мозга плода. При раннем выявлении врожденного гипотиреоза поражения головного мозга обратимы.

Лечение заключается в назначении заместительной тиреоидной терапии.

ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЖЕЛТУХАХ

Неконъюгированный (непрямой) билирубин является токсическим соединением. Он, будучи гидрофобным и липофильным, не растворяется в воде и, следовательно, не может быть элиминирован из организма без конъюгации (превращения в водорастворимую форму). Причины непрямой гипербилирубинемии различны: гемолитическая болезнь новорожденного, наследственные конъюгационные желтухи (например, синдром Криглера–Наджара), приобретенные желтухи (вследствие гипоксически-ишемического поражения, родовой травмы, препаратов парентерального питания и др.), желтухи инфекционно-токсического генеза.

При нарастании гипербилирубинемии (чаще при изоиммунизации) билирубин способен преодолеть ГЭБ и вызвать билирубиновую интоксикацию [36]. Патологическое воздействие билирубина приводит к желтушно-му прокрашиванию нейронов и их гибели. Особенно страдают базальные ганглии, кора гиппокампа, субталамические ядра и мозжечок. Церебральная кора не вовлекается в патологический процесс. При гистологическом исследовании мозга умерших детей обнаруживают явления нейронального некроза. В то же время известно, что даже при отсутствии грубых структурных нарушений нервных тканей мозговые функции в последующем могут быть снижены за счет транзиторного билирубинового цитотоксикоза. Это касается и других органов и систем: сердца (токсическая кардиопатия), печени (угнетение выработки факторов свертывания и снижение ее белково-синтетической функции), почек (некроз ренальных тубулярных клеток), желудочно-кишечного тракта (парез кишечника), поджелудочной железы (при воздействии на островки Лангерганса билирубин угнетает выработку инсулина, что способствует гипергликемии).

Клиника билирубиновой энцефалопатии складывается из классического симптомокомплекса: летаргии, ригидности затылочных мышц, опистотонуса, угнетения физиологических и сухожильно-периостальных рефлексов, высокого тона крика, повышения температуры, появления судорог. Выделяют следующие *стадии заболевания*:

- билирубиновой интоксикации (апноэтическая), связанная с токсическим воздействием билирубина на органы и ткани и заключающаяся в появлении признаков эндогенной интоксикации;

- спастическая (манифестации клинических проявлений), характеризующаяся появлением признаков внутричерепной гипертензии, гипертермией и обусловленная проникновением билирубина через ГЭБ с распространением в нейронах;

- мнимого благополучия, развивающаяся спустя 1–2 мес. после купирования 2-й стадии и характеризующаяся уменьшением неврологических расстройств;

- отдаленных последствий, характеризующаяся развитием церебральных нарушений разной степени тяжести в виде детского церебрального паралича, нейросенсорной глухоты, паралича зрения и задержки психического развития разной степени тяжести.

В заключение следует отметить, что головной мозг новорожденного ребенка имеет достаточные компенсаторные возможности. В ответ на травмирующие агенты возникают компенсаторно-приспособительные процессы, обеспечивающие восстановление утраченных функций и сохранение функционального единства нервной системы. Развивающийся мозг имеет повышенную толерантность к гипоксии. Это связано с его морфологической незрелостью (меньшее количество нейронов, аксонов, синапсов, а следовательно, и меньшая зависимость от потребляющей энергию ионного насоса). Новорожденные, перенесшие асфиксию в родах, в 50–75 % случаев могут сохранять свои церебральные функции [2, 45]. В ответ на гипоксию потребности головного мозга новорожденного в глюкозе, лактате, аминокислотах снижаются, вследствие чего замедляются процессы роста. Повышенная секреция катехоламинов, характерная для родового стресса, снижает степень ишемического повреждения нервных клеток. И напротив, угнетение секреции катехоламинов способствует усилению ишемического повреждения нейронов. Следовательно, нервные клетки, подвергшиеся гипоксически-ишемическим повреждениям, не утрачивают способности к развитию. Однако они функционируют на более низком уровне, причем при создании более благоприятных условий их реабилитационный потенциал значительно возрастает. Эта особенность и является основанием для поиска наиболее эффективных методов восстановительной терапии.

Литература

1. *Барашнев, Ю. И.* Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. М. : Триада-Х, 2001. 640 с.
2. *Барашнев, Ю. И.* Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных / Ю. И. Барашнев // Руководство по безопасному материнству / под ред. Ю. И. Барашнева. М. : Триада-Х, 1998. С. 373–432.
3. *Барашнев, Ю. И.* Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. 2000. № 5. С. 39–42.
4. *Барашнев, Ю. И.* Структурные поражения головного мозга у новорожденных с врожденной инфекцией / Ю. И. Барашнев, А. В. Розанов, А. И. Волобуев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2006. Т. 51. № 2. С. 10–13.
5. *Барашнев, Ю. И.* Врожденные пороки развития головного мозга у плодов и новорожденных / Ю. И. Барашнев, А. В. Розанов, Л. А. Петрова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2005. Т. 50. № 6. С. 9–12.
6. *Барашнев, Ю. И.* Инвалидность с детства : недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга / Ю. И. Барашнев, А. В. Розанов, А. И. Волобуев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2005. Т. 50. № 3. С. 43–50.
7. *Барашнев, Ю. И.* Гипоксическая энцефалопатия : гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск новых методов лекарственной терапии / Ю. И. Барашнев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2002. Т. 47. № 3. С. 25–31.
8. *Бадалян, Л. О.* Руководство по неврологии раннего детского возраста / Л. О. Бадалян, Л. Т. Журба, Н. М. Всевожская. Киев : Здоров'я, 1980. 527 с.
9. *Беляева, И. А.* Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных / И. А. Беляева, Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова // Рос. педиатр. журн. 2007. № 3. С. 49–54.
10. *Бурдули, Г. М.* Репродуктивные потери / Г. М. Бурдулин, О. Г. Фролова. М. : Триада-Х, 1997. С. 148.
11. *Вейн, А. М.* Синдром вегетативной дистонии / А. М. Вейн // Заболевания вегетативной нервной системы. М. : Триада-Х, 1997. 234 с.
12. *Володин, Н. Н.* Судороги новорожденных — семиотика и дифференциальная диагностика / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, Н. Д. Суворова // Журн. неврологии и психиатрии. 2004. № 11. С. 64–69.
13. *Пальчик, А. Б.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. 2-е изд., испр. и доп. М. : МЕДпресс-информ, 2006. 256 с.
14. *Евтушенко, Н. Н.* Возможности терапии нетравматического апаллического синдрома у детей / Н. Н. Евтушенко, Н. К. Омеляненко // Журн. неврологии и психиатрии. 2001. Т. 101. № 11. С. 19–25.
15. *Журба, Л. Т.* Клиника и лечение повреждения плечевого сплетения у детей раннего возраста / Л. Т. Журба // Проблемы нейровирусных заболеваний и реабилитация паралитических повреждений. М., 1971. Т. 15. С. 108.
16. *Заваденко, Н. М.* Применение инстенона при лечении минимальной мозговой дисфункции у детей / Н. М. Заваденко // Журн. неврологии и психиатрии. 2002. Т. 102. № 5. С. 29–35.
17. *Интенсивная терапия в педиатрии : практ. рук.* / под ред. В. А. Михельсона. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. 552 с.

18. *Клинико-энцефалографические* критерии прогноза последствий перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей / Е. Л. Иванова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 49. № 6. С. 12–16.
19. *Кузьмичева, Н. А.* Галактоземия : диагностика и неонатальный скрининг / Н. А. Кузьмичева, С. Г. Калининкова, П. В. Новиков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 1. С. 40–44.
20. *Шабалов, Н. П.* Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. 3-е изд., испр. и доп. М. : МЕДпресс-информ, 2004. Т. 2. 640 с.
21. *Основы перинатологии* / под ред. Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. М. : МЕДпресс-информ, 2004. 631 с.
22. *Пальчик, А. Б.* Диагностика боли у новорожденных детей / А. Б. Пальчик, С. А. Бочкарева, Н. П. Шабалов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 2. С. 11–23.
23. *Прямкова, Ю. В.* Фетальный иммунный ответ на протяжении 22–40 недель гестации / Ю. В. Прямкова, Г. А. Самсыгина // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 1. С. 7–14.
24. *Ратнер, А. Ю.* Неврология новорожденных / А. Ю. Ратнер. М. : Бином, 2006. 368 с.
25. *Рогожин, Д. В.* Листерия у детей / Д. В. Рогожин, А. М. Ожегов, С. А. Зварыгин // Педиатрия. 2004. Т. 83. № 4. С. 71–76.
26. *Семенов, О. Г.* Лечение тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных тканевым активатором плазминогена / О. Г. Семенов, А. С. Иова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 1. С. 16–19.
27. *Скрипченко, Н. В.* Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Н. В. Скрипченко, М. В. Иванова, Г. Г. Иванова // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 1. С. 101–113.
28. *Степанов, А. А.* Функции эндокринных желез у новорожденных / А. А. Степанов, Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова // Рос. педиатр. журн. 2007. № 3. С. 55–58.
29. *Шишкина, Е. В.* Натальная цереброспинальная травма у доношенных новорожденных (неврологическая клинико-диагностическая корреляция, дифференцированное лечение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Е. В. Шишкина ; Краснояр. гос. мед. акад. Красноярск, 2006. 27 с.
30. *Abell, H. T.* Intracerebral hemorrhage and its sequelae in high risk newborn infants in relation to oxygen deficiency status / H. T. Abell, F. Kleinhaus, W. Lamme // Kinderarztl. Praz. 1992. Vol. 60. № 2. P. 40–42.
31. *Backer, C. J.* Group B streptococcal infections / C. J. Backer // Clin. Perinatol. 1997. Vol. 24. P. 59–70.
32. *Barker, C. J.* Mothers labies and diseasears in late life / C. J. Backer. London : B. M. J. Publishing Group, 1994. Vol. 23. P. 45–56.
33. *Fenichel, G. M.* Neonatal neurology. Churchill Livingstone / G. M. Fenichel. New York, 1990. Vol. 54. P. 77–82.
34. *Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates peripheral factors and outcome* / N. N. Finner [et al.] // J. Pediatrics. 1981. Vol. 98. P. 112–117.
35. *Gartner, L. M.* Inconjugated hyperbilirubinemia / L. M. Gartner, Kwang-Sun-Lee // In. Neonatal. Perinatol. Medicine / ed. by A. A. Fanaroff, R. J. Martin. C. V. Mosby Company, 1987. P. 946–966.
36. *Greenough, A.* Bacterial sepsis and meningitis / A. Greenough // Seminar Neonatal. 1996. № 1. P. 147–159.
37. *Kemp, A. S.* The neonatal immune system / A. S. Kemp, D. E. Cambell // Seminar Neonatal. 1996. Vol. 1. P. 67–75.

38. *Matsui, D.* Perinatal Toxicology / D. Matsui, G. Koren // Pediatrics and Perinatology / ed. by P. D. Gluckman, M. A. Heumann. Arnold, 1996. P. 968–970.
39. *Neonatal encephalopathy and Cerebral Palsy (Defining the Pathogenesis and Pathophysiology)*. Washington, 2003. 94 p.
40. *Richardson, B. S.* Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus / B. S. Richardson, A. D. Bosking // Comb. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 1998. Vol. 119. № 3. P. 717–723.
41. *Roth, S. C.* Relation between cerebral oxidate metabolism following birth asphyxia and neurodevelopmental / S. C. Roth, D. Azzopardi, A. D. Edwards // Dev. Med. Child. Neurol. 1992. Vol. 32. P. 285–309.
42. *Strategies for the prevention of early onset neonatal group B streptococcus sepsis. A decision analysis* / D. J. Rouse [et al.] // Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 83. P. 483–494.
43. *Thoresen, M.* Cooling the newborn after asphyxia — physiological and experimental background and its clinical use / M. Thoresen // Semin. Neonatol. 2000. Vol. 5. P. 61–73.
44. *Volpe, J.* Neurology of newborn / J. Volpe. New York, 1996. 930 p.

КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ ОСНОВНЫХ БОЛЬШИХ АНОМАЛИЙ МОЗГА

Анэнцефалия — отсутствие большого мозга.

Полный краниошизис — неполное закрытие черепа и позвоночного канала.

Миелошизис — ВПР головного и спинного мозга, обусловленные дефектом закрытия задней части нервной трубки.

Менингоцеле — мозговая грыжа, при которой через костный дефект происходит выпячивание твердой и паутинной оболочек мозга.

Энцефалоцеле — ВПР в виде дефекта черепа и грыжевого выпячивания мозговой ткани (черепно-мозговая грыжа).

Энцефалоцистоцеле — мозговая грыжа, состоящая из мозговой ткани и пространства, сообщающегося с желудочковой системой мозга.

Прозэнцефалия — ВПР, обусловленный неполным разделением мозга на большие полушария.

Голопрозэнцефалия — ВПР, при котором конечный мозг не разделен и представлен полусферой.

Ателэнцефалия — отсутствие больших полушарий и подкорковых ядер при сохранности костей черепа.

Аринэнцефалия — ВПР, характеризующийся единым желудочком и отсутствием деления на полушария. Сочетается с грубой внутренней гидроцефалией, аномалией развития промежуточного мозга, подкорковых ядер, зрительных бугров, полосатых тел. При этом образуется глаз (циклопия), содержащий 2 хрусталика и 2 соска зрительных нервов.

Шизэнцефалия — тяжелое кортикальное уродство, проявляющееся агенезией центральной части зрительной стенки.

Пахигирия (макрогирия) — анатомическая аномалия, характеризующаяся утолщением ряда извилин мозга с отсутствием вторичных и третичных извилин.

Микрогирия и полигирия (микрополигирия) — ВПР мозга, при которых извилины мелкие и неправильно расположенные.

Лиссэнцефалия (агирия) — резкое уменьшение или отсутствие борозд и извилин, а также послойной архитектоники коры больших полушарий.

Нейрональная гетеротопия — порок, обусловленный миграцией нервных клеток из серого вещества в белое.

Оглавление

Список сокращений	3
Введение.....	4
Травматические интранатальные повреждения головного и спинного мозга. Родовая травма	5
Повреждение костей черепа и скальпа.....	5
Внутричерепные кровоизлияния.....	6
Течение родовых травм головного мозга.....	13
Родовые повреждения спинного мозга.....	14
Другие родовые повреждения	20
Лечение родовых травм спинного мозга.....	21
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия.....	22
Определение понятия	22
Патогенез гипоксически-ишемической энцефалопатии.....	23
Классификация гипоксически-ишемической энцефалопатии	26
Клиника гипоксически-ишемической энцефалопатии	27
Локализация поражений мозга.....	28
Расстройства ликвородинамики. Гидроцефалия	31
Расстройства сознания при гипоксически-ишемической энцефалопатии	35
Методы диагностики при гипоксически-ишемической энцефалопатии	37
Прогноз гипоксически-ишемической энцефалопатии.....	37
Неонатальные судороги	39
Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных.....	50
Инфекционные поражения мозга и/или его оболочек в периоде новорожденности	56
Особенности иммунного ответа у новорожденных детей.....	56
Менингиты у новорожденных детей	57
Энцефалиты у новорожденных	61
Врожденные аномалии развития мозга	62
Некоторые большие аномалии развития	65
Дисметаболические энцефалопатии	68
Наследственные дефекты обмена аминокислот	69
Наследственные дефекты обмена углеводов	70
Наследственные дефекты обмена липидов.....	71
Поражения головного мозга при желтухах.....	73
Литература	76
Приложение	79